

Reacciones Adversas de Rituximab e Infiximab en Pacientes con Artritis Reumatoide

Pablo Merchán del Hierro¹, Camila Ortega Estrella¹, Fray Martínez¹, María del Carmen Ochoa².

RESUMEN

1. Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador.

2. Unidad de Biológicos, Hospital José Carrasco Arteaga, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca-Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Pablo Merchán
Correo Electrónico: pmerchandelhierro@gmail.com
Dirección para entrega de Correo: Av. 1ro de Mayo, 5-53, Código postal 010112, Cuenca, Ecuador
Teléfono: [593]-72 815 962, [593] 099 594 6787.

Fecha de recepción: 04/05/2014
Fecha de aceptación: 04/02/2015
Fecha de publicación electrónica (ePub):
Fecha de publicación: 01/03/2015

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Merchán P, Ortega C, Martínez F, Ochoa M. Reacciones Adversas de Rituximab e Infiximab en Pacientes con Artritis Reumatoide. Rev Med HJCA 2015; 7(1): 40-44. <http://dx.doi.org/10.14410/2015.7.1.a0.08>

ARTÍCULO ORIGINAL ACCESO ABIERTO

© 2015 Merchán et al.; licencia Rev Med HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution License" (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), el cual permite el uso no restringido, distribución y reproducción por cualquier medio, dando el crédito al propietario del trabajo original. El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición personal del autor.

* Cada término de los Descriptores De Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo han sido verificados por el editor en la biblioteca virtual en salud [BVS] de la edición actualizada a marzo del 2014, el cual incluye los términos MESH de MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

**Cada término de los descriptores MeSH de las siglas en inglés (Medical Subject Headings) reportados en este artículo han sido verificados en el vocabulario tesoro de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estado Unidos (NLM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

INTRODUCCIÓN: La medicación biológica ha establecido un nuevo enfoque en la terapia de la Artritis Reumatoide, sin embargo, esta medicación no se encuentra libre de producir complicaciones. El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes que reciben dicho tratamiento.

MÉTODOS: El presente estudio es descriptivo observacional, de una serie de casos. Se seleccionaron los pacientes con Artritis Reumatoide que iniciaron terapia biológica con Rituximab e Infiximab durante el año 2011 en el Hospital José Carrasco Arteaga del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Cuenca- Ecuador. Se determinó las características de los grupos, sus efectos adversos y los cambios en los valores de laboratorio.

RESULTADOS: 24 pacientes fueron incluidos. Quince casos (62.5%) con Infiximab y 9 (37.5%) con Rituximab. Tres casos (12.5%) con hipertensión arterial, 2 casos (8.3%) con alteraciones hepáticas, 2 (8.3%) con alteraciones gastrointestinales, 13 pacientes (54%) sin enfermedades concomitantes. Tratamiento previo con AINES 23 casos (95%), 18 (75%) con corticoides, 21 (87%) con Metotrexate y 19 (79%) con DMARS. Los efectos adversos durante la administración del fármaco Infiximab fueron cefalea 2 casos (13.3%), Hipertensión 1 caso (6.7%), Hipotensión 1 caso (6.7%) y Edema Angioneurótico 1 caso (6.7%). Con Rituximab fueron 2 casos de Cefalea (22.2%), 1 caso con Hipertensión (6.7%). Las complicaciones infecciosas con Infiximab: la infección respiratoria aguda 3 (20%), 1 caso cada uno de Infección urinaria y Neumonía (6.7%). Con Rituximab la infección urinaria 2 casos (22.2%) y 1 caso de neumonía (11.1%). En el grupo de Rituximab se presentó un caso de insuficiencia renal aguda (11.1%).

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

***DESCRIPTORES DeCS:** Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos, ARTRITIS REUMATOIDE,

****DESCRIPTORES MESH:** Rituximab, Infiximab.

ABSTRACT

ADVERSE REACTIONS OF INFlixIMAB AND RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

BACKGROUND: Biological medication has established a new approach in the therapy of rheumatoid arthritis, however, this medication is not free to produce complications. The aim of this study was to determine the frequency of adverse reactions in patients receiving such treatment.

