



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS POR  
INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA, EN EL HOSPITAL  
JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA EN EL PERÍODO 2010-  
2014.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN  
DE TÍTULO MÉDICO Y MÉDICA**

**AUTORES:**

Byron René Maldonado Cabrera

Estefanía Elizabeth Maldonado Merino

**DIRECTOR:**

Dr. José Vicente Roldán Fernández

**CUENCA – ECUADOR**

2016



## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El tratamiento de artritis reumatoide ha cambiado, con la introducción de anticuerpos monoclonales, que han permitido controlar la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento se asocia a reacciones adversas.

**OBJETIVO:** Determinar prevalencia, factores de riesgo asociados a las reacciones adversas por uso de Infliximab para el tratamiento de artritis reumatoide en pacientes del hospital José Carrasco en el periodo 2010-2014.

**MÉTODO:** Se realizó un estudio de prevalencia corte analítico, transversal, universo de 120 pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide que reciben Infliximab en el Hospital José Carrasco cuales 91 pacientes fueron ingresados en el estudio por contar con todas las variables a analizar. Los datos se obtuvieron de elaboración de un formulario con historias clínicas. La información se analizó con SPSS, se utilizó análisis descriptivo y asociación de variables, presentado a través de tablas.

**RESULTADOS:** Participaron 91 pacientes, 78.02% mujeres, mediana de edad media 50 años. Prevalencia total de reacciones adversas al Infliximab llego 16,48%; estas aumentaban con el tiempo de tratamiento, del 20% al inicio, al 46,67% al final. Reacción adversa a la infusión y administración más frecuente fue urticaria, con 4,40% y 3,30%; las infecciones más frecuentes fueron de vías respiratorias altas, del 10,99%. El factor de riesgo detectado fue la presencia de nódulos reumatoides (p: 0,018, IC 95: 1,19-7,09 RP; 2,917).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de reacciones adversas secundarias al tratamiento con Infliximab fue del 16,48%, y se asoció a la presencia de nódulos reumatoides.

**PALABRAS CLAVES:** REACCIONES ADVERSAS, INFLIXIMAB, FACTORES DE RIESGO, ARTRITIS REUMATOIDEA, NODULOS REUMATOIDEOS.



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Treatment of rheumatoid arthritis has been modified with the introduction of monoclonal antibodies, which allowed good control of the disease. However, treatment is associated with adverse reactions.

**PURPOSE:** The purpose of this study was to determine the prevalence and risk factors associated with adverse reactions from the use of Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients of José Carrasco Arteaga hospital in 2010-2014.

**METHOD:** A prevalence study of analytical, cross-section was performed, with a universe of 120 patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis receiving Infliximab in José Carrasco Arteaga Hospital of which 91 patients were admitted in the study because they had all variables to be analyzed. The data were obtained from the development of a form made from medical records. Data was analyzed using SPSS, a descriptive variables and association analysis, presented through tables was used.

**RESULTS:** A total of 91 patients, 78.02% female, median average age of 50 years. The overall prevalence of adverse reactions to infliximab came to 16.48%; these increased with treatment time, 20% at baseline to 46.67% at the end. The adverse reaction to the infusion and more frequent administration was urticaria, with 4.40% and 3.30%; the most common infections were upper respiratory tract, 10,99%. The risk factor detected was the presence of rheumatoid nodules ( $p: 0.018$ ; 95: RP 1.19 to 7.09; 2.917).

**CONCLUSIONS:** The prevalence of secondary adverse reactions to treatment with Infliximab was 16.48%, and was associated with the presence of rheumatoid nodules.

**KEYWORDS:** ADVERSE REACTIONS, INFLIXIMAB, RISK FACTORS, RHEUMATOID ARTHRITIS, RHEUMATOID NODES.



INDICE

**RESUMEN**.....-2-

**ABSTRACT**.....-3-

**CAPITULO I** ..... - 13 -

    1.1 INTRODUCCIÓN ..... - 13 -

    1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... - 14 -

    1.3 JUSTIFICACIÓN ..... - 16 -

**CAPITULO II** ..... - 17 -

**MARCO TEÓRICO**..... - 17 -

        2.1 INTRODUCCION ..... - 17 -

        2.2 EPIDEMIOLOGÍA ..... - 17 -

        2.3 INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN ARTRITIS REUMATOIDE..... - 17 -

        2.4 INFLIXIMAB..... - 18 -

        2.5 REACCIONES ADVERSAS ..... - 19 -

        2.6 EPIDEMIOLOGIA ..... - 19 -

        2.7 MECANISMOS PATOGÉNICOS DE LAS REACCIONES AGUDAS..... - 19 -

        2.8 MECANISMOS PATOGÉNICOS DE REACCIONES TARDÍAS ..... - 20 -

        2.9 TIPOS LAS REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON INFLIXIMAB: - 20 -

        -

        2.10 CONTRAINDICACIONES ..... - 22 -

        2.11 FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS EN INFLIXIMAB.. - 23 -

**CAPITULO III** ..... - 24 -

    3.1 OBJETIVO GENERAL..... - 24 -

    3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS ..... - 24 -

**CAPITULO IV** ..... - 25 -

**DISEÑO METODOLÓGICO** ..... - 25 -

        4.1 TIPO DE ESTUDIO..... - 25 -

        4.2 AREA DE INVESTIGACION: ..... - 25 -

        4.3 POBLACION DE ESTUDIO ..... - 25 -



4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.-.....	- 25 -
4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.-.....	- 25 -
4.6 VARIABLES DEL ESTUDIO .....	- 25 -
4.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	- 26 -
4.8 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS .....	- 26 -
4.9 PROCEDIMIENTOS: .....	- 27 -
4.10 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS.....	- 27 -
4.11 ASPECTOS ÉTICOS .....	- 28 -
4.12 RECURSOS: .....	- 28 -
4.13 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	- 30 -
<b>CAPITULO V</b> .....	- 31 -
RESULTADOS.....	- 31 -
DISCUSIÓN:.....	- 46 -
CONCLUSIONES .....	- 46 -
RECOMENDACIONES .....	- 52 -
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 53 -
ANEXOS.....	- 58 -



**DERECHOS DE AUTOR**

Yo , Byron René Maldonado Cabrera autor de la tesis “PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS POR INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA, EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA EN EL PERÍODO 2010-2014 ”, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 31 de Agosto del 2016

**Byron René Maldonado Cabrera**

**C.I: 0106856347**



**DERECHOS DE AUTOR**

Yo Estefanía Elizabeth Maldonado Merino, autora de la tesis "PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS POR INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA, EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA EN EL PERÍODO 2010-2014 ", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, 31 de Agosto del 2016

**Estefanía Elizabeth Maldonado Merino**

**C.I: 1104878804**



**RESPONSABILIDAD**

Byron René Maldonado Cabrera autor de la tesis "PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS POR INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA, EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA EN EL PERÍODO 2010-2014 "autor de la tesis certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 31 de Agosto del 2016

**Byron René Maldonado Cabrera**

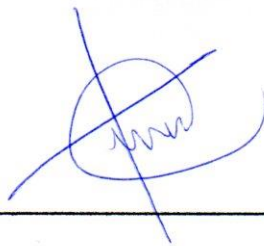
**C.I: 0106856347**



**RESPONSABILIDAD**

Estefanía Elizabeth Maldonado Merino autor de la tesis “PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS POR INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA, EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA EN EL PERÍODO 2010-2014 ”autor de la tesis certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 31 de Agosto del 2016



---

**Estefanía Elizabeth Maldonado Merino**

**C.I: 1104878804**



## **AGRADECIMIENTO**

El presente trabajo de tesis le agradecemos a Dios por habernos brindado la perseverancia y fortaleza necesaria para finalizar con éxito este proyecto, a pesar de las adversidades que se presentaron durante la realización del mismo.

A nuestro director y asesor de tesis, Dr. José Roldan quien nos brindó su apoyo incondicional, en el desarrollo de cada etapa de este proyecto, con sus conocimientos, experiencia nos brindó una acertada orientación y dirección.

De manera especial nuestro agradecimiento a la Dra. María Kourilovitch, directora inicial de tesis quien al no pertenecer más al cuerpo docente de nuestra institución, no pudo acompañarnos en la finalización de esta investigación, pero supo ser la mano que nos apoyó brindándonos su visión crítica para este estudio.

También les agradecemos a nuestros profesores que durante nuestra carrera profesional nos han aportado con sus conocimientos a nuestra formación académica y moral.

Finalmente nuestra gratitud a todo el departamento de docencia del hospital José Carrasco Arteaga, y las distintas áreas que fueron fundamentales para llevar a cabo de manera fidedigna este proyecto de investigación, colaborando de manera desinteresada y brindándonos todas las facilidades posibles para llevar al cabo este proyecto.

**LOS AUTORES**



**DEDICATORIA**

*Esta tesis va dedicada a Dios, quién supo guiarme por el buen camino, sin permitirme decaer ante las adversidades en el camino, brindándome la fortaleza necesaria para continuar en pie de lucha y no decaer ante los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la esperanza, ni desfallecer en el intento.*

*A mi familia por estar siempre presentes, acompañándome y brindándonos su apoyo y ayuda.*



## DEDICATORIA

*Esta tesis va dedicada para mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles. Me han dado todo lo que soy como persona, valores, principios, carácter, empeño, perseverancia, y coraje para conseguir nuestros objetivos.*

*Gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta.*



## **CAPITULO I**

### **1.1 INTRODUCCIÓN**

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica degenerativa autoinmune que afecta principalmente a la membrana sinovial de las articulaciones, cartílago y hueso(1)(2).

El tratamiento de la artritis reumatoide ha cambiado durante los últimos años con la introducción de anticuerpos monoclonales inhibidores el factor de necrosis tumoral, como infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab que mejoraron la calidad de vida, cambiando el curso y el pronóstico de la enfermedad, sin embargo su utilización, (siendo en general segura) es asociado a reacciones adversas(3).

Entre las más frecuentes están las reacciones alérgicas en el sitio de aplicación como erupciones, además puede presentarse fiebre, hipotensión, disnea e hipersensibilidad, que se puede producir dentro de las primeras 2 horas de infusión, y se puede prevenir y/o manejar por la premedicación(4).

El siguiente estudio pretende determinar la prevalencia y factores asociados a las reacciones adversas presentadas con el uso de Infliximab en los pacientes con artritis reumatoide en el área de medicamentos biológicos del hospital José Carrasco Arteaga.



## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de artritis reumatoide con la introducción de los anticuerpos monoclonales en especial los inhibidores del factor de necrosis tumoral han cambiado el pronóstico, ha logrado inducir remisión en la actividad de dicha enfermedad en los últimos años.

Aunque la terapia anti TNF alfa neutralizante reduce signos y síntomas de la artritis reumatoide y es bien tolerada por pacientes produce reacciones adversas en el 0,8 - 1.3% de los pacientes(5)(6). Las reacciones adversas se presentan; en los momentos de la infusión, siguientes a la administración (mayor a una hora hasta una semana) y tardías. A su vez se subclasifican de acuerdo a la gravedad en serias y graves (7).

