



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide  
bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en  
el hospital IESS. Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019**

**AUTORES:**

**QUINTO NARANJO, MARIO ANDRÉS  
VILLACRESES DÍAZ, WAYLIN VALERIA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**RAMÍREZ BARRIGA, MARÍA ISABEL, MD**

**Guayaquil, Ecuador**

**1 de mayo del 2021**

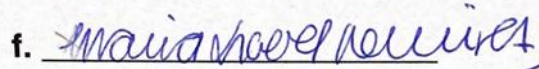


UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Quinto Naranjo, Mario Andrés** y **Villacreses Díaz, Waylin Valeria**, como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**.

**TUTORA**

f. 

**Dra. Ramírez Barriga, María Isabel**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs.**

**Guayaquil, 1 de mayo del 2021**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **QUINTO NARANJO, MARIO ANDRÉS**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019.** previo a la obtención del título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 1 de mayo del 2021**

### **EL AUTOR**

f. 

**Quinto Naranjo, Mario Andrés**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **VILLACRESES DIAZ, WAYLIN VALERIA**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el hospital IESS. Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019** previo a la obtención del título de **MÉDICA**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 1 de mayo del 2021**

**LA AUTORA**

f. \_\_\_\_\_

**Villacreses Díaz, Waylin Valeria**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**AUTORIZACIÓN**

Yo, **QUINTO NARANJO, MARIO ANDRÉS**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 1 de mayo del 2021**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_

**Quinto Naranjo, Mario Andrés**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**AUTORIZACIÓN**

Yo, **VILLACRESES DÍAZ, WAYLIN VALERIA**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el hospital IESS. Teodoro Maldonado Carbo del 2017 AL 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 1 de mayo del 2021**

**LA AUTORA:**

f. \_\_\_\_\_

**Villacreses Díaz, Waylin Valeria**

# REPORTE DE URKUND



## Document Information

**Analyzed document** FINAL TESIS PREVALENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA BAJO TRATAMIENTO CON MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL IESS TEODORO MALDONADO CARBO FINAL.docx (D101495725)

**Submitted** 4/13/2021 3:28:00 PM





**Submitted by**

**Submitter email** mirb68@hotmail.com

**Similarity** 1%

**Analysis address** jorge.devera.ucsg@analysis.orkund.com

## Sources included in the report

- |           |  |   |   |
|-----------|--|---|---|
| <b>W</b>  | URL: <a href="https://www.conacyt.gov.py/sites/default/files/Tesis%20Final-%20Pedro%20Delgadillo.pdf">https://www.conacyt.gov.py/sites/default/files/Tesis%20Final-%20Pedro%20Delgadillo.pdf</a><br>Fetched: 12/16/2020 8:10:00 PM |   | 2 |
| <b>SA</b> | <b>Tesis Final.docx</b><br>Document: Tesis Final.docx (D21060174)  |  | 1 |
| <b>W</b>  | URL: <a href="https://www.artritis-il6.es/artritis-reumatoide">https://www.artritis-il6.es/artritis-reumatoide</a><br>Fetched: 12/17/2019 12:56:02 AM  |  | 1 |
| <b>SA</b> | <b>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / tesis final.docx</b><br>Document: tesis final.docx (D30389434)<br>Submitted by: andreszunigavera@gmail.com<br>Receiver: andres.zuniga.ucsg@analysis.orkund.com                  |  | 1 |

*maio shae ruijs*

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mi madre, Natalia Naranjo, por ser un gran pilar de mi vida, motivándome y exigiéndome todos estos años para seguir adelante. Es y siempre será mi ejemplo a seguir, me enseñó que con dedicación y perseverancia se puede conseguir lo que uno se propone. Nunca me faltó su apoyo y siempre me dio amor de forma incondicional.

A mi padre, Mario Quinto, quien a pesar de la distancia siempre estuvo presente en mi formación como ser humano y profesional. Fue comprensivo, paciente y compartió conmigo su sabiduría de la vida para poder seguir adelante.

Al Dr. Celso Villacreses por brindarnos su tiempo y conocimiento como consultor de nuestro trabajo.

A nuestra tutora de tesis, Dra. Ma. Isabel Ramírez, que nos guio durante este trabajo.

-Mario, Quinto Naranjo



## **DEDICATORIA**

Esta tesis está dedicada a mis abuelos Jorge Naranjo y Elsa Moreno. Fueron mi principal motivación a lo largo de la carrera, estuvieron siempre presentes, alentándome y sacando siempre lo mejor de mí. Los amo y espero que me sigan cuidando desde el cielo.

-Mario, Quinto Naranjo

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, a la Virgen por siempre guiar mi camino y no dejarme desfallecer.

A mi mami, Waylin Díaz, por ser el mejor ejemplo de madre, una mujer admirable y mi mejor amiga. Te amo mucho, nunca estarás sola.

A mi papá, Dr. Celso Villacreses, por ser el mejor médico ante mis ojos y mi apoyo incondicional.

A mis hermanos, Erik y Estéfano, con quienes tendré la oportunidad de compartir esta carrera y con quienes seguiré creciendo a pesar de cualquier circunstancia. Gracias por alegrarme los días, ser los mejores hermanos que pude tener; siempre juntos.

A mis abuelas, Georgina Ortiz y María Teresa León, las mujeres que más amo y más admiro. Por acompañarme y estar en cada paso de mi vida.

A mis amigas del colegio, mis hermanas de la vida; y por supuesto, a los amigos que esta carrera me regaló, sin ustedes estudiar medicina habría sido imposible.

Al Dr. Roberto Bejarano por ser parte de este proceso, por el apoyo durante mis últimos años de carrera, las enseñanzas, la paciencia y el amor.

A mi tutora de tesis, la Dra. María Isabel Ramírez; al Dr. Andrés Ayón y al Dr. Diego Vásquez por ser parte de este proceso, brindarnos su tiempo y contribuir en este trabajo

## **DEDICATORIA**

Esto es para mí, porque dudé y no me creía capaz de lograr lo que ahora estoy logrando. Graduarme de médico es solo el inicio; nuevos retos y muchos éxitos, seguro vendrán. A pesar de lo duro que pueda ser el camino, el esfuerzo y la dedicación siempre valdrán la pena.

-Waylin, Villacreses Díaz



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA  
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**DR. AGUIRRE MARTINEZ JUAN LUIS, MSG**

DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**DR. AYON GENKUONG ANDRES MAURICIO**

COORDINADOR DE TITULACIÓN

f. \_\_\_\_\_

**(OPONENTE)**

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	2
CAPÍTULO I .....	3
1.1. ARTRITIS REUMATOIDE: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.....	3
1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO.....	4
1.3. COMPLICACIONES .....	7
1.4. TRATAMIENTO .....	8
1.5. FARME CONVENCIONALES .....	8
1.5.1. AINEs.....	9
1.5.2. CORTICOIDES .....	10
1.6. FARME BIOLÓGICOS .....	10
1.6.1. ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL(Anti-TNF).....	11
1.6.2. ANTAGONISTA DEL RECEPTOR IL-6 .....	12
1.6.3. ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD20.....	12
1.7. EFECTOS ADVERSOS: INFECCIONES .....	13
CAPÍTULO II .....	14
2.1. OBJETIVO GENERAL .....	14
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
2.3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
2.3.1. Diseño de estudio y población.....	15
2.3.2. Metodología del estudio .....	15
2.3.3. Criterios de Inclusión y Exclusión .....	16
CAPÍTULO III.....	17
3. RESULTADOS .....	17
CAPÍTULO IV .....	26
4.1. DISCUSIÓN.....	26
4.2. CONCLUSIÓN .....	29
REFERENCIAS .....	30
ANEXOS.....	35

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo a su sexo.....	17
Tabla 2 Edades de los pacientes en la muestra de nuestro estudio.....	18
Tabla 3, Distribución por edades en pacientes del estudio.....	18
Tabla 4. Distribución de pacientes con y sin presencia de infecciones.....	18
Tabla 5. Distribución de los pacientes divididos según su tipo de infección. 19	
Tabla 6. Distribución de terapia biológica en pacientes con AR. ....	20
Tabla 7. Tiempo de tratamiento en pacientes con terapia biológica e infecciones.....	20
Tabla 8. Distribución del tiempo de tratamiento biológico en meses. ....	21
Tabla 9. Distribución de comorbilidades en la muestra de pacientes con AR .....	22
Tabla 10, Distribución del tratamiento biológico y las infecciones que presentó la muestra del estudio.....	23
Tabla 11. Valor estadístico de chi cuadrado .....	23
Tabla 12. Tabla cruzada tratamiento biológico y presencia de infecciones. .	24
Tabla 13. Prueba estadística de chi cuadrado para el tratamiento biológico y la presencia de infecciones.....	25