METHODS: This study was observational descriptive, case series. Rheumatoid Arthritis patients who initiated therapy with Rituximab and biological Infiximab in 2011 in the "José Carrasco Arteaga" Hospital from Ecuadorian Institute of Social Security, Cuenca-Ecuador. The characteristics of the groups, their adverse effects and changes in laboratory values were determined.

RESULTS: 24 patients were included. Fifteen cases (62.5%) with Infiximab and 9 (37.5%) with Rituximab. Three cases (12.5%) with hypertension, 2 cases (8.3%) with hepatic impairment, 2 (8.3%) with gastrointestinal disorders, 13 patients (54%) without concomitant diseases. Treatment with NSAIDs prior 23 cases (95%), 18 (75%) with corticosteroids, 21 (87%) with methotrexate and 19 (79%) with DMARS. Adverse effects during drug administration were headache Infiximab 2 cases (13.3%), hypertension 1 patient (6.7%), hypotension 1 patient (6.7%) and edema Angioneurotic 1 patient (6.7%). With Rituximab were 2 cases of headache (22.2%), 1 patient with hypertension (6.7%). Infectious complications with Infiximab: acute respiratory infection 3 (20%), 1 case each of urinary tract infection and pneumonia (6.7%). With Rituximab UTI 2 cases (22.2%) and 1 case of pneumonia (11.1%). In the group of Rituximab a case of acute renal failure (11.1%) occurred.

CONCLUSIONS: The use of biological medication is not without complications; in adverse reactions, infections of the upper respiratory tract and lower urinary tract were the most frequent.

KEY WORDS: Registration Systems, Adverse Drug Reaction, Rheumatoid Arthritis, RITUXIMAB, INFlixIMAB.

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una patología autoinmune sistémica de etiología desconocida y la enfermedad articular inflamatoria más común, con una prevalencia del 1% en la población adulta, afectando dos a tres veces más a mujeres que a hombres [1]. En Latinoamérica la prevalencia estimada varía entre 0.2 y 0.5% [2, 3]. En Ecuador se reporta un estudio en una población de una comunidad rural de 1500 personas, con una prevalencia del 0.9% [4, 5]. La AR se caracteriza por la inflamación crónica y simétrica de las articulaciones que finalmente lleva a la pérdida de su función [6, 7]. Clínicamente su presentación es muy variable, desde una evolución relativamente benigna hasta casos con gran destrucción articular, deterioro óseo y cartilaginoso, deformaciones, incapacidad funcional marcada, con eventual discapacidad permanente, y además una mayor mortalidad en comparación con la población general [1]. Las citoquinas tienen un rol central, en el desarrollo de su patogenia. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina que regula la interacción entre las células inmunitarias, está expresado en cantidades aumentadas tanto en el suero como en el líquido sinovial de los pacientes con AR, lo que promueve la liberación de otros mediadores pro-inflamatorios como la interleuquina 6 [1]. El tratamiento farmacológico de la AR tiene cinco objetivos: evitar su progresión, controlar el dolor, disminuir la inflamación, proteger tanto las articulaciones afectadas como las no afectadas, y conservar la función articular. Los fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINES) se utilizan comúnmente para iniciar el tratamiento de la AR, a ellos se le puede sumar el uso de glucocorticoides orales o intra-articulares, dependiendo del grado de actividad de la enfermedad. Sin embargo, la línea principal de tratamiento la constituyen los fármacos modificadores de la enfermedad (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs): metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina, entre otros. En el medio local, el más utilizado es el Metotrexato, un antifolato que inhibe la dihidrofolato-reductasa, bloqueando la proliferación celular, la síntesis de ácido timidílico y de precursores de ácido desoxirribonucleico y ácido ribonucleico, disminuye los títulos de factor reumatoide, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular [6]. La terapia con estos fármacos produce remisión de la enfermedad, reduce el grado de incapacidad y la mortalidad en la mayoría de casos, no obstante, hay muchos pacientes que no responde adecuadamente [1, 8]. A finales de la década de 1990, los avances en biología molecular generaron una variedad de agentes nuevos que se utilizan en caso de una respuesta inadecuada al tratamiento tradicional de la AR y otras enfermedades autoinmunes [9]. Estos agentes, denominados biológicos, (Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab y Tocilizumab) han demostrado ser efectivos para reducir la sintomatología articular y extra-articular, controlar la inflamación, y disminuir el progreso de la enfermedad. Actúan interfiriendo con la función de las citoquinas, inhiben la "segunda señal" requerida para la activación de las células T y producen depleción de células B.

El Infliximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano y 25% murino, que se conjuga con gran afinidad tanto a las formas solubles como a las trans-membranas del TNF α e inhibe su actividad. Fue el primer fármaco biológico aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la AR [10]. La dosis administrada es de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante dos horas, seguidos de dosis adicionales de 3 mg/kg por infusión, a las dos y seis semanas después de la administración inicial y posteriormente cada ocho semanas. En combinación con Metotrexato, mejora la calidad de vida de los pacientes, proporciona un beneficio clínico, evitando la formación de anticuerpos, y además detiene la progresión del

daño articular [11]. Los eventos adversos más comunes reportados con el uso de Infliximab son: reacciones durante la infusión, dolor abdominal, náusea, cefalea, diarrea e infecciones [10]. Según un estudio que incluyó 168 pacientes con Artritis Reumatoide tratados con infliximab, las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones (43 - 57%), principalmente del tracto respiratorio superior y del tracto urinario inferior, y en menor número, sinusitis, neumonía, pielonefritis, septicemia, gastroenteritis e infecciones de piel y tejidos blandos [12]. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al antígeno transmembrana CD20 de los linfocitos B maduros y pre-B, este proceso desencadena depleción y lisis de las células B a través de los siguientes mecanismos [13]: citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos e inducción de apoptosis. En combinación con Metotrexato, Rituximab está destinado al manejo de la AR activa y severa en aquellos pacientes cuya enfermedad no ha respondido a DMARDs y a uno o más fármacos anti-TNF [14]. Se administra a una dosis de 1g en infusión intravenosa, seguida dos semanas después de una segunda infusión intravenosa de 1g. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. La seguridad de Rituximab en pacientes con AR ha sido descrita en varios estudios clínicos. Las reacciones adversas más frecuentes son aquellas relacionadas con la infusión, de las cuales un 30 a 35% se reportan durante la primera infusión. Estas reacciones usualmente son leves o moderadas, e incluyen cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. Las reacciones severas que requieran discontinuar el fármaco son muy raras (<1%). Otro grupo de reacciones adversas está constituido por las infecciones; el "Rituximab Consensus Expert Committee" establece que las infecciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron: rinofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, faringitis, neumonía, pielonefritis y celulitis [14].

Una parte importante de la vigilancia farmacológica se basa en el reporte de los efectos y eventos adversos de la terapia biológica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las reacciones adversas como aquellas que se observan cuando se presenta un evento no intentado, ni deseado, después de la administración de un medicamento aplicado en dosis usuales con fines diagnósticos, profilácticos o terapéuticos. Las normativas del ICH (International Conference Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) define una reacción adversa como cualquier evento médico inesperado que ocurra en un paciente o sujeto participante en una investigación clínica a quien se le esté administrando un producto farmacéutico, el cual no necesariamente debe tener una relación de causalidad con dicho tratamiento. Así un evento adverso puede ser considerado como cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y no intencional, temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal, independientemente de que se considere relacionado con el tratamiento. Varias investigaciones internacionales reportan un alto porcentaje reacciones adversas con la administración de Rituximab e Infliximab [12, 14], por lo que el objetivo de este estudio fue establecer la frecuencia y las características de las reacciones adversas en pacientes con AR tratados con Rituximab e Infliximab en la Unidad de Terapia Biológica del Hospital "José Carrasco Arteaga" de la Ciudad de Cuenca-Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS

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

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

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

RESULTADOS

24 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. 21 pacientes (87.5%) fueron mujeres. La media de la edad de los pacientes estudiados fue de 44.2 ± 12.7 años. La tabla 1 resume las principales características de la población estudiada.