Entre las reacciones adversas producidas por el Infliximab están: las reacciones inmediatas generalmente mediadas por factores genéticos y anticuerpos anti Infliximab. Las manifestaciones más frecuentes son fiebre escalofríos, dolor musculo esquelético, náuseas, vómitos, diarrea y erupciones cutáneas (8)(9).

Boyman y colaboradores en su revisión sistemática describen reacciones de hipersensibilidad tales como prurito, urticaria y angioedema. En los casos graves, el tracto respiratorio puede estar involucrado, con angioedema laríngeo y broncoespasmo que conduce a la disnea, taquipnea y disfonía. (8). Reacciones como infecciones también son efectos adversos comunes en paciente con tratamiento de Infliximab.

S. Ja describe en su meta análisis que incluye ensayos clínicos controlados y randomizados de 48.676 pacientes que utilizaban agentes biológicos entre ellos anti TNF. Los pacientes tratados con Infliximab presentan un número mayor de infecciones, como de las vías respiratorias altas, del tracto urinario, reactivación de la tuberculosis, e infecciones serias con un (OR 1.47, 95% IC 1.20 a 1.86). (5)

El aumento de las reacciones adversas a este medicamento es variable y tiene distintas asociaciones entre genéticas y propias del medicamento(10)(11)(12).

Los factores que incrementan las reacciones adversas son muchos entre estos podemos citar; la edad mayor a 65 años, enfermedades concomitantes, sexo femenino, abandono al tratamiento y la posterior reinserción al mismo, alcohol, el no advertir al médico de



infecciones previas a la administración del fármaco, el número de dosis administradas y la generación de auto anticuerpos contra Infliximab, este último siendo el mayor importancia por algunos autores (13)(14)(3)(15), por ejemplo, Krintel y colaboradores en su estudio de 218 pacientes con un seguimiento de 52 semanas, los anticuerpos antiinflixmab fueron encontrados en un porcentaje de 56% en los pacientes e incremento el riesgo de reacciones adversas, OR=5.06, 95% IC 2.36, 10.84; P<0.0001 (16)

El conocimiento de la prevalencia y factores asociados a las reacciones adversas al Infliximab es importante ya que permite un manejo oportuno de las mismas, reduciendo el riesgo de mortalidad y morbilidad en los pacientes tratados con Infliximab demostrado en diversos estudios (16)(17)(18). Choquette y colaboradores analizaron un total de 24852 dosis de Infliximab infundidas, las cuales un 59% presentaron factores asociados a reacciones adversas entre las cuales los pacientes mayores de 65 años con un 66% presentaron mayor número de reacciones adversas, las pacientes con comorbilidades se presentaron en un 17% con un riesgo relativo de 2,2% p 0,0025. La presencia de nódulos reumatoides se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y como factor para el desarrollo de eventos adversos con un porcentaje del 25% riesgo relativo de 2,7 y valor de p 0.011 (18).

Al no haber estudios con un periodo de tiempo y un número aceptable de pacientes en la salud pública en el país, en donde se ha evaluado factores asociados a reacciones adversas por Infliximab en pacientes con artritis reumatoide se ha planteado la siguiente interrogante: ¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados a reacciones adversas por Infliximab en pacientes con artritis reumatoide, en el Hospital José Carrasco Arteaga?



## 1.3 JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide es una poliartritis inflamatoria autoinmune, que representa un problema de salud pública(19), en especial en países de América Latina como el nuestro, y tratamiento de la cual incurre en costos sustanciales directos e indirectos para la atención médica y social(20). La introducción de terapias biológicas ha mostrado altos costos en el tratamiento en pacientes con actividad de la enfermedad en moderada y severa que han fallado a un tratamiento convencional con los fármacos modificadores de la enfermedad, ha reducido notablemente la inflamación y la actividad de la enfermedad, llevando a remisión, pero su perfil de seguridad ha mostrado distintas reacciones adversas desde leves a severas (21)(10).

Aunque las reacciones adversas son poco comunes deben ser consideradas, como riesgo latente que se puede presentar en cualquier paciente(19)(22). Al no existir estudios con un periodo de tiempo y un número aceptable de pacientes en la salud pública de nuestro país, en donde se ha evaluado factores asociados a reacciones adversas por Infliximab en pacientes con artritis reumatoide nos hemos visto en la necesidad de investigar la prevalencia y factores asociados a las reacciones adversas en los pacientes tratados con Infliximab en el área de biológicos en el hospital José Carrasco Arteaga con el fin de establecer un adecuado conocimiento de reacciones adversas que se suscitan en nuestro medio, y la comparación con la realidad de a nivel de América Latina, además de privilegiar la prevención y el tratamiento oportuno de dicha reacciones, mejorando su morbimortalidad.

Cabe destacar que los resultados obtenidos en este estudio serán cimientos para determinar estrategias de prevención y capacitación del personal ante alguna reacción adversa que eventualmente se puede suscitar.





## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 INTRODUCCION

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica con expresión clínica variable que se manifiesta por una progresiva y destructiva poliartritis, en asociación con evidencia serológica de autoreactividad(11).

En la últimas décadas las terapias biológicas con anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  causaron una mejoría muy importante de la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide, demostrado una disminución del número de articulaciones inflamadas, del dolor y mejoría de la capacidad funcional (23).

Factor de necrosis tumoral es una citoquina clave en la patogénesis de la artritis reumatoide. El bloqueo del TNF lleva a una significativa mejoría del cuadro clínico y detiene la progresión radiológica(1)(24)(21)(25).

Infliximab fue el primer anti TNF- $\alpha$  utilizado como primera línea de terapia(3).

#### 2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la artritis reumatoide estimada en la población es 0,5-1% con una incidencia media anual de 0.02–0.05% (26)(15)(27)(19).

#### 2.3 INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN ARTRITIS REUMATOIDE

##### FISIOPATOLOGÍA Y EFECTOS DE LA TERAPÉUTICA

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es un componente central en la cascada de citoquinas inducidas en la AR, junto con la interleucina 1 (IL-1), y es producido en el organismo principalmente por monocitos activados(28). Los efectos biológicos de esta molécula son diversos, debido a que prácticamente todas las células expresan sus receptores en la membrana, y son por tanto dianas biológicas. En el hígado, TNF- $\alpha$  potencia los efectos de las IL-1 y 6 como inductores de los reactantes de fase aguda. En el endotelio



activa la expresión de moléculas de adhesión que facilitan la extravasación de leucocitos a los tejidos adyacentes, lo cual constituye la base celular de la inflamación.(12)

Elevación de los niveles de TNF- $\alpha$  se han observado en el líquido sinovial y la membrana sinovial de pacientes con AR. TNF- $\alpha$  juega un papel central en la producción de la inflamación y degradación ósea, una desregulación persistente puede llevar a una condición inflamatoria crónica sistémica.

La introducción de los inhibidores de TNF- $\alpha$  ha revolucionado las opciones de tratamiento con AR que resulta en el desarrollo de otros DMARD biológicos, los Inhibidores del TNF tuvieron su licencia por primera vez para su utilización clínica en 1998; tres han sido aprobados para la tratamiento de la AR.(3)

### **2.4 INFLIXIMAB**

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$ . Se une con alta afinidad a la membrana de TNF- $\alpha$  e inhibe su efecto mediante el bloqueo de las interacciones del receptor TNF- $\alpha$  (10)(28).Fue el primer anticuerpo anti-TNF que fue evaluado clínicamente para pacientes con AR (20).

A diferencia de otros agentes, el Infliximab también es citotóxico para las células que expresan TNF(4).Infliximab necesita ser administrado por infusión intravenosa y tiene una vida media terminal de 8-10 días. Por lo tanto, se administra cada 4-8 semanas y la dosis varía de 3 a 6 (a 10) mg / kg.(29)(11)

Inhibidores de TNF, generalmente se utilizan en pacientes con AR activa en los que no ha habido una respuesta satisfactoria a uno o más DMARDs convencionales como metotrexate. El tratamiento con Infliximab inhibe la progresión de daño articular, incluso en pacientes que no recibieron MTX (30)(20).

#### **2.4.1 ANTICUERPOS CONTRA INFLIXIMAB**

El uso prolongado de Infliximab puede inducir la formación de anticuerpos contra sí mismo que generalmente da lugar a reacciones adversas y baja respuesta clínica en un 30% (29)(31), teniendo que aumentar dosis para obtener similares respuestas anteriores la



aparición de los mismos. La producción de anticuerpos contra Infliximab comienza a partir de la sexta semana de infusión(32).

La aparición de estos anticuerpos es fundamental para tomar decisiones terapéuticas, como cambiar o no de Infliximab a otro o incluso probar con otra diana terapéutica.(29)

Los pacientes que llegaron a ser positivo para anticuerpos contra Infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente de dos a tres veces) para tener una reacción adversa a la infusión frente a los fueron negativos. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de ambos anticuerpos a Infliximab y reacciones a la infusión(33).

### **2.5 REACCIONES ADVERSAS**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud una reacción adversa a un medicamento se define como: cualquier respuesta a un fármaco o producto medicinal que es 'nociva y no intencionada, que tenga lugar en dosis utilizadas normalmente en los seres humanos para la profilaxis, diagnóstico, o terapia de la enfermedad o para la modificación de una función fisiológica (34). Las reacciones relacionadas con la perfusión, se definen como cualquier acontecimiento adverso que ocurre durante la infusión o una hora después de la misma, las reacciones tardías son cualquier acontecimiento adverso que ocurre posterior a dos semanas, después de repetir la infusión(35).

### **2.6 EPIDEMIOLOGIA**

La terapia con medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral, presenta reacciones adversas entre estas, un aumento de infecciones, el aparato respiratorio es el sitio más frecuente (36), además existe la posibilidad de reactivación de tuberculosis latente,(37). Las reacciones de hipersensibilidad presentan una tasa de 0.08- 0.28 variando de acuerdo a las horas de infusión (4), niveles bajos de hemoglobina, linfocitopenia también se han reportado (38)(21)(8)(38).

### **2.7 MECANISMOS PATOGENICOS DE LAS REACCIONES AGUDAS**

Las reacciones agudas a la infusión ocurren generalmente en la administración del medicamento y con lleva riesgos potenciales, entre la más grave la anafilaxia.



Lo cual genera un riesgo de la liberación de masiva de citoquinas inmunes entre estas se citan el TNF-a, interferón-g, y la interleucina 6 son los principales actores secretados por las siguientes células (monocitos, macrófagos, células T citotóxicas y células NK. Las células anteriores se unen a la porción Fc de anticuerpos monoclonales lo que produce una destrucción celular y la posterior liberación de citoquinas generando un síndrome conocido síndrome de liberación masiva de citoquinas, produciendo los siguientes efectos, erupción, hipotensión, náuseas, taquicardia , disnea, y la fiebre(39)(17)(40)(22).