## RESUMEN

**Introducción:** La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune de origen desconocido que afecta a las articulaciones de forma bilateral y simétrica. Una de las opciones terapéuticas son los modificadores de la respuesta biológica cuando no se logra alcanzar el objetivo de tratamiento primario mediante el uso de fármacos convencionales. Sin embargo, una de las complicaciones más frecuentes con el uso de estos fármacos son las infecciones. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de infecciones en pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal en pacientes del Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019, con diagnóstico de Artritis Reumatoide según lo establecido en los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010, analizando a los pacientes que estaban bajo tratamiento con fármacos biológicos. **Resultados:** Entre los 162 pacientes, la presencia de infecciones se detectó en 108 pacientes (66.7%). El tipo de infección con mayor prevalencia fue el genitourinario, que se presentó en 48 (44.44%) de los pacientes. El fármaco que más se relacionó con infecciones fue el Etanercept. El 50% de los pacientes tenía comorbilidades. **Conclusiones:** La prevalencia de infecciones en pacientes con Artritis Reumatoide que se encuentran recibiendo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica fue del 66.7%. El tipo de infección más frecuente entre estos pacientes fue el urogenital, seguidas de las de tipo respiratorio. La mitad de los pacientes carecieron de comorbilidades por lo que no se puede afirmar que la presencia de éstas, condiciona mayor riesgo de infecciones en la población de pacientes.

**PALABRAS CLAVES:** Artritis Reumatoide, prevalencia, tratamiento, biológicos, infección, comorbilidades.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid Arthritis is a systemic autoimmune disease of unknown origin that affects the joints bilaterally and symmetrically. One of the therapeutic options is the biological response modifiers when the primary treatment objective is not achieved, through the use of conventional drugs. However, one of the most frequent complications of this disease with the use of these drugs is infections. **Objective:** Identify the prevalence of infections in patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis under treatment with biological response modifiers at the IESS Teodoro Maldonado Carbo Hospital from 2017 to 2019. **Methods:** An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out in patients from the IESS Teodoro Hospital Maldonado Carbo from 2017 to 2019, with a diagnosis of Rheumatoid Arthritis as established in the ACR / EULAR 2010 classification criteria, analyzing patients who were under treatment with biological agents. **Results:** Among the 162 patients, the presence of infections was detected in 108 patients (66.7%). The type of infection with the highest prevalence was genitourinary, which occurred in 48 (44.44%) of the patients. The drug most associated with infections was Etanercept. 50% of the patients had comorbidities. **Conclusions:** The prevalence of infections in patients with Rheumatoid Arthritis who are receiving treatment with biological response modifiers was 66.7%. The most common type of infection among these patients was urogenital, followed by respiratory infections. Half of the patients lacked comorbidities, so it cannot be affirmed that the presence of these, conditions a higher risk of the infections in the patient population.

**KEY WORDS:** Rheumatoid Arthritis, prevalence, treatment, biologics, infection, comorbidities.



## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica autoinmune que se caracteriza por afectar principalmente las pequeñas articulaciones como las de manos y pies, de forma bilateral y simétrica. Se acompaña de rigidez matinal mayor a una hora, y diversos grados de dolor e inflamación articular que afectan la calidad de vida del paciente, alterando la funcionalidad articular y en algunos casos, ocasionar deformidades. Puede además afectar otros órganos y sistemas. Se conoce que es una enfermedad prevalente alrededor del mundo, afectando aproximadamente al 1.5% de la población (1). Anteriormente, la AR progresaba de forma incontrolable, con gran impacto articular debido a que no existían buenas terapias farmacológicas.

Con el advenimiento de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME: Metotrexato, Hidroxicloroquina, Sulfazalazina) y actualmente con el tratamiento con agentes biológicos (Anti TNF, Anti IL6, Anti CD20, Anti JAK); aproximadamente 40 -50 % de los pacientes alcanzan un ACR 50 (mejoría del 50 % respecto al valor basal de su compromiso articular), y remisión en un 20 – 30% de pacientes. Sin embargo, con el uso de los agentes biológicos, se notó un incremento en el riesgo de infecciones, como efectos adversos serios y no serios relacionado a estos fármacos (2). Los procesos infecciosos más frecuentes están relacionados con la vía genitourinaria, el aparato respiratorio y la piel; algunos casos pueden ser de una presentación clínica atípica (3). La mayor incidencia ha sido reportada para los Anti TNF. El riesgo de infecciones puede ser minimizado con un adecuado screening, control de comorbilidades, controles periódicos de la evolución clínica y de laboratorio, así como el asegurar una óptima inmunización del paciente (4).

# CAPÍTULO I

## 1.1. ARTRITIS REUMATOIDE: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El origen de la artritis reumatoide (AR) se desconoce. Se trata de una poliartritis periférica, inflamatoria y simétrica. Esta enfermedad crónica, termina deformando las articulaciones debido al estiramiento de tendones y ligamentos, además de la destrucción del cartílago y hueso por la erosión causada. En caso de un mal apego terapéutico o si no se trata esta patología, la inflamación y destrucción articular causan pérdida de la función física, afectando la vida diaria del paciente y su actividad laboral (5).

La artritis reumatoide afecta a aproximadamente al 0.4 - 1-5% de la población mundial. En la actualidad, no se conoce exactamente el porcentaje de población afecto en, pero se estima que un 0,9% de la población tiene artritis reumatoide (1,6). Se ha demostrado que es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en varones y que su inicio puede ser a cualquier edad, sin embargo, se presenta con mayor frecuencia entre los 35 y los 50 años, pero puede ocurrir durante la infancia o la vejez (7).

Mediante estudios genéticos se ha podido determinar que existe una incidencia 2 a 3 veces mayor entre familiares, estableciendo una heredabilidad del 65% (8). La lista de genes es variada, pero el más conocido es el HLA-DRB1 (alelos DR4 y DR1). Esto más la positividad de anticuerpos anti-péptido citrulinados (anti-CCP) y anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP), determinan que la AR sea seropositiva o seronegativa. Además, una AR seropositiva está asociada a una mayor severidad y daño de las articulaciones, así también, un aumento en la mortalidad (5,9–12).

En esta patología se encuentran involucrados los linfocitos T, linfocitos B y monocitos. El proceso es precedido por una activación de células endoteliales y neovascularización, característico de esta patología. Mediante estos procesos, se produce una expansión de tipo fibroblástica y macrofagia a nivel sinovial, generando una capa hiperplásica que invade la zona

periarticular, conocida como “pannus”, que aumenta las probabilidades de erosión y degeneración articular (13). El ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) junto con las prostaglandinas, metaloproteinasas, citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6) son responsables de la respuesta inflamatoria, degeneración articular y del hueso. Al estimular estos agentes proinflamatorios se produce la generación de osteoclastos a nivel sinovial y promueve el daño óseo (14,15).

Existen también factores ambientales que promueven el desarrollo de artritis reumatoide como el tabaquismo, patologías como periodontitis y enfermedades virales, microbiota intestinal, bucal y pulmonar (16). Fumar confiere un riesgo significativo de presencia de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA o anti-CCP), que son importantes marcadores de diagnóstico y pronóstico en la AR. Datos sugieren que la microbiota intestinal es importante en la fisiopatología de la artritis reumatoide ya que las bacterias se translocan desde el intestino hacia los tejidos, provocando inflamación y autoinmunidad (17).

Se debe entender que el rol de los anticuerpos es fundamental para esta patología, debido a que forman complejos inmunes que activan el complemento, incrementando las respuestas inflamatorias. La presencia del factor reumatoide (FR) y los anti-CCP pueden promover una respuesta inflamatoria severa, en comparación con la presencia solo de anticuerpos anti-péptido citrulinados, que causarían una inflamación leve. El incremento en las probabilidades de inflamación por la combinación de estos anticuerpos se debe a que el FR incrementa los complejos inmunes formados por los anti-CCP y por ende amplifica la respuesta inflamatoria (10,16,18).