Tabla 1. Características de la población

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

El tiempo mínimo transcurrido desde el diagnóstico hasta el uso de la terapia biológica fue de 2 años, y el máximo de 30 años con una media de 9.7 ± 7.7 años. De los veinte y cuatro pacientes incluidos, 2 (8.3%) tuvieron alteraciones hepáticas, 2 (8.3%) alteraciones gastrointestinales, 2 (8.3%) sobrepeso, 3 (12.5%) hipertensión arterial, 1 (4.2%) diabetes mellitus y depresión mayor, y 1 (4.2%) sobrepeso e hipertensión arterial. Los 13 (54%) pacientes restantes no presentaron otra enfermedad concomitante. Adicionalmente, dos pacientes presentaron antecedentes de infección resuelta en los tres meses previos al inicio del tratamiento. Veintitrés casos (95%) recibieron tratamiento previo con AINES, 18 (75%) con corticoides, 21 (87%) con Metotrexate y 19 (79%) pacientes recibieron tratamiento con otro DMARS.

Los efectos adversos se presentaron en 12 pacientes (50%) durante la administración de los fármacos biológicos, 7 en el caso de Infliximab y 5 en el de Rituximab. La tabla 2 detalla el número de eventos adversos registrados durante el estudio. Algunos casos, los pacientes presentaron más de un evento adverso.

Tabla 2. Efectos adversos según medicación biológica administrada

Efecto adverso		Infliximab N=15	Rituximab (n=9)	Total
Durante la administración	Hipertensión	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2
	Hipotensión	1 (6.7%)	0	1
	Cefalea	2 (13.3%)	2 (22.2%)	4
	Edema Angioneurótico	1 (6.7%)	0	1
	Erupción taquicardia y eritema facial	1 (6.7%)	0	1
	Prurito, erupción, náusea, vómito y mialgias	0	1 (11.1%)	1
Complicaciones Infecciosas	ITU	1 (6.7%)	2 (22.2%)	3
	IRA	3 (20%)	0	3
	Neumonía	0	1 (11.1%)	1
	Otra	1 (6.7%)	1 (11.1%)	2
	ITU y Neumonía	1 (6.7%)	0	1
Otras complicaciones	Insuficiencia renal aguda	0	1 (11.1%)	1

ITU: Infección vías urinarias – IRA: Infección respiratoria alta

Los pacientes con cambios en la presión arterial tratados con Infliximab fueron los mismos que presentaron cefalea. No se reportaron casos de sepsis, perforación gastrointestinal, celulitis, diverticulitis, shock o neoplasias. Los cambios en los valores de laboratorio, previo y posterior a la administración de la terapia biológica se resumen en la tabla 3.

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

		Infliximab N=15	Rituximab N=9
PCR (mg/mL)	Basal	13.8±18.1	19.3± 18.5
	Post-tratamiento	0.94±0.9	1.98± 2.29
VSG (mm*Hora)	Basal	34.3 ±25.0	44.7± 19.1
	Post-tratamiento	19.9±12.0	11.9± 3.4
Leucocitos (u/mcL)	Basal	6407±3211	7064± 2306
	Post-tratamiento	5808±2266	7398± 2347
Hemoglobina (g/dL)	Basal	12.9± 1.8	12.2± 1.7
	Post-tratamiento	13.2± 2.5	12.0± 2.3
AST (U/L)	Basal	26.4± 17.8	22.2± 4.2
	Post-tratamiento	28.1± 12.2	28.7± 17.9
ALT (U/L)	Basal	26.2± 18.2	31.8±8.5
	Post-tratamiento	36.0± 30.2	29.0± 23.8
Creatinina (mg/dL)	Basal	0.71±0.14	0.66± 0.16
	Post-tratamiento	0.77±0.16	1.38± 2.11