## **2.8 MECANISMOS PATOGENICOS DE REACCIONES TARDÍAS**

Las reacciones tardías, están mediadas por anticuerpos contra el Infliximab de diferentes isotipos IgG, IgD, los cuales son esenciales en la activación de la cascada del complemento, demostrando una reducción sérica de C3 y C4 y el complemento total, con una infiltración inflamatoria alrededor de los vasos.(39) con infiltración de distintos tipos celulares entre ellos células linfoides, eosinófilos con signos de vasculitis produciendo alteraciones sistémicas en distintos tejidos(39)(41)(17)(31).

## **2.9 TIPOS LAS REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON INFLIXIMAB:**

Las reacciones de infusión, en el sitio de la inyección

Las reacciones de infusión en el sitio de inyección de Infliximab son relativamente frecuentes y aumentan con el uso de este y la producción de anticuerpos contra Infliximab (24) se presentan en un 3% (17).

Se pueden clasificar en sistémicas y locales de acuerdo a su duración en agudas, las cuales ocurren durante la infusión o una hora después, las tardías después de la hora hasta los 14 días, a su vez estas pueden ser leves (cefalea, mareos, prurito, náuseas) moderadas (alza térmica, urticaria, palpitations, dolor retroesternal, falta de aire, hipotensión o hipertensión con la variación en la presión arterial sistólica entre 20 y 40 mmHg) y severas (alta fiebre con escalofríos, disnea con sibilancias, hipotensión o hipertensión con la variación en la presión arterial sistólica > 40 mmHg) (42)(22)(14).



### **2.9.1 Infecciones**

Los agentes inhibidores del TNF aumentan el riesgo de padecer infecciones, principalmente en pacientes en mal estado general que presenta desnutrición e inmunosupresión causadas por bacterias, hongos y virus siendo los sitios más frecuentes el aparato respiratorio, la piel, tejidos blandos y el tracto urinario (3)(43). Además infecciones que requieren un abordaje hospitalario entre estas sepsis también son reportadas(42)(44)(7)

- **Tuberculosis**

Se ha reportado casos de infección por mycobacterium tuberculosis en pacientes que han usado Infliximab, esto se debe a que el TNF tiene un rol importante en la defensa contra la tuberculosis, existe un aumento en el riesgo de infección 4 veces mayor en relación con los pacientes con artritis reumatoide no tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral(32).

### **2.9.2 Otras infecciones oportunistas**

Varios agentes oportunistas pueden causar infecciones en pacientes tratados con Anti TNF, entre estos están las fúngicas. Los hongos aislados con mayor frecuencia son coccidioidomicosis, histoplasmosis, y aspergillosis(44)(46)(42), aunque también se han observado infecciones por Pneumocystis variando de acuerdo a la región geográfica (9)(46).

### **2.9.3. Neoplasias y linfomas**

Los pacientes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral presentan un mayor riesgo de neoplasias hematopoyéticas entre estas un incremento en el riesgo de padecer linfomas (7)(19)(44).

La relación con otras neoplasias es controversial (47) . Los pacientes que utilizan Anti TNF en Artritis Reumatoide generalmente poseen una enfermedad avanzada y de difícil control con un mayor grado de inflamación razón por la cual los estudios son inconsistentes, necesitando un seguimiento a largo plazo(48).



### **2.9.4 Lupus inducido por fármacos**

El uso de Infliximab se ha vinculado con manifestaciones de autoinmunidad(22)(42), Se han descrito varias características genéticas asociadas al desarrollo de lupus inducido por fármacos , entre ellas, determinados alelos de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) como el DR2(42).

El surgimiento de anticuerpos antinucleares, anti ADN de doble cadena, que son más específicos para lupus eritematosos sistémico, y menos comunes en artritis reumatoide(9).

### **2.9.5 Enfermedades Desmielinizantes**

Se ha observado raros casos de enfermedades desmielinizantes vinculadas con el uso de Infliximab(46) como neuromielitis óptica, recaída-remisión esclerosis múltiple esclerosis múltiple, (24) siendo reversibles con la retirada del tratamiento (42).

### **2.9.6 Insuficiencia cardiaca congestiva**

Insuficiencia cardiaca congestiva o exacerbación de la misma, se produce con el uso de Infliximab generalmente a dosis altas 10mg/kg (42)(43), contraindicando su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA clase III/IV (49).

Los mecanismos por el cual se produce insuficiencia y su exacerbación se explican por los efectos del Infliximab a nivel de las arteriolas produciendo vasodilatación(42).

## **2.10 CONTRAINDICACIONES**

Las contraindicaciones de Infliximab se pueden clasificar en absolutas y relativas:

De las condiciones absolutas en la que no se puede usar Infliximab están insuficiencia cardiaca grado III/IV, infección activa o latente de tuberculosis, infecciones graves, sepsis, anafilaxia, antecedente de linfoma, aparición de neuritis óptica, esclerosis lateral amiotrófica y malignidad activa (42)(50)(17).

En los pacientes con las siguientes patologías: insuficiencia cardiaca I/II, hepatitis B, C, infección por VIH o infecciones crónicas, se debe tener precaución con el uso de Infliximab(42)(12)(51).



### 2.11 Factores asociados a reacciones adversas en Infliximab

Varios factores influyen en la pérdida de eficacia y el incremento de las reacciones adversas a Infliximab(18). La generación de auto anticuerpos contra Infliximab es uno de los principales factores que afectan la eficacia e incrementan las reacciones de infusión a este fármaco, otros factores como la obesidad no tienen datos concluyentes (18).

La administración conjunta de dos biológicos anti TNF se ha vinculado como un factor potencial que incrementa la frecuencia de infecciones en especial de las vías respiratorias superiores(52)(47). El tabaquismo está asociado con una incidencia mayor de neoplasias(53) en un ensayo clínico controlado aumento el riesgo de cáncer en pacientes con enfermedad pulmonar crónica(54).

La medicación concomitante especialmente los inmunosupresores elevan de manera significativa las enzimas hepáticas, por un periodo más prolongado que el grupo de control (55)(40). Según los grupos de edad la seguridad de Infliximab también debería ser analizada, el grupo de edad entre los 6 y los 11 años presento una discontinuación mayor al medicamento en comparación con edades de entre los 17 y 65 años(56). Los pacientes con comorbilidades se presentaron en un 17% con un riesgo relativo de 2,2% p 0,0025. La presencia de nódulos reumatoides se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y como factor para el desarrollo de eventos adversos con un porcentaje del 25% riesgo relativo de 2,7 y valor de p 0.011 (18).



## CAPITULO III

### OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia y factores asociados a reacciones adversas por Infliximab en pacientes con Artritis Reumatoide en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el período 2010-2014.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1 Distribuir las variables sociodemográficas y clínicas en los pacientes con Artritis Reumatoide.
- 3.2.2 Describir el tratamiento concomitante al Infliximab
- 3.2.3 Determinar la frecuencia y el tipo de Reacciones Adversas al Infliximab.
- 3.2.4 Establecer la relación entre las reacciones adversas con edad, sexo, enfermedad concomitante, número de dosis administrada, Nódulos Reumatoides, Síndrome de Sjogren y Anti CCP positivo.





## CAPITULO IV

### DISEÑO METODOLÓGICO

#### 4.1 TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio analítico transversal de prevalencia.

#### 4.2 AREA DE INVESTIGACION:

El trabajo fue realizado en la ciudad de Cuenca en el Área de Biológicos, y departamento de estadística, del Hospital José Carrasco Arteaga ubicada entre las calles Popayán y Pacto Andino, Camino A Rayoloma, Cuenca perteneciente a la provincia del Azuay.

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y OBSERVACIÓN:** Cada paciente de la especialidad de Reumatología, de la Unidad de Biológicos con artritis reumatoide tratada con Infliximab, del Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el año 2010-2014.

#### 4.3 POBLACION DE ESTUDIO

El universo total es de 120 historias clínicas pacientes con diagnóstico artritis reumatoide tratados con Infliximab en el periodo comprendido entre Enero del 2010 hasta Diciembre del 2014 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

#### 4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.-.

Historias clínicas de los pacientes con Artritis Reumatoide tratados con Infliximab.

#### 4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.-.

Historias clínicas de pacientes menores de 18 años.

Historias clínicas que no cumplan con la información requerida para el estudio.

#### 4.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

**4.6.1 Variables sociodemográficas y clínicas:** Número de historia clínica, Edad, Sexo, Comorbilidad, Duración de la artritis reumatoide (Artritis Reumatoide temprana y Artritis Reumatoide establecida).



**4.6.2 Vigilancia clínica:** Hemoglobina, glicemia, urea, creatinina, TGO, TGP, PCR, triglicéridos, colesterol, VSG.

**4.6.3 Factores asociados** Presencia de 1 o más de las siguientes características: enfermedad extraarticular (presencia de nódulos reumatoides, Síndrome de Sjogren), seropositividad (Factor reumatoide o anti CCP positivos)

**4.6.4 Medicación concomitante:** Metotrexate, terapia combinada DMARDs

**4.6.5 Reacciones Adversas: Según el tiempo de aparición**

4.6.5.1 Reacción de infusión (cualquier reacción adversa durante una infusión o dentro de 1 hora después de la infusión)

4.6.5.2 Reacciones siguientes a la administración (después de la 1ra hora hasta las 2 semanas).

4.6.5.3 Reacciones tardías (2 semanas después de repetir la infusión).

4.6.5.4 Infecciones (Primeros 2 meses después de la infusión).

## 4.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Anexo 2

## 4.8 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

**Métodos:** El método utilizado para Recolectar Información fue la observación indirecta la base de datos de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico artritis reumatoide tratados con Infliximab en el período comprendido entre Enero del 2010 hasta Diciembre del 2014 en el Hospital José Carrasco Arteaga (IESS).

**Técnicas:** Se realizó un análisis documental los datos obtenidos de la recolección de información de los pacientes con diagnóstico artritis reumatoide tratados con Infliximab en el período comprendido entre Enero del 2010 hasta Diciembre del 2014 que acudieron al Hospital José Carrasco Arteaga (IESS) de Cuenca.

**Instrumentos:** Se realizó formularios a partir de las Historias clínicas (anexo 1) y bitácoras que se abren a cada paciente por el personal de enfermería en cada administración de la medicación biológica, donde se encuentra los reportes de las reacciones adversas, las cuales fueron valoradas por el director/asesor de tesis.



#### **4.9 PROCEDIMIENTOS:**

Autorización.- Para desarrollar la presente investigación se pidió autorización del Coordinador general de Investigación del Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, en donde se aclarará la realización de dicho proyecto con la necesidad de obtener la información a partir de la base de datos AS 400.

Además de la aprobación del protocolo al decano de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca y la inscripción del protocolo en la Comisión de Proyectos de Investigación.