## **1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO**

El paciente típico reumatoide expresa dolor e inflamación inicialmente en las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsofalángicas y las interfalángicas proximales. Los síntomas inician de forma insidiosa, con síntomas sistémicos y articulares. El paciente refiere rigidez matinal en las

articulaciones afectadas con una duración aproximada de treinta minutos a varias horas, cansancio y malestar general matutino, anorexia, debilidad generalizada y febrícula ocasionalmente. Rara vez, la enfermedad comienza abruptamente, imitando un síndrome viral agudo (13).

La AR también puede afectar las interfalángicas distales, aunque es raro. Además, pueden aparecer deformaciones fijas como retracciones en flexión; como las deformaciones en cuello de cisne y en ojal (boutonnière). También puede producirse un síndrome de túnel carpiano por compresión del nervio mediano por sinovitis en la muñeca, así como también pueden aparecer quistes poplíteos (de Baker), que producen edematización y dolor en la pantorrilla, clínica que se relaciona con una trombosis venosa profunda. Los pacientes que no se tratan a tiempo o de forma correcta, pueden desarrollar manifestaciones extraarticulares, lo más conocidos son los nódulos reumatoides y vasculitis, también puede manifestarse el Síndrome de Felty, Síndrome de Sjögren, Pioderma Gangrenoso, etc (5,7,19).

Las siguientes articulaciones son las más afectadas

- Muñecas y articulaciones metacarpofalángicas del dedo índice y mayor con mayor frecuencia.
- Articulaciones interfalángicas proximales
- Articulaciones metatarsofalángicas
- Hombros
- Codos
- Cadera
- Rodillas
- Tobillos

El diagnóstico de se basa en un buen interrogatorio de parte del médico, en conjunto con un buen examen físico. La Liga Europea Contra el

reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano Reumatológico (ACR) crearon criterios diagnósticos para la artritis reumatoide (20). En la **figura 1** (anexos) se pueden apreciar los criterios que incluyen: articulaciones afectadas, serología positiva, reactantes de fase aguda y duración de la sintomatología.

Se utilizan estos criterios en el interrogatorio inicial del paciente, se complementa con un buen examen físico, escrutando cada articulación para valorar la inflamación y el dolor de cada una (21). La positividad del examen físico y la sospecha clínica son el primer paso, luego la realización de exámenes de laboratorio que permitirán determinar la severidad de la enfermedad. Los laboratorios requieren de factor reumatoide, anticuerpos anti-péptido citrulinados, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación), biometría hemática completa y un panel metabólico (1).

En la actualidad se ha tomado una modalidad que se basa en el tratamiento objetivo, en el cual la meta es llevar al paciente a un estado de remisión clínica. Esto puede ser valorado por el médico mediante los exámenes de laboratorio, pero en la práctica clínica se emplea el DAS28 (Disease Activity Score) que sirve para valorar la actividad de la Artritis Reumatoide. Es el principal parámetro utilizado para establecer decisiones terapéuticas de esta enfermedad, incluidos el inicio y el cambio de terapia biológica (22).

Se puede hacer uso de otras herramientas diagnósticas, como la artrocentesis de articulaciones que tengan una efusión grande, que además puede servir como tratamiento. También se puede valorar la progresión de la enfermedad mediante radiografías simples de las articulaciones afectadas. Los primeros hallazgos incluyen tejido blando periarticular, edematización, osteopenia periarticular y / o derrames articulares. Inicialmente, los espacios articulares en pequeñas articulaciones de las manos pueden ser normales, pero con la destrucción continua del cartílago, los espacios se estrecharán simétricamente. Las erosiones suelen comenzar en los márgenes intracapsulares de la articulación, un área no cubierta por cartílago y, por ende, conlleva a un daño óseo temprano. Un estudio demostró la presencia

de erosiones confirmadas radiográficamente en el 30% de los pacientes al momento del diagnóstico y en el 70% 3 años después (23).

Se puede utilizar ecografía Doppler para el diagnóstico temprano de artritis inflamatoria, asimismo se puede utilizar una Resonancia Magnética para determinar el daño óseo y la afectación de tejido blando. En comparación con la Radiografía, la Resonancia Magnética es superior en el diagnóstico de daño óseo, pero la relación costo-beneficio limita el uso de esta herramienta.

### **1.3. COMPLICACIONES**

La artritis reumatoide se acompaña de varias complicaciones; las infecciosas son las más comunes y se relacionan de forma estrecha con el tratamiento de la artritis reumatoide. Los métodos terapéuticos a pesar de ser efectivos para controlar la enfermedad, producen una inmunosupresión severa en el paciente, ocasionando su predisposición hacia infecciones de tipo oportunistas. Las localizaciones más frecuentes son las de tipo dermatológicas, genitourinarias, respiratorias y gastrointestinales (24).

Los pacientes también pueden tener complicaciones psicosociales debido al impacto que tiene la patología sobre el físico de la persona, las limitaciones personales y físicas que ocasionan, este tipo de complicaciones se observan con mayor prevalencia en jóvenes (25). Otro tipo de complicaciones, relacionadas estrechamente con el curso de la enfermedad son las deformaciones osteoarticulares que ocurren con el transcurso de la patología, afectando las manos, rodillas y pies, que son primordiales para realizar las actividades diarias y la principal herramienta de trabajo (26).

## **1.4. TRATAMIENTO**

Existen distintas alternativas de tratamiento para la artritis reumatoide. Los enfoques de tratamiento actuales tienen como objetivo mejorar el estado funcional, disminuir la actividad de la enfermedad y principalmente, lograr mantener la remisión mediante el inicio de la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (27). Según las guías del 2015 del American College of Rheumatology, el “tratamiento hasta el objetivo” (treat to target), se debe aplicar independientemente del nivel de actividad de la enfermedad (28). Esta estrategia pretende alcanzar la remisión o disminuir el nivel de actividad clínica al documentar el progreso y realizar ajustes terapéuticos en caso de no lograr el objetivo (29).

Los FARME son agentes inmunosupresores e inmunomoduladores que se clasifican en FARME convencionales como Metrotexato, Leflunomida, Hidroxicloroquina y Sulfasalazina o FARME biológicos (modificadores de la respuesta biológica) como Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Tofacitinib (30). Siempre se recomienda iniciar el tratamiento con Metrotexato (MTX) independientemente de si la actividad es baja o alta. Si la actividad de la enfermedad persiste moderada o alta a pesar de la monoterapia con FARME, se debe agregar otro FARME al tratamiento o realizar terapia combinada con un FARME biológico. Además, el uso de glucocorticoides a corto plazo está indicado en pacientes con brotes de enfermedad articular o cuando a pesar de la monoterapia se mantiene de una actividad de moderada a alta (28).

## **1.5. FARME CONVENCIONALES**

El MTX es la base fundamental del tratamiento debido a su mecanismo de acción que interfiere con las vías de la cascada inflamatoria. Estimula la liberación de adenosina de los fibroblastos, reduce la adhesión de los neutrófilos, inhibe la producción de IL-1 y a la vez reduce los niveles de IL-6 e

IL-8, inhibe la expresión génica de la colagenasa sinovial, etc (30). El metrotexato se diseñó inicialmente como un antagonista de la vía de los folatos al inhibir la dihidrofolato reductasa (DHFR) en pacientes con leucemia a dosis muy altas. Sin embargo, luego se determinó que a dosis más bajas (15-25 mg semanalmente) era eficaz en pacientes con artritis reumatoide (31). Se puede administrar dosis bajas a partir de 7.5mg por vía oral, sin embargo, las dosis mayores como 25 mg subcutáneo una vez por semana aumenta su biodisponibilidad y eficacia (32). Se debe administrar ácido fólico en todos los pacientes con AR en tratamiento con MTX, debido a que reduce su toxicidad (33). El tratamiento con MTX es indefinido, en caso de remisión se debe reducir la dosis mas no discontinuar por completo a menos que esté indicado por toxicidad; ya que puede conducir a un brote de la enfermedad en un lapso de 3 a 6 semanas (34). En pacientes con contraindicación al MTX (embarazo, enfermedad renal, etc.), la leflunomida o sulfasalazina deben considerarse la primera opción terapéutica. La Hidroxicloroquina se prefiere en los pacientes con AR leve, sin embargo, no hay evidencia con respecto a la eficacia de este fármaco sobre la AR en general por lo que el enfoque debe ser sobre la Leflunomida o Sulfasalazina (35).