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

El DAS-28 inicial fue de 4.96 ± 2.95 y posterior al tratamiento fue de 3.38 ± 1.11 . Las infecciones encontradas en base al grado de actividad de la enfermedad evaluadas a través del DAS 28 se mostraron de la siguiente manera:

Tabla 4. Casos de infecciones según DAS-28 inicial

	DAS-28 >3.5	DAS-28 ≤3.5	Total
	Casos (%)	Casos (%)	Casos
ITU	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)
IRA	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)
Neumonía	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
ITU y Neumonía	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Otra	2 (8.3%)	0	2 (8.4%)
Ninguna	13 (54.2%)	1 (4.2%)	14 (58.3%)
Total	23 (95.8%)	1 (4.2%)	24 (100%)

ITU: Infección tracto urinario – IRA: Infección respiratoria alta
DAS-28: Disease Activity Score.

De los trece pacientes que no presentaron infección en el grupo DAS-28 >3.5, nueve recibieron Infliximab y cinco Rituximab. El único paciente del grupo DAS-28 <3.5, fue tratado con Rituximab.

DISCUSIÓN

El uso de la medicación biológica estableció un nuevo enfoque en el tratamiento de AR y otras enfermedades autoinmunes, sin embargo, no ha estado exento de ocasionar algunos efectos adversos importantes. Según Schur y col. [7], a nivel mundial la AR afectada a las mujeres dos a tres veces más que los hombres. En la presente serie de casos el 87.5% de la población fueron mujeres, lo que confirma el predominio de esta enfermedad en el sexo femenino. La diferencia en la mayor relación entre mujeres y hombres podría deberse a que nuestro trabajo se centró en pacientes que recibieron exclusivamente terapia biológica. La AR puede ocurrir a cualquier edad; según datos epidemiológicos mundiales, el pico de inicio está entre 50 a 75 años [7]. En este trabajo se describe un grupo etario entre 30 y 50 años, lo que concuerda con datos epidemiológicos expuestos por la American Academy of Family Physician [1], lo que sugiere que los pacientes diagnosticados a temprana edad podrían ser más propensos a requerir terapia biológica. En todo caso, es conveniente considerar esta información con cautela en el marco de la necesidad de estudios adicionales sobre la prevalencia de la AR en la población local. El 75% de los casos estudiados se dedicaba a una profesión manual frente a una intelectual, aunque no existen estudios que describan una relación entre la AR y la ocupación laboral de los pacientes, esta enfermedad reduce significativamente la funcionalidad, productividad y rendimiento, por lo que podrían verse afectados a corto o largo plazo. Nuevos estudios deberían evaluar esta relación. El 40% de los pacientes tratados con Infliximab y el 44% de los pacientes tratados con Rituximab, presentaron reacciones adversas durante la infusión del medicamento, de las cuales, la principal fue la cefalea, en un 13.3% y 22.2% respectivamente; estos resultados coinciden con el estudio realizado por Neven y col. publicado en el año 2005 [12], lo que podría indicar que la respuesta biológica al tratamiento es independiente de la población estudiada.

Las reacciones adversas de tipo infeccioso más comunes con Infliximab, fueron las del tracto respiratorio superior (20%), seguidas por las del tracto urinario inferior (6.7%). Con el uso de Rituximab fueron más frecuentes las infecciones del tracto urinario inferior (22.2%) y no se registraron infecciones del tracto respiratorio su-

perior; estos hallazgos se contrastan con el Rituximab Consensus Expert Committee [14, 15] acerca de las infecciones observadas con el uso de este fármaco donde establecen que el 40.3% de pacientes presenta reacciones adversas de tipo infeccioso y de este porcentaje, el 7.3% corresponde a infecciones del tracto respiratorio superior y el 3.5% a las infecciones del tracto urinario inferior, con las salvedades de reconocer que esta serie de casos incluye solo 9 pacientes con Rituximab.