Supervisión.- La elaboración de la investigación fue supervisada por el director/asesor de investigación Dr. José Roldan.

Capacitación.- Los investigadores se capacitaron mediante consulta a especialistas en el tema, el manejo de programas estadísticos y la revisión bibliográfica correspondiente al tema.

#### **4.10 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS**

Una vez recolectada la información se utilizó los programas Epi-info y Spss 15.0 para tabular y analizar la información que fue recogida de la base de datos AS 400. Una vez recolectada se realizó una base de datos en el programa Epi-Info y se procesó en una computadora Pentium IV con el sistema operativo Windows 7 Professional, analizándola mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. Para el análisis descriptivo se utilizó, frecuencias, porcentaje, medidas de tendencia central y dispersión; en el análisis de asociación se aplicó el test del chi cuadrado; y para cuantificar la intensidad de la asociación se utilizó razón de prevalencia, intervalo de confianza y valor de P. Los resultados se presentaron en tablas simples y combinadas.



### 4.11 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó previa aprobación por parte del Consejo Directivo y la Comisión de Asesoría de Trabajos de Investigación, con la autorización del Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

Los formularios fueron aplicados previa revisión y aprobación por las autoridades correspondientes. La información recolectada, fue manejada únicamente por los investigadores y el director con absoluta discreción.

### 4.12 RECURSOS:

#### RECURSOS HUMANOS:

Responsables:

Byron René Maldonado Cabrera y Estefanía Elizabeth Maldonado Merino.

Director/Asesor del proyecto de investigación: Dr. José Roldán

#### RECURSOS MATERIALES

1. Base de datos AS 400
2. Buscador Pubmed
3. Flash memory 8 GB
4. CDs en blanco
5. Internet
6. Dos computadoras Pentium IV con el sistema operativo Windows 7 Professional, Microsoft Office XP y el paquete estadístico SPSS 11.0.
7. Impresora
8. Cartuchos con Tinta para Impresión
9. Libros de investigación
10. Carpetas
11. Lápiz y esferográficos
12. Hojas tamaño A4

## 13. Transporte

RUBROS	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALORTOTAL
Tiempo de internet	200 horas	0,60	120,00
Copias	300	0,02	6,00
Anillado	3	2	6,00
Empastado	4	10	40,00
Saldo telefónico.	5	5	15,00
<b>Materiales</b>			
Carpetas	4	1	4
CD en blanco	5	0,40	2,00
Flash memory 8 GB	2	15,0	30,0
Lápiz	4	0,35	1,40
Esferográficos	6	0,30	1,80
Paquete hojas tamaño A4	1	5,0	5,0
Cartuchos de tinta para impresión	4	18	72,00
<b>Transporte</b>			
Taxi	10	3,00	30,00
Bus de transporte urbano	50	0,25	12,50
<b>TOTAL</b>			<b>245,70</b>



4.13 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

OBJETIVO ESPECIFICO	ACTIVIDAD	RESULTADO	RECURSOS	MESES REQUERIDOS						
				1	2	3	4	5	6	
Presentación del Protocolo	Revisión bibliográfica	Elaboración del informe	Humanos Internet Libros Hojas A4 CD en blanco Anillado Cartuchos de tinta Computadora Impresora	X						
Recolección de datos	Levantamiento de la información	Llenar Formularios	Humanos Copias Cartuchos de tinta Esferográfico Transporte Base de datos		X	X				
Análisis e interpretación de datos	Tabulación de datos	Elaboración de cuadros estadísticos	Humanos Computadora Programas estadísticos				X	X		
Elaboración y presentación de informe final.	Cumplimiento de los objetivos planteados	Presentación de la investigación y resultados	Humanos Hojas A4 Empastado Cartuchos de tinta CD en blanco					X	X	

## CAPITULO V

### RESULTADOS

#### A. POBLACION DE ESTUDIO

De un total de 120 pacientes con Artritis Reumatoide en un periodo del 2010-2014, desde el cual se contaba con registro de las reacciones adversas que presentaban lo pacientes que recibieron Infliximab en el área de biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga. 91 pacientes fueron ingresados en el estudio ya que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los otros 29 pacientes no se agregaron al estudio por registros incompletos y algunos eran menores de edad.

#### B. CARACTERIZACIÓN SOCIO DEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN

**TABLA N°1**

**Distribución del grupo de estudio según sexo, tiempo de diagnóstico de artritis reumatoide, enfermedad concomitante y tratamiento de enfermedad concomitante. 2010-2014.**

CARACTERÍSTICAS		F=91	%=100
Sexo	Masculino	20	21,97
	Femenino	71	78,02
Tiempo de diagnóstico de Artritis Reumatoide	≤6 meses	1	1,09
	>6 meses	90	98,90
Enfermedad concomitante	Si	42	46,15
	No	49	53,84
Sé está tratando su enfermedad concomitante	Si	42	46,15
	No	49	53,84

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

Según las características de la población el grupo que predomina es el femenino con un 78,02%. Además encontramos que 98.9% de pacientes que utilizaba Infliximab tenían



artritis reumatoide establecida, mientras que el 1.09% presentaba una artritis temprana. El 46,15% presentaba enfermedad concomitante y recibía tratamiento para la misma.

**TABLA N°2**

**Distribución del grupo de estudio según edad, tiempo de diagnóstico hasta el uso de Infiximab, tiempo de inicio hasta de los síntomas hasta el diagnóstico. 2010 2014.**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Mediana</b>	<b>Cuartil 1</b>	<b>Cuartil 3</b>
Edad	50	39	61
Tiempo desde el diagnóstico hasta el uso de Infiximab	7	5	14
Tiempo desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico	4	2	5

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

Los pacientes se obtuvieron de manera secuencial, de manera no probabilística, se utilizó estadística no paramétrica para la presentación de datos.

La edad de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron Infiximab tuvo una mediana de 50 años (Q1 39 a Q3 61), el tiempo desde el diagnóstico hasta el uso de Infiximab tuvo una mediana 7 meses con un (Q1 de 5 meses y un Q3 de 14 meses), el tiempo desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico tuvo una mediana de 4 años con un Cuartil 1 de 2 años y un Cuartil 3 de 5 años.



## C. MEDICACION CONCOMITANTE

TABLA N°3

Distribución del grupo de estudio según el tiempo de tratamiento con Infliximab y medicación concomitante. 2010 2014

MEDICACIÓN CONCOMITANTE		TIEMPO DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB					
		< 4 dosis (3 meses)		> 4-8 dosis (3 meses a 1 año)		> 8 dosis (más de un año)	
		F	%	F	%	F	%
DMRDS	Metotrexato	2	2,19	11	12,08	29	31,86
	Sulfasalazina	0	0	0	0	0	0
	Cloroquina	2	2,19	0	0	3	3,29
	Leflunomida	0	0	1	1,09	0	0
	Azatioprina	0	0	1	1,09	1	1,098
MIXTOS con DMRDS	Sulfazalazina, Leflunomida, Azatioprina	0	0	1	1,09	0	0
	Metotrexato, Cloroquina	1	1,09	2	2,19	3	3,29
	Metotrexato, Sulfasalazina	0	0	1	1,09	0	0
	CloroquinaAzatioprina	0	0	0	0	3	3,29
	MetotrexatoAziatropina	0	0	1	1,09	0	0
	MetotrexatoLeflunomida	0	0	1	1,09	0	0
	Ninguno	1	1,09	10	1,98	16	1,58
OTROS	Paracetamol	0	0	4	4,39	4	4,39
	Prednisona	0	0	5	5,49	5	5,49
MIXTOS con otros mediamen tos	Aines + Paracetamol	1	1,09	2	2,19	4	4,39
	Aines+ Prednisona	0	0	3	3,29	5	5,49
	Paracetamol Prednisona	3	3,29	9	9,89	19	20,87
	Aines+Paracetamol+ Prednisona	2	2,19	3	3,29	13	14,28
	Ninguno	0	0	1	1,09	4	4,39

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

Según la combinación de dos variables, medicación concomitante para artritis reumatoide y tiempo de uso de Infliximab en relación al número de dosis claramente se puede observar que el fármaco modificador de la enfermedad de artritis reumatoide más utilizado, es el



metotrexato, solo o en combinación. El porcentaje de uso aumenta de acuerdo al número de dosis o tiempo que haya recibido el paciente Infliximab, al tener un tiempo de tratamiento con Infliximab de tres meses <4 dosis los pacientes que reciben metotrexate son 2,19% al tener un tiempo de tratamiento con Infliximab de tres meses a un año 4 - 8 dosis el porcentaje aumenta a 12.08% y al tener un tiempo de tratamiento > 8 dosis o por más de un año el porcentaje es 31,86%.

Se observa también que la sulfasalizilina fármaco modificador de la enfermedad de artritis reumatoide no es utilizada en terapia única, y su utilización es mínima combinado con metotrexato con un 1,09.

La combinación de fármacos modificadores de la enfermedad de artritis reumatoide más utilizada es metotrexato y cloroquina especialmente al utilizar más de 8 dosis de Infliximab o mayor a un año con un porcentaje de 3,29%

La medicación concomitante en el control de los síntomas se observa que la combinación más utilizada es paracetamol más prednisona con un porcentaje de 20,87% seguida por la combinación de antiinflamatorios no esteroideos mas paracetamol más prednisona con un 14,28% con un tiempo de tratamiento de Infliximab mayor a un año o >8 dosis.

Se observa al iniciar el tratamiento con Infliximab en el tiempo de <4 dosis o menor a tres meses la medicación concomitante es paracetamol más prednisona pero con un porcentaje menor 3,29%

## D. REACCIONES ADVERSAS AL INFLIXIMAB

TABLA N° 4

Distribución de 91 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron Infliximab en el área de biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga presentaron reacción adversa a la administración de Infliximab, en el período 2010 2014

REACCIÓN ADVERSAS	F	%
Si	15	16,48
No	76	83,51
Total	91	100

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

Las reacciones adversas de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron Infliximab fueron en un 16,48% representado por 15 del total de 9, los datos se obtuvieron del registro de las historias clínicas y junto con la hoja de bitácoras de registro de reacciones adversas.

TABLA N° 5

Distribución de grupo de estudio que presentaron reacción adversa a la administración de Infliximab, en relación al número de dosis o tiempo de tratamiento recibido en el período 2010 2014.

TIEMPO DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB	<4 dosis (3 meses)		> 4-8 dosis (3 meses a 1 año)		> 8 dosis (más de un año)	
	F	%	F	%	F	%
Reacción Adversa en general	3	20,00	5	33,333	7	46,67
Reacción de infusión	3	27,27	3	27,273	5	45,45
Reacciones siguientes a la administración	0	0,00	2	50,000	2	50,00
Infecciones	1	4,55	4	18,182	17	77,27

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La siguiente tabla nos demuestra que las reacciones adversas aumentan de acuerdo al número de dosis recibida o al tiempo de tratamiento, observándose un porcentaje de reacciones adversas de 20% con un número menor de 4 dosis o un tiempo de tratamiento menor de tres meses, aumentándose a un porcentaje de 46,67 % de reacciones adversas al recibir más de 8 dosis o por un periodo mayor de 1 año. El porcentaje es aún más evidente en las infecciones con un porcentaje de 4,55 al recibir menos de 4 dosis o un tiempo de tres meses de tratamiento, aumentando a un 77,27% el porcentaje de infecciones al recibir más de 8 dosis o por un periodo mayor de 1 año.