### **1.5.1. AINEs**

Los fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) se utilizan como terapia coadyuvante en pacientes con AR, alivian el dolor, la edematización y rigidez. Estos son responsables de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas a nivel de la ciclooxigenasa (COX) que se presenta en dos isoformas, COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa en condiciones basales mientras que la COX-2 aumenta durante la inflamación o ante diversas situaciones patológicas. La mayoría de los AINEs inhiben ambas isoformas, sin embargo, algunos pueden ser selectivos para COX-2. Se debe tener en cuenta que son fármacos tóxicos que pueden provocar distintos tipos de efectos adversos dependiendo del compuesto, su biodisponibilidad, semivida, etc. Por lo tanto, al momento de escoger el AINE para un paciente en particular



se deben evaluar los medicamentos concomitantes y las características del paciente para tratar de disminuir la tasa de efectos adversos (36).

### **1.5.2. CORTICOIDES**

Los glucocorticoides poseen acciones antiinflamatorias que confieren eficacia en el tratamiento de la AR. Su mecanismo de acción comienza mediante la unión a receptores específicos dentro del citoplasma de células diana. El complejo receptor-esteroide se une al ADN para alterar la síntesis genética de las proteínas, modificando así las funciones celulares. Por lo tanto, reducen la síntesis y liberación de prostaglandinas suprimen los cambios vasculares responsables de la inflamación (37). Las pautas para el manejo de la AR recomiendan el uso de glucocorticoides en dosis bajas (<10 mg diarios de prednisona equivalente) durante el inicio de un FARME y por un periodo corto (<3 meses) cuando se produce un brote de la enfermedad (38).

## **1.6. FARME BIOLÓGICOS**

Se debe considerar el uso de FARME biológicos si los FARME convencionales no logran alcanzar el objetivo de tratamiento primario o si la respuesta a dos FARME convencionales es insuficiente. Ante la presencia de factores de pronóstico negativos como la alta actividad de la enfermedad, factor reumatoide positivo, presencia de anticuerpos anti-CCP o títulos altos de reactantes de fase aguda también se debe considerar el uso de FARME biológicos (39). A pesar de que los biológicos se utilizan en terapia conjunta con MTX, más de un tercio de los pacientes con AR son intolerantes al MTX. Por lo que aproximadamente el 30% de los pacientes en la práctica se manejan con modificadores de la respuesta biológica (40).

### **1.6.1. ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL(Anti-TNF)**

El TNF- $\alpha$  es una citocina que forma parte de la cascada inflamatoria que modula la respuesta inmune, induce la producción de otras citocinas inflamatorias como IL-1 e IL-6. La elevación de los niveles de TNF- $\alpha$  se ha observado en el líquido y la membrana sinovial de los pacientes con AR, este induce inflamación local y formación del pannus promoviendo la erosión cartilaginosa y destrucción ósea. La activación de los osteoclastos depende de los niveles de TNF- $\alpha$ , por ende, los pacientes con mayor actividad de enfermedad presentan niveles más altos de TNF- $\alpha$ . Los anti-TNF que han mostrado eficacia con similares tasas de respuesta clínica y que previenen la progresión radiográfica de la enfermedad son: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab y Certlizumabpegol (41). Los anti-TNF utilizados como monoterapia son igual de eficaces y similares al MTX en cuanto a la mejoría de signos clínicos. La combinación de anti-TNF con MTX es mejor que la monoterapia con MTX (42).

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF desarrollado para el tratamiento de AR. Se une con alta afinidad al TNF soluble y transmembrana reduciendo la resorción ósea y previene el catabolismo del cartílago. Reduce los niveles circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular de citocinas, disminuyendo la densidad de la neovasculatura en la membrana sinovial. Se administra por infusión con dosis adaptada al peso del paciente (43). Se recomienda 3 mg/kg administrados en infusión intravenosa que luego se repite en la segunda y sexta semana después de la primera infusión y luego cada 8 semanas (44). La pérdida de eficacia del Infliximab como monoterapia se puede explicar examinando la producción de anticuerpos anticiméricos humanos (HACA) que se producen por terapia con este biológico. El Infliximab debe administrarse en combinación con MTX porque reduce la formación de HACA (45).

El Etanercept es una proteína de fusión que representa otra opción terapéutica para la AR. Fue el primer anti-TNF aprobado por la FDA para el tratamiento de AR moderada a grave en 1998 y sigue siendo el FARME biológico de primera línea a nivel mundial (46). La combinación de Etanercept

con MTX proporciona resultados superiores en comparación con la monoterapia de cualquiera de los medicamentos. La dosis óptima del Etanercept es de 50 mg por semana vía subcutánea (47).

El Adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF de inmunoglobulina G1 recombinante, completamente humano. Su estructura y función es indistinguible de la IgG1 humana por lo que tiene alta selectividad y afinidad por el TNF. En la actualidad, está indicado para reducir signos y síntomas, inhibir la progresión del daño articular y mejorar la función física en pacientes con AR moderada a grave (48). A pesar de ser un anticuerpo completamente humano, hasta un 30% de pacientes pueden desarrollar anticuerpos antifármaco (ADAb) contra el adalimumab. Disminuyen los niveles séricos del fármaco y aumentan los marcadores de inflamación (49). La dosis es de 40 mg subcutáneo cada dos semanas como monoterapia o con MTX (50).

### **1.6.2. ANTAGONISTA DEL RECEPTOR IL-6**

El tocilizumab se une a la interleucina soluble -6R como a la transmembrana para inhibir la unión de la IL-6 a sus receptores, bloqueando así su señalización y evitando la destrucción articular en la AR. Las dosis más altas tienen mayor eficacia y se ha aprobado una dosis subcutánea semanal de 162 mg y una dosis intravenosa de 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas en monoterapia o se prefiere combinada con MTX u otros FARME convencionales (51,52). Según las guías para el tratamiento de AR, si la actividad de la enfermedad continúa siendo moderada o alta a pesar de monoterapia con MTX, se puede usar una combinación de FARME convencional, un anti-TNF o un biológico no TNF como el tocilizumab (con o sin MTX, sin orden de preferencia) (28).

### **1.6.3. ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD20**

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se dirige a las células B positivas para bloquear su actividad (53). Vía intravenosa, agota casi totalmente las células B periféricas y parcialmente las células B de la

membrana sinovial. La dosis de Rituximab de 2 x 1000 mg demostró una inhibición más rápida del daño radiográfico en comparación con la dosis más baja, y también hubo una tendencia a una mayor inhibición radiográfica con la dosis más alta (54). Se utiliza en combinación con MTX y se encuentra aprobado para el tratamiento en pacientes con AR que han tenido respuesta inadecuada a  $\geq 1$  agente anti-TNF (53). Vía intravenosa, agota casi totalmente las células B periféricas y parcialmente las células B de la membrana sinovial.

## **1.7. EFECTOS ADVERSOS: INFECCIONES**

Con el advenimiento de los fármacos modificadores de la respuesta biológica (FARME biológicos), se ha logrado un mejor control de la inflamación y reducción de morbimortalidad en la AR. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción que actúa sobre citocinas y células de la respuesta inmune, se han planteado evidente riesgo de infección, mayoritariamente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Varios ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis han demostrado un mayor riesgo de infección con los FARME biológicos en comparación con los convencionales. Este está determinado por parámetros farmacológicos como agente, dosis y duración, o por características propias del paciente como edad, sexo, manifestaciones extraarticulares, co-medicación con corticoides, etc (55,56).

En un estudio realizado con 1529 pacientes, 204 presentaron infecciones como efecto adverso bajo terapia biológica con anti-TNF, entre las cuales se encontraron: infecciones del tracto respiratorio, bronquitis, neumonía, herpes, erisipela, celulitis, infecciones gastrointestinales, infecciones del tracto urinario, etc. También se destaca la reactivación de tuberculosis en estos pacientes (2).

# **CAPÍTULO II**

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Identificar la prevalencia de infecciones en pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir el sitio de infección más frecuente en los pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide sometidos a tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019.
- Identificar el fármaco biológico con el que los pacientes presentan mayor tasa de infecciones.
- Establecer la relación entre el tiempo de tratamiento biológico y la aparición de infecciones en pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019.