TABLA N°6

**Distribución del grupo de estudio que presentaron reacción adversa a la infusión de Infliximab, en el período 2010 2014.**

REACCIÓN DE INFUSIÓN		Si		No	
		N= 91	% =100	N= 91	% =100
Fiebre o Escalofríos		2	2,20	89	97,80
Hipotensión		0	0,00	91	100,00
Hipertensión		3	3,30	88	96,70
Disnea		1	1,10	90	98,90
Prurito		3	3,30	88	96,70
Urticaria		4	4,40	87	95,60
Cefalea		3	3,30	88	96,70
Reacciones de infusión serias o graves	Anafilaxia	1	1,10	90	98,90
	Hipotensión	0	0,00	91	100,00
	Convulsiones	0	0,00	91	100,00
	Erupción Eritematosa	4	4,40	87	95,60
<b>Total</b>		21	23,07	70	76,9

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La reacción más frecuente al momento de administrar la infusión de Infliximab fue urticaria con un porcentaje de 4,40 % junto con la reacción grave a la infusión erupción eritematosa con el mismo porcentaje, hipertensión prurito cefalea, se presentó en el 3,30% de los

pacientes, fiebre con un 2,20%. Manifestaciones de hipotensión o convulsiones no se presentaron.

**TABLA N°7**

**Distribución del grupo de estudio que presentaron reacción adversa siguientes a la administración de Infliximab, en el período 2010 2014**

REACCIONES SIGUIENTES A LA ADMINISTRACIÓN	SI		NO	
	N= 91	% =100	N= 91	% =100
Disnea	0	0	91	100
Urticaria	3	3,30	88	96,70
Edema facial	2	2,20	89	97,80
Hipotensión	0	0	91	100
Reacciones tardías	0	0	91	100
Reacciones tardías Artralgia	0	0	91	100
Reacciones tardías mialgia con fiebre	0	0	91	100
Reacciones tardías Erupción	0	0	91	100
<b>TOTAL</b>	5	5,49	86	94,50

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La siguiente tabla nos demuestra la distribución de las reacciones siguientes a la administración, después de la primera hora hasta la primera semana en la cual la más frecuente fue urticaria con un porcentaje de presentación de 3,30%, posterior en frecuencia a esta fue edema facial con un 2,20%. Hipotensión, disnea y reacciones tardías no se presentaron.

TABLA N°8

Distribución del grupo de estudio que presentaron infecciones durante la administración de Infliximab, en el período 2010 2014.

INFECCIONES	SI		NO	
	N= 91	% =100	N= 91	% =100
Infección de vías respiratorias altas sinusitis, faringitis, bronquitis	10	10,99	81	89,01
Infecciones del tracto urinario	7	7,69	84	92,31
Neumonía	4	4,40	87	95,60
Celulitis	0	0,00	91	100,00
Absceso de la piel	0	0,00	91	100,00
Ulceración de la piel	1	1,10	90	98,90
Sepsis	1	1,10	90	98,90
Infección bacteriana	0	0,00	91	100,00
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>25,27</b>	<b>68</b>	<b>74,72</b>

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La siguiente tabla demuestra que el sitio de infección más frecuente en pacientes que recibieron Infliximab fue el de las vías respiratorias altas con un 10,99% seguido por el de tracto urinario que representa un 7,69%. Sepsis y ulceración de la piel son mínimos con un porcentaje de 1,10 % para los dos sitios. Neumonía está en rol intermedio con 4 pacientes que desarrollaron representando un porcentaje de 4,40%.

TABLA N°9

Distribución de 91 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron Infliximab en el área de biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga y discontinuaron el uso de medicina biológica Infliximab, en el período 2010-2014.

DISCONTINUACIÓN DEL USO DE MEDICINA BIOLÓGICA	N=29	% =100
Renunció el uso	1	3,45
Médico suspende el uso	10	34,48
Reacciones Adversas	8	27,59
Suspendida por desafiliación del IESS	3	10,34
Perdida de la eficacia	6	20,69
Cambio por otro biológico	1	3,45
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100,00</b>

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La siguiente tabla demuestra el número de pacientes que discontinuaron el uso de Infliximab. En total de los 91 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron Infliximab en el periodo del 2010 2014 un numero de 29 discontinuo su uso, la causa más frecuente para este abandono fue que el medico suspende su uso con un porcentaje de 34,48%.

TABLA N°10

Distribución del grupo de estudio en relación del Infliximab con reacciones adversas y la relación tras la discontinuación del Infliximab, en el período 2010 2014.

RELACIÓN DEL INFLIXIMAB CON REACCIONES ADVERSAS		N= 91	% =100
La reacción desaparece / mejora después de la retirada del fármaco	Si	1	6,67
	No	8	53,33
	Desconocido	6	40,00
La reacción desapareció / mejorado con ajuste de la dosis?	Si	2	13,33
	No	7	46,67
	Desconocido	6	40,00
La reacción reapareció después de la reintroducción de la droga	Si	1	6,67
	No	6	40,00
	Desconocido	8	53,33
No hay otra explicación que el fármaco para esta reacción	Si	15	100,00
	No	0	0,00
	Desconocido	0	0,00
Aparición de una enfermedad nueva mientras usted empezó a usar le medicamento biológico.	Si	2	13,33
	No	13	86,67
	Enfermedad	0	0,00

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La siguiente tabla nos demuestra la asociación de afectos adversos con la administración de Infliximab, se observa que el 6,67 de las reacciones adversas mejora tras la retirada del fármaco, un 13,3 mejora o desaparece con el ajuste de dosis, y un 6,67 la reacción reaparece con la reintroducción de la droga. En un porcentaje del 100% no hay ninguna otra explicación para la explicación de la reacción adversa. Los porcentajes de desconocimiento a las variables de que si la reacción desaparece / mejora después de la retirada del fármaco, si la reacción desapareció / mejorado con ajuste de la dosis, si la reacción reapareció después de la reintroducción de la droga son altos.



## E. VIGILANCIA CLINICA

TABLA N°11

Distribución de la población en estudio según resultados de vigilancia clínica: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, VSG y PCR, con tiempo de tratamiento con Infliximab en el período 2010 2014.

VIGILANCIA CLINICA	TIEMPO DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB								
	≤ 4 dosis (3 meses)			> 4-8 dosis ( 3 meses a 1 año)			> 8 dosis(más de un año)		
	Mediana	Q 1	Q3	Mediana	Q 1	Q3	Mediana	Q 1	Q3
Hemoglobina	13	11,5	14,7	14	14	15	14	13	15
Leucocitos	8365	7460	13460	7610	6750	9420	7055	5970	9625
Neutrófilos	58,75	54	63	60,7	48	68,7	58,55	53	63,9
Linfocitos	30,35	23,7	32	27,5	21	40	29,35	24,05	34,35
VSG	31	28	34	13	6	29	14	8	18,5
PCR	1,24	0,61	5,5	0,84	0,34	2,14	0,82	0,42	1,94

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La siguiente tabla con las variables de vigilancia clínica de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, VSG y PCR con tiempo de tratamiento con Infliximab, se observa una normalidad en los parámetros de hemoglobina con el tiempo de tratamiento. A < 4 dosis (3 meses) una mediana de hemoglobina de 13, más de 4-8 dosis ( 3 meses a 1 año) junto con > 8 dosis (más de un año) una mediana de hemoglobina de 14.

Los marcadores de inflamación tanto VSG como PCR presentan una tendencia al recibir menos de 4 dosis o un tiempo de tratamiento menor de tres meses en un Q1 de 0,61, una mediana de 1,24 y un Q3 DE 5,5 para PCR, y un Q1 de 28 una mediana de 31 y un Q3 de 34 para VSG. Estos valores claramente disminuyen con un tiempo de tratamiento de 3 meses a un año o un numero de 4-8 dosis con un Q1 de 0,34, una mediana de 0,84 y un Q3 DE 2,14 para PCR, y un Q1 de 6 una mediana de 13 y un Q3 de 29 para VSG. En un periodo de tratamiento mayor a 8 dosis o más de un año los valores se mantienen en niveles



similares Q1 de 0,42, una mediana de 0,82 y un Q3 DE 1,94 para PCR, y un Q1 de 8 una mediana de 14 y un Q3 de 18.5 para VSG.

TABLA N°12

Distribución de la población en estudio según resultados de vigilancia clínica de glicemia, urea, creatinina, TGO, TGP, triglicéridos y colesterol con tiempo de tratamiento con Infliximab en el período 2010 2014

VIGILANCIA CLINICA	TIEMPO DE TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB								
	< 4 dosis (3 meses)			> 4-8 dosis (3 meses a 1 año)			> 8 dosis (más de un año)		
	Mediana	Q 1	Q3	Mediana	Q 1	Q3	Mediana	Q 1	Q3
Glicemia	86	79	92	87	81	97	88	81	97,5
Urea	32,5	27	40	28	26	36	30	24	37,5
Creatinina	0,765	0,59	0,84	0,75	0,61	0,86	0,72	0,645	0,935
TGO	30,5	24	33	23	19	27	23	19,5	27
TGP	26,5	16	39	22	17	29	20	14	29
Triglicéridos	140	114	164	153	106	184	127	99	171
Colesterol	166	145	214	187	164	227	187	162,5	211,5

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

La siguiente tabla con las variables de vigilancia clínica, con tiempo de tratamiento con Infliximab, se observa una normalidad en los valores de glicemia con un intervalo intercuartil de 79-92 una mediana de 86 mg/dl a un tiempo de tres meses o menor de 4 dosis. Los valores de función renal representados por Urea IQ de (27-40) < 4 dosis (3 meses) IQ de (26- 36) en más de 4-8 dosis ( 3 meses a 1 año) y IQ (24- 37.5) en > 8 dosis (más de un año), junto con los valores de creatinina IQ de (0,59-0,84) < 4 dosis (3 meses) IQ de (0,61-0,86) en más de 4-8 dosis ( 3 meses a 1 año) y IQ (0,64-0,93) en > 8 dosis (más de un año) se observan dentro de la normalidad.

## F. FACTORES DE MAL PRONÓSTICO A LAS REACCIONES ADVERSAS

TABLA N°13

Distribución de la población en estudio según los factores asociados a mal pronóstico, en el período 2010-2014.

FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO		N= 91	% =100
Nódulos Reumatoides	Presentes	21	23,08
	Ausentes	70	76,92
Síndrome de Sjogren	Presentes	20	21,98
	Ausentes	71	78,02
Anti CCP positivos	Presente	24	26,37
	Ausente	67	73,63

**Fuente:** Formulario de recolección de la información

**Elaborado por:** Autores

En cuanto a los factores asociados al mal pronóstico de artritis reumatoide en los pacientes que recibieron Infliximab el 23,08 % presento nódulos reumatoides un 21,98% síndrome de Sjogren y un 26,37% presento anticuerpos CCP positivos.



**G. FACTORES ASOCIADOS A LAS REACCIONES ADVERSAS**

**TABLA N°14**

**Distribución de la población en estudio según factores de mal pronóstico, edad, sexo, factor reumatoide, enfermedad concomitante, numero de dosis, asociado a la presencia de reacciones adversas. 2010-2014.**

FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS		REACCION ADVERSA				TOTAL	%	p	RP (IC 95%)
		SI	%	NO	%				
Sexo	FEMENINO	13	18,3	58	81,7	71	100	0,376	0,546 (0,13-2,22)
	MASCULINO	2	10,0	18	90,0	20	100		
TOTAL							100		
ENFERMEDAD CONCOMIANTE	SI	10	23,8	32	76,2	42	100	0.081	2,33 (0,86-6,28)
	NO	5	10,2	44	89,8	49	100		
TOTAL		15	16,5	76	83,5	91	100		
EDAD	≥65	3	30	7	70	10	100	0,307	1,80 (0,61-5,29)
	<65	12	16,7	60	83,3	72	100		
TOTAL		15	18,3	67	81,7	82	100		
Factor Reumatoideo	≥ 30	9	20,5	35	79,5	44	100	0,323	0,624 (0,24-1,61)
	<30	6	12,8	41	87,2	47	100		
TOTAL		15	16,5	76	83,5	91	100		
Nódulos Reumatoides	PRESENTE	7	33,3	14	66,7	21	100	0.018	2,917 (1,19-7,09)
	AUSENTE	8	11,4	62	88,6	70	100		
TOTAL		15	16,5	76	83,5	91	100		
Síndrome de Sjogren	PRESENTE	5	25,0	15	75,0	20	100	0,245	1.775 (0,60-6,84)
	AUSENTE	10	14,1	61	85,9	71	100		
TOTAL		15	16,5	76	83,5	91	100		
Anti CCP positivos	PRESENTE	6	25,0	18	75,0	24	100	0.190	1,86 (0,74-4,67)
	AUSENTE	9	13,4	58	86,6	67	100		
TOTAL		15	16,5	76	83,5	91	100		

**Fuente:** Formulario de recolección de la información.

**Elaborado por:** Autores

La presencia de reacciones adversas en el sexo femenino es mayor con un 18,3%, que en el sexo masculino con un 10,0%, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. En cuanto a la presencia de reacciones adversas en pacientes que tienen una enfermedad concomitante encontramos que un 23,8% se presenta reacciones adversas, mientras que en pacientes sin enfermedad concomitante se presenta un 10,2%, sin embargo, no hubo diferencias significativas.



Al analizar la edad en donde es más frecuente que aparezca una reacción adversa encontramos que pacientes mayores de 65 años, un 30% presentan reacciones adversas, mientras que en pacientes menores de 65 años solo un 16,7% presentaron reacciones adversas, lo cual demuestra que tienen mayor predisposición para presentar una reacción adversa aunque no sea estadísticamente significativa.

En factor reumatoide es un predictor de la actividad de la enfermedad, por lo que podemos observar un 20,5% que presentan un factor reumatoide positivo presentan reacciones adversas, en comparación con 12,8% que no presentan un factor reumatoide positivo, presentan reacción adversa, lo cual demuestra que es más frecuente una reacción adversa en pacientes con FA positivo, aunque no es estadísticamente significativa.

Un 33,3% de los pacientes que tuvieron nódulos reumatoides hicieron reacciones adversas, en contraste con un 11,4% de los que no presentaban nódulos reumatoides, desarrollaron una reacción adversa. La diferencia es estadísticamente significativa ( $P=0,018$ ). La presencia de nódulos reumatoides es un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas (RP; 2,91 IC 95% 1,19-7,09).

En pacientes con Síndrome de Sjogren, un 25,0% presentan una reacción adversa, mientras que un 14,1% que no presentan síndrome de Sjogren, desarrollaron reacción adversa, lo cual indica que es un factor de riesgo aunque no es estadísticamente significativamente. Al igual que en los Anti CCP positivos un 25% presentan reacción adversa, mientras que en Anti CCP negativos un 13,4% se produce una reacción adversa por lo que es un factor de riesgo que no es estadísticamente significativo.



## DISCUSIÓN:

En este estudio analítico transversal determinamos las características sociodemográficas, clínicas, prevalencia y factores asociados a las reacciones adversas, agudas y retardadas, dividido por el número de infusiones de Infliximab y el tiempo de uso, en el área de biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo 2010 – 2014.

En el grupo de estudio se encontró un predominio del sexo femenino con un 78.02% de los casos con una mediana de edad de 50 años, lo cual se evidencia en la literatura mundial en donde la artritis reumatoide es más frecuente en las mujeres, esto coincide con lo reportado por Alemanos y colaboradores que indica en su revisión sistemática que la prevalencia de artritis reumatoide es de 0.5-1%, y se da en personas mayores de 55 años con mayor predominio en mujeres con un 75,3%(19). También, L. Massardo y Colaboradores en su estudio multicentrico de 1093 pacientes desarrollado en 14 países de América latina, entre estos Ecuador reportó que el 88,5% de pacientes fueron mujeres con una mediana de edad de 45,3 años (57). La incidencia de Artritis reumatoide es mayor en mujeres que en hombres en una proporción de 2: 1 o a 3: 1. Aunque no esté claro cómo el género influye en la aparición de la AR, se sugiere una influencia de factores hormonales reproductivos (27)

En este estudio se puede observar que el fármaco modificador de la enfermedad más utilizado es el metotrexate, lo que concuerda con la el Liga Europea contra el reumatismo EULAR que recomiendan el uso de Infliximab con metotrexate (15)(58)(59)(60). El porcentaje de uso aumenta de acuerdo al número de dosis o tiempo de tratamiento con Infliximab, Así podemos demostrar que en tres meses (<4 dosis) los pacientes que reciben metotrexate son 2,19%. Al incrementar el tiempo de tratamiento de tres meses a un año (4-8 dosis) el porcentaje aumenta a 12.08% y al tener > 8 dosis o más de un año el porcentaje es 31,86%.

Resultados similares encontramos con William S. quien describe en su estudio randomizado controlado que un 3.9% reciben metotrexate en su 4 dosis. Un 14.7% en pacientes con 4-8 dosis y de 26.4% para pacientes con más de 8 dosis(15). Esto principalmente se da por la generación de anticuerpos antiinfliximab, que se dan a partir de la catorce semana y tiene un pico máximo a la octava dosis en un porcentaje de 54%



(16), y se relaciona con un aumento a las reacciones adversas y a la pérdida de eficacia según algunos autores(29)(31)(16)(13).

Kalle J y colaboradores demuestran en su revisión sistemática de 9862 pacientes, revela el mayor uso de metotrexate con Infliximab incrementa en un 0.78% el riesgo para desarrollar reacciones adversas (61). La pérdida de eficacia puede ser contrarrestada por varias opciones, con un aumento de la dosis o número de infusiones con Infliximab a la semana, o el aumento de la dosis de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (59).

Eng, Grith con colaboradores en su revisión sistemática describen nueve estudios de 1135 pacientes con artritis reumatoide que utilizaban Infliximab y un aumento de la dosis de medicación concomitante (metotrexate) en un porcentaje de 25% con un cambio de DAS 28 de 0.22 en 0.66 con diferencia estadística significativa (37). En nuestro estudio al llegar a un número de 8 infusiones o más no se aumenta el número de infusiones semanal a Infliximab por su elevado costo probablemente. Aunque existe un aumento de la dosis de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (metotrexate) (31)(86) o medicación concomitante (paracetamol, prednisona 20,87% y antiinflamatorios no esteroideos 14,28% (15)

Respecto a las reacciones adversas de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron Infliximab fue de 16,48%, ya que se trata de un modificador de la respuesta inmune muy versátil, que puede afectar a cualquier órgano o sistema, y hace difícil su predicción. Al comparar estos hallazgos se encontró similitud, puesto que Mok, y colaboradores indican en 1345 pacientes que se administraron Infliximab encontraron un 22% de reacciones adversas(54), además siendo comparable con Torii, y colaboradores que de 768 pacientes describen un porcentaje de 22,56%, de reacciones adversas (62), en poblaciones de América Latina Ber reacciones adversas entre las cuales los pacientes mayores de 65 años con un 66% presentaron mayor número de reacciones adversas, las pacientes con comorbilidades se presentaron en un 17% con un riesgo relativo de 2,2% p 0,0025. La presencia de nódulos reumatoides se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y como factor para el desarrollo de eventos adversos con un porcentaje del 25% riesgo relativo de 2,7 y valor de p 0.011 (18). Tacini describe 242 pacientes que



recibieron 3555 dosis de Infliximab presentaron una prevalencia de 16% de reacciones adversas similares a las encontradas en este estudio (18).

En este estudio las reacciones de infusión tienen un porcentaje de 23,07%, las reacciones siguientes a la administración se presentan en un 5,49% siendo las más comunes las infecciones con un 25,27%. Las reacciones a la infusión representan un 5,8% al 20% las cuales aumentan con el número de dosis de infundidas por debilitar el sistema inmune, asíndolo más susceptible a infecciones (20)(21), Krintel en su estudio describe una prevalencia de reacciones a la infusión de 23 % en 218 pacientes con AR en una media de seguimiento de 10 años estas a su vez aumentan a 53% en pacientes con 52 semanas de uso de Infliximab ya que en este tiempo de uso se produce el pico máximo de anticuerpos contra Infliximab (11).

Según su gravedad se distribuyen en leves, moderadas y severas encontrándose variaciones que van desde el (3.1% - 42.6%). (8)(15) Pavelka describe a 141 pacientes con AR y un seguimiento de 12 meses en donde las reacciones leves se presentan en un porcentaje de 4,82% (8) las reacciones graves (1,1- 43.8%) Cheifetz y colaboradores describen a 165 pacientes presentándose reacciones severas en 16 pacientes con un porcentaje de 3,1% (2)(19). El número de reacciones a la infusión aumentan con el número de dosis infundidas, en este estudio el porcentaje de pacientes con un numero de 8-10 infusiones o tratamiento mayor a un año es de 61,05% explicaría un porcentaje relativamente alto a reacciones de infusión.