## **2.3. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.3.1. Diseño de estudio y población**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal en pacientes del Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo con diagnóstico de Artritis Reumatoide según lo establecido en los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010.

### **2.3.2. Metodología del estudio**

La investigación fue realizada en el Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo. Se recabaron los datos de los pacientes a través de la revisión de sus historias clínicas con diagnóstico de Artritis Reumatoide (CIE 10 M06.0) que acudían a consulta externa o emergencias durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2019. Con dicha recopilación de datos, se obtuvo finalmente un universo de 718 pacientes. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y al utilizar variables categóricas con más de 30 pacientes, se optó por el método Chi cuadrado.

Los pacientes se encontraban en un rango de edad entre 18 a 80 años y cumplían con criterios de diagnóstico para Artritis Reumatoide (Compromiso Articular, Serología positiva, Reactantes de Fase Aguda y duración de síntomas. Criterios según ACR-EULAR 2010).

Se recabaron los datos de las historias clínicas desde el 2017 al 2019 para determinar el biológico que recibían en ese tiempo, además de establecer el momento y tipo de infección que presentaron. El método de muestreo fue no aleatorio. La muestra fue de 162 pacientes, que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, demostrados en la siguiente tabla.

### 2.3.3. Criterios de Inclusión y Exclusión

#### Criterios de Inclusión y Exclusión

Inclusión	Exclusión
Pacientes mayores de 18 años	Pacientes cursando un embarazo
Recibir terapia con modificadores de la respuesta biológica	Pacientes que cursen con una enfermedad reumática asociada
Cursar con algún tipo de infección durante el tratamiento	Pacientes con historias clínicas incompletas
Diagnóstico de Artritis Reumatoide CIE10 (M06.0)	Pacientes sin diagnóstico confirmado de AR
Diagnóstico de infecciones Gastrointestinales (CIE10: A09)	
Diagnóstico de infecciones genitourinarias (CIE10: N39.0)	

## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS

El presente estudio se basó en un universo de 718 pacientes que constaron con diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) en la base del Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019. De éstos, 556 no se encontraban bajo terapia biológica por lo que se los excluyó. La muestra fue de 162 pacientes, de los cuales, 109 pacientes fueron tratados con modificadores de la respuesta biológica y además presentaron infecciones, mientras que 54 pacientes recibieron terapia biológica pero no presentaron infecciones.

Con respecto al sexo de la población, el 90.7% de los pacientes fueron de sexo femenino, mientras que el 9.3% fueron de sexo masculino. Por lo tanto, como se observa en la tabla 1, hubo un predominio marcado en las mujeres. De este total de pacientes, su rango de edades estaba entre 18 y 80. La edad promedio (media  $\pm$  desviación estándar) de los pacientes fue de 52 años  $\pm$  13.50 (**tabla 2**). Al clasificarlos en grupos de edades el 48.8% se encontró entre los 41 a 60 años de edad, mientras que la minoría de los pacientes se encontraba en el rango de 18 a 40 años de edad, con un 20.4% (ver **tabla 3**).

---

SEXO		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	MASCULINO	15	9.3	9.3
	FEMENINO	147	90.7	90.7
	Total	162	100	100

---

**TABLA 1.** DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A SU SEXO.



EDAD		
N	Válido	162
	Perdidos	0
Media		52.22
Mediana		54
Moda		58
Desv. Desviación		13.507
Mínimo		18
Máximo		80

**TABLA 2** EDADES DE LOS PACIENTES EN LA MUESTRA DE NUESTRO ESTUDIO.

GRUPOS DE EDAD				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	18 A 40 AÑOS	33	20.4	20.4
	41 A 60 AÑOS	79	48.8	48.8
	61 A 80 AÑOS	50	30.9	30.9
	Total	162	100	100

**TABLA 3**, DISTRIBUCIÓN POR EDADES EN PACIENTES DEL ESTUDIO

Entre los 162 pacientes, la presencia de infecciones se detectó en 108 pacientes (66.7%). Todos los pacientes recibían terapia biológica, sin embargo, 54 pacientes (33.3%) no desarrollaron infecciones durante el periodo del 2017 al 2019 (ver **tabla 4**).

PRESENCIA DE INFECCIONES			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SIN INFECCIÓN	54	33.3
	CON INFECCIÓN	108	66.7
	Total	162	100

**TABLA 4**. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON Y SIN PRESENCIA DE INFECCIONES

El tipo de infección con mayor prevalencia fue el genitourinario, que se presentó en 48 (44.44%) de los pacientes, seguido del respiratorio con 18 (16.67%) de los pacientes, y en menor prevalencia se encontraron la coloproctología, renal y la infección de origen desconocido con 1 (0.93%) paciente respectivamente. En la **tabla 5** se puede apreciar la distribución de los distintos tipos de infección que presentaron los 108 pacientes de los 162 que estaban bajo tratamiento biológico.

TIPOS DE INFECCIÓN		Frecuencia	Porcentaje
Válido	GENITOURINARIO	48	44.44%
	RESPIRATORIA	18	16.67%
	OTORRINOLARINGOLÓGICA	17	15.74%
	DERMATOLÓGICA	7	6.48%
	GASTROINTESTINAL	6	5.56%
	RENAL	1	0.93%
	MICÓTICA	2	1.85%
	VIRAL	3	2.78%
	COLOPROCTOLÓGICA	1	0.93%
	OFTALMOLÓGICA	3	2.78%
	RESPIRATORIO + PIEL	1	0.93%
	INFECCIÓN DE ORIGEN DESCONOCIDO	1	0.93%
	Total	108	100.00%

**TABLA 5.** DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DIVIDIDOS SEGÚN SU TIPO DE INFECCIÓN.

Son algunos los biológicos que se utilizan como terapia para esta enfermedad. Sin embargo, el modificador de la respuesta biológica más empleado en el tratamiento de la Artritis Reumatoide fue el Etanercept en 66 (40.7%) pacientes, seguido del Rituximab en 54 (33.3%) pacientes.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO		Frecuencia	Porcentaje
Válido	INFLIXIMAB	21	13
	RITUXIMAB	54	33.3
	ETANERCEPT	66	40.7
	ADALIMUMAB	2	1.2
	TOFACITINIB	1	0.6
	TOCILIZUMAB	17	10.5
	CERTOLIZUMAB	1	0.6
	Total	162	100

**TABLA 6.** DISTRIBUCIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON AR.

En base al tiempo de tratamiento (calculado en meses), muchos de ellos iniciaron su terapia antes del periodo establecido en este estudio, no obstante, se calculó el tiempo de tratamiento desde su inicio hasta su última dosis antes de la manifestación de la infección. El tiempo promedio de tratamiento antes de la infección fue de 6.5 meses  $\pm$  10.12.

TIEMPO DE TRATAMIENTO		
N	Válido	108
	Perdidos	54
Media		9.2454
Mediana		6.5
Moda		0
Desv. Desviación		10.12665
Mínimo		0
Máximo		63

**TABLA 7.** TIEMPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TERAPIA BIOLÓGICA E INFECCIONES.

Al clasificarlos en rangos de acuerdo a los meses de tratamiento, 35 (21.6%) pacientes presentaron infecciones en un tiempo menor a 1 mes de terapia biológica. Mientras que la mayoría de los pacientes (24.1%) presentó infecciones durante su primer año de tratamiento, 1 a 12 meses.

TRATAMIENTO		Frecuencia	Porcentaje
Válido	MENOS DE 1 MES	35	21.6
	1 A 12 MESES	39	24.1
	13 A 48 MESES	33	20.4
	49 A 63 MESES	1	0.6
	Total	108	66.7
Perdidos	Sistema	54	33.3
Total		162	100

**TABLA 8.** DISTRIBUCIÓN DEL TIEMPO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN MESES.

En la **tabla 9** se resumen las distintas comorbilidades que presentan los pacientes con AR tratados con fármacos biológicos. De la muestra, 84 (51.9%) de los pacientes no tuvo comorbilidad alguna, sin embargo, la hipertensión fue la más prevalente con 29 (17.9%) pacientes, seguida del hipotiroidismo en 12 (7.4%) pacientes. Además, se observó que algunos de los pacientes tenían más de una comorbilidad.

---

COMORBILIDADES

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NINGUNO	84	51.9
	HIPERTENSIÓN	29	17.9
	DIABETES MELLITUS TIPO 2	8	4.9
	DISLIPIDEMIA	2	1.2
	CARDIOPATÍA	1	0.6
	NEUMOPATÍA	2	1.2
	HIPOTIROIDISMO	12	7.4
	HTA + DL	6	3.7
	HTA + DL + CARDIOPATÍA	1	0.6
	HTA + DL + HIPOTIROIDISMO	1	0.6
	DM + NEUMOPATÍA	2	1.2
	DM + DL	2	1.2
	HTA + HIPOTIROIDISMO	5	3.1
	HTA + CARDIOPATIA + HEPATOPATIA	1	0.6
	HTA + DM	4	2.5
	HTA + DM + DL	1	0.6
	HTA + DM + HIPOTIROIDISMO	1	0.6
	Total	162	100

---

**TABLA 9.** DISTRIBUCIÓN DE COMORBILIDADES EN LA MUESTRA DE PACIENTES CON AR

El tipo de infección con mayor prevalencia fue el genitourinario. Al relacionar la terapia biológica con los tipos de infecciones (**tabla 10**) se obtuvo lo siguiente: el Infliximab, Rituximab y Etanercept coinciden con que las infecciones genitourinarias son las más comunes en los tres. Sin embargo, el Etanercept tuvo una mayor tasa de infecciones genitourinarias con 24 pacientes. El respiratorio fue el segundo más común, pero con mayor prevalencia de 8 pacientes con Rituximab. En tercer lugar, el otorrinolaringológico que no se presentó en pacientes que recibían Infliximab,

pero si en aquellos que estaban con Rituximab (6 pacientes) y Etanercept (8 pacientes). Se realizó un estudio estadístico de chi-cuadrado donde la  $p=0.000$  (tabla 11).

TRATAMIENTO BIOLÓGICO	INFLIXIMAB	RITUXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	TOFACITINIB	TOCILIZUMAB	CERTOLIZUMAB	TOTAL
NINGUNO	9	16	20	0	0	8	1	54
GENITOURINARIO	7	12	24	0	1	4	0	48
PULMONAR-RESPIRATORIO	3	8	6	0	0	1	0	18
OTORRINOLARINGOLOGICA	0	6	8	0	0	3	0	17
DERMATOLOGICA	1	2	3	0	0	1	0	7
GASTROINTESTINAL	0	3	3	0	0	0	0	6
RENAL	1	0	0	0	0	0	0	1
MICOTICA	0	0	1	1	0	0	0	2
VIRAL	0	2	1	0	0	0	0	3
COLOPROCTOLOGICA	0	1	0	0	0	0	0	1
OFTALMOLOGICA	0	3	0	0	0	0	0	3
PULMONAR PIEL	0	1	0	0	0	0	0	1
INFECCION DE ORIGEN DESCONOCIDO	0	0	0	1	0	0	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>54</b>	<b>66</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>162</b>

**TABLA 10,** DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y LAS INFECCIONES QUE PRESENTÓ LA MUESTRA DEL ESTUDIO

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Valor p
Chi-cuadrado de Pearson	155,527a	72	<b>0.000</b>
Razón de verosimilitud	56.567	72	0.909
Asociación lineal por lineal	0.667	1	0.414
N de casos válidos	162		

**TABLA 11.** VALOR ESTADÍSTICO DE CHI CUADRADO

El biológico más empleado fue entre la muestra fue el Etanercept con 66 pacientes de los cuales 46 presentaron infecciones, en segundo lugar, el

Rituximab con un total de 54 pacientes de los cuales 38 presentaron infecciones y en tercer lugar el Infliximab que constaba de 21 pacientes de los cuales 12 presentaron infecciones. En todos los modificadores de la respuesta biológica, la tasa de infección fue mayor que la de no infección; a excepción del certolizumab donde el único paciente que recibía este fármaco resultó no presentar ningún tipo de infección durante el periodo estudiado. Esta relación tuvo una  $p= 0.379$  como se puede observar en la **tabla 13**.

Tabla cruzada  
TRATAMIENTO  
BIOLÓGICO y  
PRESENCIA DE  
INFECCIONES

Recuento

		PRESENCIA DE INFECCIONES		Total
		SIN INFECCIÓN	CON INFECCIÓN	
TRATAMIENTO BIOLÓGICO	INFLIXIMAB	9	12	21
	RITUXIMAB	16	38	54
	ETANERCEPT	20	46	66
	ADALIMUMAB	0	2	2
	TOFACITINIB	0	1	1
	TOCILIZUMAB	8	9	17
	CERTOLIZUMAB	1	0	1
Total		54	108	162

**TABLA 12.** TABLA CRUZADA TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y PRESENCIA DE INFECCIONES.

---

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Valor p
Chi-cuadrado de Pearson	6,404a	6	0.379
Razón de verosimilitud	7.439	6	0.282
Asociación lineal por lineal	0.589	1	0.443
N de casos válidos	162		

---

**TABLA 13.** PRUEBA ESTADÍSTICA DE CHI CUADRADO PARA EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y LA PRESENCIA DE INFECCIONES.



## **CAPÍTULO IV**

### **4.1. DISCUSIÓN**

En el presente trabajo se exponen las características demográficas como sexo y edad. A nivel universal, la Artritis Reumatoide tiene una prevalencia mundial entre el 0.2 - 1.2%, con una mayor frecuencia en las mujeres que en varones (relación 3:1). En nuestro estudio se demuestra una superioridad en el sexo femenino con un 90.7%, mientras que el sexo masculino constituyó 9.3%, reafirmando que la Artritis Reumatoide es más frecuente en el sexo femenino. La presentación de esta enfermedad puede ser en cualquier edad, sin embargo, muestra una mayor frecuencia en personas entre 35 y 50 años (7,57). Los pacientes pertenecientes al estudio, presentaban un rango de edad entre 18-80 años, donde la edad promedio era de 52 años. Además, se los clasificó de acuerdo a la edad y el 48.8% se encontró entre los 41 a 60 años de edad.

El uso de terapia biológica suprime el sistema inmune del paciente, predisponiéndolos al desarrollo de infecciones, ya sean leves o graves. En un estudio realizado en el 2015 por Singh y colaboradores, se determinó el riesgo de infecciones en pacientes que recibían terapia biológica. Uno de los hallazgos fue que los fármacos biológicos de dosis estándar y los fármacos biológicos de dosis alta se asociaron con un mayor riesgo de infecciones graves, mientras que a bajas dosis no aumentaron el riesgo. (58,59). En comparación con los FARME convencionales, los fármacos biológicos en la AR se asocian con un aumento en el número de infecciones de 6 por cada 1000 pacientes tratados cada año (60). En el presente estudio, la prevalencia de infecciones fue de 66.7% (108 pacientes). A pesar de que no existe un dato establecido de cuánto es el riesgo de infecciones en pacientes con AR bajo terapia biológica, en el 2011, Keyser dispuso que los médicos que están considerando iniciar este tipo de tratamiento en pacientes con AR, deben saber que la terapia biológica adicional aumentará el riesgo de infección ya moderadamente alto en pacientes con diagnóstico de AR (61). Se debe evaluar los riesgos de infecciones futuras por lo que se debe obtener un

historial cuidadoso de las vacunas anteriores, detectar infección tuberculosa latente, realizar pruebas serológicas de sarampión, rubéola, varicela y hepatitis viral (62).

Con respecto al tipo de infecciones leves más frecuentes, en pacientes con AR tratados con agentes biológicos, un estudio realizado en el 2019 por Jani M y colaboradores, determinó que las infecciones respiratorias representan 22/1000 pacientes al año (pa), piel y tejidos blandos 11/11000pa y genitourinarias 6.2/1000pa (63). El estudio realizado por Germano, V. (2014) utilizó 331 pacientes que recibían terapia biológica y demostró que el sitio de infección más frecuente en su estudio fue el aparato respiratorio con 120 pacientes (36.3%), seguido del aparato uro-genital con 111 pacientes (33.5%) (64).