Las infecciones en pacientes que reciben Infliximab se presentan en 20% -25% (7). Maini en su estudio de 428 pacientes describe una prevalencia de 23.8% en infecciones (8)(15)(22) similares a las realizadas en este estudio con pacientes que reciben infliximab y un aumento a 32,3% al agregar metotrexate a la terapia de artritis reumatoide. La infección más frecuente es de las vías respiratorias altas con un porcentaje de 10,69% seguidas por las del tracto urinario 7,67%, y neumonía con un 6,12% descrita por Machado en 419 pacientes desarrollado en poblaciones de Latinoamérica (24). Los porcentajes de infecciones descritos en este estudio para infecciones de las vías respiratorias altas es de 10,99%, del 7,69 % para el tracto urinario y neumonía con un 4,40%.





Son varias las razones porque se discontinúa el uso de Infliximab de un 18-32%(8), las reacciones adversas representan el 10 % durante los primeros meses de tratamiento, seguida por la falta de respuesta clínica, sin mejorar los escores de la enfermedad DAS 28, ni reducir los marcadores inflamatorios al aumentar el tiempo de tratamiento más de un año un 12 % discontinúa el uso de Infliximab cambiando por otro agente biológico anti TNF en la mayoría de los casos.(25)(26)(27)(22)(9). Fleischmann describe a 203 pacientes de los cuales el 26,51% discontinúan Infliximab por reacciones adversas IC: (44.6%, 58.9%)(27) En este estudio se observa la discontinuación del biológico por reacciones adversas 27,59 % y la pérdida de la eficacia por 20,69%.

En nuestro estudio no se vio una alteración de los valores de la función renal o hepática como reportan otros estudios como falla hepática aguda, ictericia, colecistitis, elevación de las enzimas hepáticas, o fallo renal agudo probablemente al ser reacciones raras se necesite un mayor número de pacientes (63)(21)(8).

En cuanto a los factores asociados a las reacciones adversas, se encontró que la presencia de nódulos reumatoides es un factor de riesgo para que se presente una reacción adversa con un porcentaje de 33.3% IC (1,97- 7,09) y un valor de p 0.018, ya que son la manifestación extra articulares más característica de la artritis reumatoide, que ocurre en aproximadamente el 25% de factor reumatoide (RF) positivo y revelan una moderada o alta actividad de la enfermedad por lo que aumenta el riesgo de reacción adversa y disminución de la eficacia (64). Geborek en su estudio de 404 pacientes tratados con anti TNF de los cuales 135 recibieron infliximab, 33% de pacientes presentaron nódulos reumatoides(65), Turesson en un cohorte de 609 pacientes describe una incidencia de nódulos reumatoides de 34% con un riesgo relativo de 2,4 como factor de riesgo asociado para reacciones adversas con un IC 95% (1.51- 4.00) (66). Chen y colaboradores en su revisión sistemática de nueve estudios con infliximab describen una incidencia de 25% de incidencia de nódulos reumatoides, y se asoció con reacciones adversas con un riesgo relativo de 3.2 IC (2.7 to 4.0). (67)

Las enfermedades concomitantes está presente en un 23,8 % de pacientes con un IC (0,86- 6,28) y un valor de p 0,081, el cual se aproxima mucho para representar un factor de riesgo, pero no tubo significancia estadística, sin embargo Lopes y colaboradores en un estudio de



218 pacientes encontró como factor de riesgo la presencia de enfermedades concomitantes con un odds ratio de 6.54 (95% intervalo de confianza 3.20 -- 13.32), y valor de  $p < 0.0001$  (47).

Además se pudo observar que un 20,5% que presentan un factor reumatoide positivo presentan reacciones adversas, en comparación con 12,8% En pacientes con Síndrome de Sjogren, un 25,0% presentan una reacción adversa, mientras que un 14.1% que no presentan síndrome de Sjogren, desarrollaron reacción adversa. (68)(66)



## CONCLUSIONES

1. La población en estudio fue de 91 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, presentando una población predominantemente femenina con 78,02%. Con un caso de artritis temprana 1,09%. El 42 (46,15%) presenta enfermedad concomitante y recibía tratamiento para la misma. La edad media en el estudio fue de 50 años.
2. En la medicación concomitante podemos observar que el fármaco más utilizado es el metotrexato y su uso aumenta de acuerdo al número de dosis o tiempo que haya recibido el paciente. Con Infliximab, <4 dosis los pacientes que reciben metotrexato son 2,19% al tener un tiempo de tratamiento con Infliximab de tres meses a un año. 4 - 8 dosis el porcentaje aumenta a 12,08% y al tener un tiempo de tratamiento > 8 dosis o por más de un año el porcentaje es 31,86%.
3. La frecuencia de las reacciones adversas fue de 16,48%, y se presenta con mayor frecuencia cuando aumenta el número de dosis, encontrando un 20% de reacciones adversas en las primeras dosis y un 65,57% con más de 8 dosis.
4. La presencia de reacciones adversas se asoció positivamente con significancia estadística a la presencia de nódulos reumatoideos. Aunque no hubo asociación estadística significativa entre reacciones adversas y enfermedad concomitante, esta se acercó mucho para poder ser un factor de riesgo.
5. Se encontró que el sexo femenino, la edad mayor a 65 años, factor reumatoide positivo, en síndrome de Sjogren, Anti CCP positivos, presentaban un mayor porcentaje de reacciones adversas pero no hubo significancia estadística.



## RECOMENDACIONES

1. A pesar de trabajar con un universo de 4 años, desde donde se encontró registrado las reacciones adversas, antes no se notificaba las mismas, no se encontró significancia estadística en varios factores, por lo que se recomienda ampliar la muestra con los nuevos pacientes, para realizar un seguimiento a futuro, que comprueben si los demás factores están asociados significativamente a las reacciones adversas en Infliximab.
2. Se recomienda tener un registro anual de los pacientes que tuvieron reacciones adversas en el departamento de biológicos, para un acceso más fácil a su historia clínica, y así brindarles mayor vigilancia durante la infusión de dicho medicamento y poder evaluar más verídicamente los factores asociados estas reacciones.
3. Se debe difundir la información obtenida en este estudio al personal médico del área de biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga para poner en conocimiento que factores asociados pueden influir en la presencia de una reacción adversa para tomar las medidas apropiadas tanto para prevenir como para evitarlas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iain B. McInnes\* and Georg Schett†. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature* [Internet]. 2007; Available from: <http://www.nature.com/nri/journal/v7/n6/full/nri2094.html>
2. John D. Isaacs. The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all? *Nature* [Internet]. 2010; Available from: <http://www.nature.com/nri/journal/v10/n8/full/nri2804.html><http://www.nature.com/nri/journal/v10/n8/full/nri2804.html>
3. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Jul [cited 2014 Dec 21];10(9):563–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570495>
4. Lee TW, Singh R, Fedorak RN. A one-hour infusion of infliximab during maintenance therapy is safe and well tolerated: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Dec 21];34(2):181–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615434>
5. Ja S, Ga W, Christensen R, E TG, Maxwell L, Jk M, et al. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview ( Review ).
6. Leroy F, Dauxois J, Théophile H, Haramburu F, Tubert-bitter P. Estimating time-to-onset of adverse drug reactions from spontaneous reporting databases. 2014;1–11.
7. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk. 2014;295.
8. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;(Table 2):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.123>
9. Lee SJ, Kavanaugh A, Jolla L. Basic and clinical immunology *Rostrum* Adverse reactions to biologic agents : Focus on autoimmune disease therapies. :900–5.
10. Figueiredo IT, Morel J, Sany J, Combe B. Maintenance and tolerability of infl iximab in a cohort of 152 patients with rheumatoid arthritis. 2008;18–23.
11. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Biomed reports* [Internet]. 2013;1:177–84. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3956207&tool=pmcentrez&render type=abstract>
12. Okamoto H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006;355:2047; author reply 2048.
13. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-?? biopharmaceuticals: Assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology*. 2007;46(12):1828–34.
14. César J, Moraes B De, Aikawa NE, Cristina A, Ribeiro DM, Gonçalves C, et al. Immediate complications of 3,555 injections of anti-TNFα. 2010;50(2):3–8.
15. Randomized A, Trial C, Heijde MFM Van Der, Smolen JS, Maini RN, Clair EWS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004;50(11):3432–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529377>
16. Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, Johansen JS, Rothfuss M, Palermo G, et al. Original



- article The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. 2013;(March):1245–53.
17. Kellsall J, Rogers P, Galindo G, De Vera M a. Safety of infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting: description and evaluation of infusion reactions. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Dec 21];39(8):1539–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22589260>
  18. Choquette D, Faraawi R, Chow A, Rodrigues J, Bensen WJ, Nantel F. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in a prospective real-world community registry. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1105–11.
  19. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom a, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Oct [cited 2014 Dec 30];64(10):1414–20. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755232&tool=pmcentrez&render\\_type=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755232&tool=pmcentrez&render_type=abstract)
  20. Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumalis H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:144–8.
  21. Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, Gartlehner G, Harden E, Wilkins T, Peravali V, Bangdiwala SI, Yuen A, Thieda P, Morgan LC, Crotty K, Desai R, Van Noord M. Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, Gartlehner G, VNM. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults : An Update. *Rockv Agency Healthc Res Qual* [Internet]. 2012; Available from: [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)
  22. Vultaggio A, Nencini F, Pratesi S, Petroni G, Maggi E, Matucci A. Manifestations of Antidrug Antibodies Response : Hypersensitivity and Infusion Reactions. :946–52.
  23. Pharmd DM, Pharmd CA, Pharmd FB. Safety profiles of adalimumab , etanercept and infliximab : a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. 2014;307–13.
  24. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, Benedetti F De, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases , 2011. 2012;71(Suppl II).
  25. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Maria E, Buchbinder R, Lopez- MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis : an overview of Cochrane reviews. 2010;128(5):309–10.
  26. Adam Cheifetz, M.D., Michelle Smedley, M.D., Sara Martin, R.N., Monica Reiter, R.N., Grace Leone RN, Lloyd Mayer, M.D., and Scott Plevy MD. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2014 Dec 11];98(6):1315–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002927003002314>
  27. Alamanos Y, Drosos A a. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Dec 21];4(3):130–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823498>
  28. Rodríguez-sainz DAC. Introducción a los fármacos biológicos. 1:2–6.
  29. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, De Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(March 2006):711–5.