De igual importancia, el estudio realizado por Miranda, J.V demostró, a diferencia del estudio mencionado anteriormente, que el sitio de infección más común era el genitourinario con 7 pacientes (28%) y en segundo lugar el aparato respiratorio con 6 pacientes (24%) (3). En nuestro estudio el tipo de infección con mayor prevalencia fue el genitourinario, presente en 48 pacientes (44.44%), en segundo lugar, estuvieron las infecciones respiratorias con 18 pacientes (16.67%) y en tercer lugar las infecciones de tipo otorrinolaringológicas con 15 pacientes (15.74%) siendo estas las de mayor relevancia en el estudio. Se puede notar cierta similitud en los resultados en comparación con los estudios antes mencionados.

Keyser evidencia datos insuficientes de estudios comparativos para hacer recomendaciones sobre la elección del biológico desde la perspectiva de la infección (61). Consecuentemente, no hay un fármaco predilecto al momento de prescribir terapia biológica (65). Una estimación mediante revisión de varios estudios de Cochrane demostró que los pacientes que recibieron Etanercept, 61 de 100 presentaron una mejoría absoluta de 40%, al igual que quienes recibieron Rituximab 60 de 100 presentaron una mejoría sintomática en un 51% y, por último, los pacientes que recibieron Infliximab 45 de 100 presentaron una mejoría sintomática en un 24%. Por otra parte, se realizaron comparaciones indirectas entre las terapias biológicas y se obtuvo

como resultado que el Etanercept pareció provocar menos efectos adversos en comparación con Adalimumab e Infliximab (66). En relación con nuestro estudio, la terapia biológica más utilizada fue el Etanercept en 66 pacientes (40.7%), seguido del Rituximab en 54 (33.3%) pacientes.

Las comorbilidades más comunes en los pacientes con artritis reumatoides incluyen patologías cardiovasculares, osteoporosis, depresión, enfermedad pulmonar intersticial, infecciones y patologías gastrointestinales (67). En el estudio COMORA también se observó una alta prevalencia de Hipertensión en pacientes con Artritis Reumatoide de un 40.4% (68). En comparación con la muestra de este estudio, la Hipertensión fue la más prevalente con 29 pacientes (17.9%), seguida del Hipotiroidismo 12 pacientes (7.4%). Sin embargo, 84 pacientes (51.9%) de 162 no tuvieron comorbilidad alguna. Según un estudio realizado en el 2017 por Banse y colaboradores, la presencia de más de 2 comorbilidades está significativamente relacionada con la aparición de una infección grave durante los 24 meses siguientes al inicio de un agente biológico (69). Sin embargo, este estudio no encontró relación significativa entre las comorbilidades y la aparición de infecciones.

En el estudio realizado por Miranda, J. V, 11 infecciones (44%) se presentaron en pacientes con tratamiento anti-TNF [Adalimumab (n=8); Etanercept (n=3)]; el resto de las infecciones se distribuyeron así: Rituximab (n=6; 24%), Tocilizumab (n=5; 20%) y Abatacept (n=3; 12%) (3). En comparación con los resultados de este estudio el Etanercept fue el biológico más utilizado con 66 pacientes de los cuales 46 presentaron infecciones, en segundo lugar, el Rituximab con un total de 54 pacientes de los cuales 38 presentaron infecciones y en tercer lugar el Infliximab que constaba de 21 pacientes de los cuales 12 presentaron infecciones. Aunque la diferencia de pacientes entre estos estudios sea importante, no se debe pasar por alto la similitud que hay en los biológicos implicados en la aparición de infecciones en los pacientes con AR.

## 4.2. CONCLUSIÓN

La prevalencia de infecciones en pacientes con Artritis Reumatoide que se encuentran recibiendo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica fue del 66.7%. El tipo de infección más frecuente entre estos pacientes fue el genitourinario en el que se incluían infecciones como vulvovaginitis, infecciones de vías urinarias, seguidas de las de tipo respiratorio donde se presentaron algunas como infecciones de vías respiratorias altas, neumonías, bronquitis, etc. Hubo una relación estadísticamente significativa entre el uso de terapia biológica y el tipo de infección.

Con respecto al tratamiento, tres biológicos se usaron con mayor frecuencia en estos pacientes: Etanercept, Rituximab y el Infliximab. El biológico con mayor tasa de infección fue el Rituximab con un 70.37%, seguido del Etanercept con un 69.69% y el Infliximab con un 57.14%. El 51.9% de los pacientes carecieron de comorbilidades por lo que se puede afirmar que la presencia de éstas, condiciona a un mayor riesgo de infecciones en esta población de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care Clin Off Pract.* junio de 2018;45(2):237-55.
2. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Hinueber U von, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3403-12.
3. Miranda JV, Pinto Peñaranda LF, Muñoz Grajales C, Márquez Hernández JD, Rodríguez Padilla LM, Velásquez Franco CJ. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Rev Colomb Reumatol.* 1 de marzo de 2014;21(1):27-34.
4. Kopylov U, Afif W. Risk of Infections with Biological Agents. *Gastroenterol Clin North Am.* septiembre de 2014;43(3):509-24.
5. Alperi López M, Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de enfermedades reumáticas [Internet]. 2015 [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3429769>
6. EDIFARM. Artritis reumatoide [Internet]. EDIFARM. [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.edifarm.com.ec/artritis-reumatoide/>
7. Kontzias A. Artritis reumatoide - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2018 [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-articulares/artritis-reumatoide-ar>
8. Kim K, Bang S-Y, Lee H-S, Bae S-C. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* enero de 2017;13(1):13-24.
9. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 22 de octubre de 2016;388(10055):2023-38.
10. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* diciembre de 2015;17(1):229.
11. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol.* junio de 2017;39(4):395-408.
12. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 1 de junio de 2017;39(4):437-46.
13. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2 de octubre de 2018;320(13):1360.
14. Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. *Semin Cell Dev Biol.* febrero de 2016;50:105-14.
15. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* marzo de 2012;11(3):234-50.

16. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med*. 19 de septiembre de 2016;213(10):1937-50.
17. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarra-Ruiz D, Dehner C, Khan N, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 9 de marzo de 2018;359(6380):1156-61.
18. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid Factor as a Potentiator of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Mediated Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Interaction Between RF and ACPAs in RA. *Arthritis Rheumatol*. abril de 2014;66(4):813-21.
19. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. abril de 2018;153(2):243-55.
20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. septiembre de 2010;62(9):2569-81.
21. van den Bosch WB, Mangnus L, Reijnierse M, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: a cross-sectional cohort study. *Ann Rheum Dis*. 1 de octubre de 2015;74(10):1886.
22. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2016;75(1):3.
23. Dixey J, Solymossy C, Young A, Study ER. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl*. 1 de marzo de 2004;69:48-54.
24. Ortiz C, Torres L, Hernández C. Complicaciones infecciosas en la artritis reumatoide durante una década en el Centro de Reumatología. 2014;XVI(3):276-82.
25. Martínez Cantos JM, Morales Medina ML, Poma Cisneros LA, Ghia Coronado CA. Complicaciones psicosociales de los pacientes con artritis reumatoide juvenil. *Rev Cuba Reumatol*. diciembre de 2017;19(3):132-8.
26. Lescano Ruíz MA, Solís Carta U, Rosero Mera LP, Lescano Ruíz MA, Solís Carta U, Rosero Mera LP. Complicaciones articulares severas en la artritis reumatoide. *Rev Cuba Reumatol [Internet]*. 2019 [citado 13 de noviembre de 2020];21. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1817-59962019000400020&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-59962019000400020&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
27. Demoruelle MK, Deane KD. Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis and Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. octubre de 2012;14(5):472-80.
28. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid

- Arthritis: ACR RA Treatment Recommendations. *Arthritis Care Res.* enero de 2016;68(1):1-25.
29. Cardiel MH. Treat to Target Strategy in Rheumatoid Arthritis: Real Benefits. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 1 de marzo de 2013;9(2):101-5.
  30. Benjamin O, Bansal P, Goyal A, Lappin SL. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD). En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 3 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507863/>
  31. Visser K, Heijde D van der. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 1 de julio de 2009;68(7):1094-9.
  32. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de LAAR M. Bioavailability of Higher Dose Methotrexate Comparing Oral and Subcutaneous Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* :4.
  33. Singh JA. Folic acid supplementation for rheumatoid arthritis patients on methotrexate: the good gets better. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2013 [citado 5 de noviembre de 2020];(7). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.ED000063>
  34. Asai S, Takahashi N, Hayashi M, Hanabayashi M, Kanayama Y, Takemoto T, et al. Predictors of disease flare after discontinuation of concomitant methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Joint Bone Spine [Internet]*. 10 de junio de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X20301111>
  35. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 1 de junio de 2020;79(6):685-99.
  36. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S2.
  37. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60(1):25-32.
  38. Volkman ER. Tapering glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *The Lancet.* julio de 2020;396(10246):218-9.
  39. Law ST, Taylor PC. Role of biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res.* diciembre de 2019;150:104497.
  40. Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, Goudie CT, Badcock A, Östör AJK, et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol.* mayo de 2014;33(5):609-14.
  41. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr* 1946. enero de 2015;165(1-2):3-9.
  42. 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*. 2012;7(1):e30275.
43. Maini RN, Feldmann M. How does infliximab work in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 2):S22-8.
  44. Perdriger A. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biol Targets Ther*. 2009 ;3:183-91.
  45. Rozin AP. Infliximab efficiency and failure. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2004;63(6):751-2.
  46. Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 9 de noviembre de 2018;20(12):84.
  47. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/75/1/52.short>
  48. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. marzo de 2007;3(1):133-48.
  49. Zhao S, Chadwick L, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 9 de agosto de 2018;20(10):57.
  50. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment - Breedveld - 2006 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21519>
  51. Jones G, Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 1 de octubre de 2018;10(10):195-9.
  52. Rueda Gotor J, Blanco Alonso R. Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 1 de marzo de 2011;6:29-32.
  53. Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, Pei J, John A, Jahreis A, et al. Long-Term Safety of Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results of a Five-Year Observational Study. *Arthritis Care Res*. agosto de 2019;71(8):993-1003.
  54. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 19 de agosto de 2015;2(2):99-111.
  55. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Acr Open Rheumatol*. 6 de agosto de 2019;1(7):424-32.
  56. Wilsdon TD, Hill CL. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Aust Prescr*. abril de 2017;40(2):51-8.
  57. García de Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario. *Reumatol Clínica*. 1 de junio de 2018;14:3-6.
  58. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al.



Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. julio de 2015;386(9990):258-65.

59. Winthrop KL. Infections and Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. noviembre de 2012;38(4):727-45.
60. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther*. 1 de diciembre de 2017;4(2):247-61.
61. De Keyser F. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 1 de febrero de 2011;7(1):77-87.
62. Minimizing infection risk with biologic therapy [Internet]. *rheumatology.medicinematters.com*. 2018 [citado 5 de abril de 2021]. Disponible en: <https://rheumatology.medicinematters.com/infection/biologics/minimizing-infection-risk-with-biologic-therapy/16270892>
63. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol*. mayo de 2019;31(3):285-92.
64. Germano V, Cattaruzza M, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, et al. Infection risk in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, Corticosteroids and TNF- $\alpha$  antagonists. *J Transl Med*. 2014;12(1):77.
65. González Álvaro I. Tratamiento de inicio en la artritis reumatoide con tratamientos biológicos. *Postura en contra. Reumatol Clínica*. abril de 2009;5:28-30.
66. Singh JA, Christensen R. Tratamientos biológicos para la artritis reumatoide: una aproximación a las revisiones Cochrane [Internet]. 2010 [citado 4 de abril de 2021]. Disponible en: [/es/CD007848/MUSKEL\\_tratamientos-biologicos-para-la-artritis-reumatoide-una-aproximacion-las-revisiones-cochrane](/es/CD007848/MUSKEL_tratamientos-biologicos-para-la-artritis-reumatoide-una-aproximacion-las-revisiones-cochrane)
67. Innala L, Sjöberg C, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis - inflammation matters. *Arthritis Res Ther*. 28 de enero de 2016;18(1):33.
68. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. enero de 2014;73(1):62-8.
69. Banse C, Chrin N, Rottenberg P, Pouplin S, Lequerre T, et al. Impact of Comorbidities on the Occurrence of Infections in Rheumatoid Arthritis Treated by Biological Agents, 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; September 18, 2017

# ANEXOS

Tabla 1

<b>Table 1</b>		
<b>The 2010 ACR-EULAR rheumatoid arthritis classification criteria</b>		
Target population: patients with at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling), and without another cause for the synovitis (eg, other inflammatory arthritis conditions, infection, trauma)		
<i>Criteria</i>		<i>Points (need <math>\geq 6</math> total)</i>
Joint involvement	1 large	0
	2–10 large	1
	1–3 small	2
	4–10 small	3
	>10 (at least 1 small)	5
Serology	Negative RF and ACPA	0
	Low positive RF OR low positive ACPA	2
	High positive RF OR high positive ACPA	3
Acute phase reactants	Normal CRP AND normal ESR	0
	Abnormal CRP OR abnormal ESR	1
Duration of symptoms	<6 wk	0
	$\geq 6$ wk	1

*Abbreviations:* ACPA, anti-citrullinated protein antibodies; ACR, American College of Rheumatology; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; EULAR, European League Against Rheumatism; RF, rheumatoid factor.

*Adapted from* Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2574; with permission.

(20)



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



SENESCYT  
Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Quinto Naranjo, Mario Andrés**, con C.C: # **0923880330** autor/a del trabajo de titulación: **Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoidea bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el hospital IESS. Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019.** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **1 de mayo del 2021**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Quinto Naranjo, Mario Andrés**

C.C: **0923880330**



**Presidencia  
de la República  
del Ecuador**



**Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes**



**SENESCYT**  
Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Villacreses Díaz, Waylin Valeria** con C.C: # **0919528414** autor/a del trabajo de titulación: **Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el hospital IESS. Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019**, previo a la obtención del título de **MÉDICA** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **1 de mayo del 2021**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **VILLACRESES DÍAZ, WAYLIN VALERIA**

C.C: **0919528414**

<b>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>			
<b>FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN</b>			
<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Prevalencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el hospital IESS. Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019		
<b>AUTOR(ES)</b>	Mario Andrés, Quinto Naranjo, Waylin Valeria, Villacreses Díaz		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Ramírez Barriga, María Isabel		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Ciencias Médicas		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Médico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	1 de mayo del 2021	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	35
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Artritis Reumatoide, Reumatología, Enfermedad Autoinmune		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Artritis Reumatoide, prevalencia, tratamiento, biológicos, infección, comorbilidades.		
<b>RESUMEN: Introducción:</b>	<p>La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune de origen desconocido que afecta a las articulaciones de forma bilateral y simétrica. Una de las opciones terapéuticas son los modificadores de la respuesta biológica cuando no se logra alcanzar el objetivo de tratamiento primario mediante el uso de fármacos convencionales. Sin embargo, una de las complicaciones más frecuentes con el uso de estos fármacos son las infecciones. <b>Objetivo:</b> Identificar la prevalencia de infecciones en pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide bajo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica en el Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019. <b>Métodos:</b> Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal en pacientes del Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo del 2017 al 2019, con diagnóstico de Artritis Reumatoide según lo establecido en los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010, analizando a los pacientes que estaban bajo tratamiento con fármacos biológicos. <b>Resultados:</b> Entre los 162 pacientes, la presencia de infecciones se detectó en 108 pacientes (66.7%). El tipo de infección con mayor prevalencia fue el genitourinario, que se presentó en 48 (44.44%) de los pacientes. El fármaco que más se relacionó con infecciones fue el Etanercept. El 50% de los pacientes tenía comorbilidades. <b>Conclusiones:</b> La prevalencia de infecciones en pacientes con Artritis Reumatoide que se encuentran recibiendo tratamiento con modificadores de la respuesta biológica fue del 66.7%. El tipo de infección más frecuente entre estos pacientes fue el urogenital, seguidas de las de tipo respiratorio. La mitad de los pacientes carecieron de comorbilidades por lo que no se puede afirmar que la presencia de éstas, condiciona mayor riesgo de infecciones en la población de pacientes.</p>		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> 0983166685 - 0995774895	<b>E-mail:</b> <b>marioandresquinto@gmail.com</b> waylinvvd@hotmail.com,	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre: Ayon Genkuong Andrés Mauricio</b>		
	<b>Teléfono: +593997572784</b>		
	<b>E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec</b>		



**Presidencia  
de la República  
del Ecuador**



**Plan Nacional**  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



**SENESCYT**

Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

**SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA**

<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>	
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>	
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>	