30. Wiens A, Venson R, Pharm D, Correr CJ, Ph D, Otuki MF, et al. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Adalimumab , Etanercept , and Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2010;30(4):339–53.
31. Benucci M, Gobbi FL, Meacci F, Infantino M, Severino M, Testi S, et al. Antidrug antibodies against TNF-blocking agents : correlations between disease activity , hypersensitivity reactions , and different classes of immunoglobulins. 2015;7–12.
32. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, Bonilla G, Villalba a., Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1955–60.
33. Cullen G, Cheifetz AS. Infusion reactions related to infliximab therapy are not usually associated with drug discontinuation. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Dec 21];39(8):1500–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859528>
34. Event A, Non-traditional A, Events A, An B, Global WHO, Database I, et al. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. 2013;(January):1–6. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>
35. Visacri B, Madeira C, Souza D, Miyako C, Sato S, Granja S, et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. 2014;
36. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis - A Meta-Analysis Update of 44 Randomized Controlled Trials. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jun 17 [cited 2014 Dec 4];(2014). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950486>
37. Pavelka K, Jarosová K, Suchý D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Dec 21];68(8):1285–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19351624>
38. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. 2013;1–18.
39. Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity Reactions to Biological Agents. *Immunol Allergy Clin NA* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;34(3):615–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.008>
40. Gamarra RM, McGraw SD, Drelichman VS, Maas LC. Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab. *J Emerg Med*. 2006;30(1):41–4.
41. Brennan FR, Morton LD, Spindeldreher S, Kiessling A, Allenspach R, Hey A, et al. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. *MABs*. 2010;2(February 2015):233–55.
42. Hochberg MC, Lebwohl MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: Findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:819–36.
43. Levälampi T, Korpela M, Vuolteenaho K, Moilanen E. Infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons for discontinuation of treatment. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2008 [cited 2014 Dec 21];37(1):6–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18189188>
44. Scott DL, Kingsley GH, Ch B, Ph D. Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. 2006;704–12.
45. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor





- antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005;52(July 2005):1986–92.
46. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Puppo F. Update upon efficacy and safety of TNF-  $\alpha$  inhibitors. 2012;1–5.
  47. Lopes LC, Sanches M, Camargo MC De, Camargo IA De, Chama T, Luz B, et al. Patient reports of the frequency and severity of adverse reactions associated with biological agents prescribed for psoriasis in Brazil. 2014;1–9.
  48. Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M, Bouchelouche PN, Christensen R, Bliddal H, et al. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2013;43(2):144–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.007>
  49. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. (May 2012).
  50. Changes M. See full prescribing information for complete boxed warning. Interactions [Internet]. 1998;50:1–25. Available from: <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>
  51. Aubin F, Carbonnel F, Wendling D. The complexity of adverse side-effects to biological agents. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2012;7(4):257–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.06.024>
  52. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;4(3):CD005468.
  53. Balandraud N, Guis S, Meynard JB, Auger I, Roudier J, Roudier C. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase epstein-barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007;57(5):762–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530675>
  54. Mok C, Chan K, Lee K, Tam L, Lee K. Factors associated with withdrawal of the anti-TNF $\alpha$  biologics in the treatment of rheumatic disease: data from the Hong Kong Biologics Registry. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(Suppl. 3):1–8.
  55. Spertino J, López-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: Drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;(March 2004):1514–21.
  56. Lee W-J, Lee TA, Pickard AS, Caskey RN, Schumock GT. Drugs Associated with Adverse Events in Children and Adolescents. *Pharmacotherapy*. 2014;34(9):918–26.
  57. Massardo L, Pons-Estel B a, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Dec 21];64(8):1135–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505270>
  58. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Nov 28];7(1):e30275. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3260264&tool=pmcentrez&render\\_type=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3260264&tool=pmcentrez&render_type=abstract)
  59. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis





- patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*. 1999;354(9194):1932–9.
60. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1998;41(9):1552–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751087>
  61. T.W.J. H, T. P. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010;153(1):ITC1–1 – ITC1–16. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359667768>  
<http://www.annals.org/content/153/1/ITC1-1.full.pdf+html>  
<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00034819&id=doi:&atitle=Rheumatoid+arthritis&stitle=Ann.+Intern>
  62. Torii H, Terui T, Matsukawa M, Takesaki K, Ohtsuki M, Nakagawa H. Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol*. 2015;(August):1–12.
  63. Machado-alba JE, Ruiz AF, Machado-duque ME. A diverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. 2014;36(9):396–401.
  64. Fleischmann R, Goldman J a, Leirisalo-Repo M, Zanetakis E, El-Kadi H, Kellner H, et al. Infliximab efficacy in rheumatoid arthritis after an inadequate response to etanercept or adalimumab: results of a target-driven active switch study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014 Nov [cited 2014 Dec 21];30(11):2139–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25050591>
  65. Wolbink GJ, Voskuyl a E, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):704–7.
  66. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-iskra E. State of the art paper Tumor necrosis factor inhibitors – state of knowledge. 2012;(Table I).
  67. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(December 2005):793–8.
  68. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003;62(8):722–7. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754626&tool=pmcentrez&render\\_type=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754626&tool=pmcentrez&render_type=abstract)
  69. Y-F Chen, P Jobanputra, P Barton, S Jowett, S Bryan, W Clark AF-S and AB. Adalimumab , etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. 2010;10(42).



ANEXOS

ANEXO # 1

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

“PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS POR INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA, EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA EN EL PERÍODO 2010- 2014”

**Objetivo:** Determinar la prevalencia y factores asociados a reacciones adversas por Infiximab en pacientes con Artritis Reumatoide en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el período 2010-2014.

1. Lea atentamente cada pregunta, revise todas las opciones, y elija la alternativa que más lo(a) identifique.
2. Marque la alternativa seleccionada con una X
3. Anotar los datos que se pida.

Fecha: \_\_\_\_\_

A. CARACTERIZACIÓN SOCIO DEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN

Número de Historia Clínica

Edad

Sexo

Hombre ( )

Mujer ( )

1. Tiempo de diagnóstico de Artritis Reumatoide

( ) ≥ 6 meses

( ) más de 6 meses

1.1 Tiempo desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.....

1.2 Tiempo desde el diagnóstico hasta el uso de Infiximab .....

1.3 Enfermedad concomitante ( ) SI

( ) NO

Sé está tratando ( ) SI ( ) NO



**2. Tiempo de tratamiento con infliximab**

- ( ) < 4 dosis (3 meses)
- ( ) más de 4-8 dosis ( 3 meses a 1 año)
- ( ) > 8 dosis (más de un año)

**B. MEDICACION CONCOMITANTE**

**1. Medicación Concomitante**

<b>DMARDS</b>	<b>DOSIS</b>
( ) Metotrexato	.....
( ) Sulfasalazina	.....
( ) Hidroxicloroquina	.....
( ) Leflunomida	.....
( ) Azatioprina	.....

<b>OTROS</b>	<b>DOSIS</b>
( ) Antiinflamatorios no esteroideos	.....
( ) Paracetamol	.....
( ) Prednisona	.....

**C. REACCIONES ADVERSAS**

**1. Reacciones adversas de acuerdo al tiempo de aparición.**



<b>Reacción de infusión.</b> (1 hora después de la infusión)	SI	NO
Fiebre o escalofríos		
Hipotensión		
Hipertensión		
Disnea		
Prurito		
Urticaria		
Cefalea		
<b>Reacciones de infusión serias/graves</b>		
Anafilaxia		
Hipotensión		
Convulsiones		
Erupción eritematosa		

<b>Reacciones siguientes a la administración</b> (Después de la 1ra hora hasta las 2 semanas)	Si	No
Disnea		
Urticaria,		
Edema facial		
Hipotensión.		

<b>Reacciones tardías</b> (2semanas después de repetir la infusión)	Si	No
Artralgia		
Mialgia con fiebre		
Erupción		



**Infecciones** (primeros 2 meses después de la infusión )

<b>INFECCIONES</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
Infección de vías respiratorias altas (sinusitis, faringitis, bronquitis)		
Infecciones del tracto urinario		
Neumonía		
Celulitis		
Abscesos		
Ulceración de la piel		
Sepsis,		
Infección bacteriana		

**2. Discontinuación del uso de medicina biológica**

SI ( ) NO ( )

- ( ) Renunció el uso.
- ( ) Médico suspende el uso.
- ( ) Reacciones Adversas
- ( ) Suspendida por desafiliación del IESS
- ( ) Pérdida de la eficacia
- ( ) Cambio por otro biológico

**3. Relación del Infliximab con reacciones adversas**

1. La reacción desaparece / mejora después de la retirada del fármaco?  
No ( ) Si ( ) Desconocido ( )
2. La reacción desapareció / mejorado con ajuste de la dosis?  
No ( ) Si ( ) Desconocido ( )
3. La reacción reapareció después de la reintroducción de la droga?  
No ( ) Si ( ) Desconocido ( )
4. No hay otra explicación que el fármaco para esta reacción?



No ( ) Sí ( ) Cuál? \_\_\_\_\_

5. Aparición de una enfermedad nueva mientras usted empezó a usar le medicamento biológico?

SI ( )

NO ( )

¿Cuál? .....

**D. VIGILANCIA CLÍNICA**

Pruebas de laboratorio	Alteración (valor de laboratorio)	Frecuencia (1 a 12 meses)
Hemograma		
Glicemia		
Pruebas de función renal		
Pruebas de función hepática		
Proteína c reactiva		
Triglicéridos		
Colesterol		
VSG		

Factores de mal pronóstico		Presentes / Ausentes
Enfermedad extraarticular	Nódulos reumatoides	
	Síndrome de Sjogren	
Seropositividad	Factor reumatoide	
	Anti CCP positivos	
Erosiones óseas por radiografía		



ANEXO # 2

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido desde que una persona nace hasta el tiempo de estudio	Temporal	Número de años cumplidos	18 -64 ≥ 65
<b>SEXO</b>	División del género humano en dos grupos	Biológica	Fenotipo	Masculino Femenino
<b>ENFERMEDAD CONCOMITANTE</b>	Enfermedades asociadas que suceden junto con otras y que pueden producir complicaciones o secuelas.	Clínica	Enfermedad registrada Historia clínica diferente a la Artritis Reumatoide.	Ninguna Cardiovasculares Respiratorias Metabólicas
<b>TIEMPO DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el tiempo de estudio	Temporal	Número de dosis en un tiempo determinado	< 4 dosis ( meses) 4 dosis -8 dosis ( 1 año) >1 año
<b>MEDICAMENTOS CONCOMITANTES</b>	Medicamento adicional que recibe un paciente durante el tratamiento, pero que no está siendo evaluado	Nombre y dosis de medicación concomitantes	Medicación registrada en la Historia Clínica	Metotrexato Sulfasalazina Hidroxicloroquina Leflunomida Azatioprina
			Otros	Antiinflamatorios no esteroideos Paracetamol Prednisona



			Uso previo de medicamentos biológicos	Anti TNF Rituximab Tocilizumab
<b>REACCIONES ADVERSAS SEVERAS</b>	Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización del paciente, da como resultado incapacidad o invalidez persistente	Clínica	Reacción adversa registrada en Historia Clínica	SI  NO
<b>CLASIFICACIÓN E REACCIONES ADVERSAS DE ACUEDO AL TIEMPO DE APARICION</b>	Tiempo en que tarda en aparecer una reacción adversa durante la administración del medicamento o después de un tiempo determinado.	Clínica	Reacción de infusión	Reacción adversa durante una infusión o dentro de 1 hora después de la infusión
			Reacciones siguientes a la administración	Después de la 1ra hora hasta las 2 semanas
			Reacciones tardías	2semanas después de repetir la infusión