En esta serie de casos los valores de laboratorio basal y post-tratamiento variaron con la administración de la medicación biológica. Los niveles de los reactantes de fase aguda medidos luego de la administración de la medicación biológica disminuyeron considerablemente en los pacientes tratados tanto con Infliximab como con Rituximab. Los valores de creatinina post-tratamiento se elevaron en los pacientes tratados con Rituximab, lo que indica un efecto adverso sobre la función renal. Sin embargo, de tenerse en cuenta que un inconveniente encontrado durante el estudio, es que los valores posteriores al tratamiento no son tomados en un tiempo estandarizado a todos los pacientes, pudiendo ocasionarse un sesgo de medición. En el estudio de Thurlings y col. [15], existe una variación en la puntuación DAS 28, de un valor medio inicial de 6.5 +1.1 a un valor de 5.0 + 1.9 posterior al tratamiento biológico; esta variación fue demostrada también en esta serie de casos, con un valor pre-tratamiento promedio de 4.96 + 2.95 y un valor post-tratamiento promedio de 3.38 +1.11. Dado que 1 solo paciente presentó un DAS 28 menor a 3.5 previo al tratamiento, no fue posible realizar algún análisis.

Finalmente las debilidades de una serie de casos como la que se presenta, por ser una muestra reducida, resulta difícil obtener conclusiones definitivas, lo que representa una limitación en nuestro trabajo de investigación. Estudios futuros deberán abordar grupos de más de treinta pacientes en ambas alternativas y realizar un seguimiento longitudinal para comparar los resultados adversos, para así alcanzar una validez externa que permita beneficiar a la población tratada con terapia biológica.

CONCLUSIÓN

Efectos adversos de la terapia biológica se registraron en la mitad de los pacientes estudiados. Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron las del tipo infeccioso. Con Infliximab predominaron las infecciones del tracto respiratorio

superior y con Rituximab las del tracto urinario inferior. Mientras que, el principal efecto adverso registrado durante la infusión fue la cefalea.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

María del Carmen Ochoa, Pablo Merchán y Camila Ortega realizaron el diseño del estudio. Pablo Merchán y Camila Ortega recolectaron y procesaron los datos. Fray Martínez, Pablo Merchán y Camila Ortega realizaron el análisis estadístico. Pablo Merchán y Camila Ortega escribieron el artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Pablo Merchán del Hierro, Médico general, Director - médico rural del Puesto de Salud de Tutupali, Distrito 19D01. Ministerio de Salud Pública.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8283-4268>.

Camila Ortega Estrella, Médico general, red complementaria de salud.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7133-2692>

Fray Martínez, Profesor de Medicina de la Universidad del Azuay.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3363-2402>

María del Carmen Ochoa Médico especialista en Medicina Interna, Profesora de Medicina en Universidad del Azuay.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3760-4492>

ABREVIATURAS

AR. Artritis Reumatoide, OMS. Organización Mundial de la Salud., TNF. Factor de Necrosis Tumoral., AINES. Anti-Inflamatorios No Esteroides. DMARD. Disease Modifying Antirheumatic Drugs (fármacos modificadores de la enfermedad). DE. Desviación Estándar.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal de salud de la unidad de terapia biológica del Hospital "José Carrasco Arteaga" por su contribución en la recolección de los datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American family physician*. 2011; 84(11):1245-52.
2. Spindler A, Bellomio V BA et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol*. 2002; 29:1166-70.
3. Cardiel MH R-SJ. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20:617-24.
4. Mestanza M, Zurita C AR. Prevalence of rheumatic diseases in a rural community in Ecuador. A community oriented program for control of rheumatic disorders. *Clinical Rheumatology*. 2006; 12(4).
5. Vargas S et al. GUIAS CLINICAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología. 2009.
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(23):2205-19.
7. Schur P, Sherine G, Crowson C. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. 2013 [cited 2013 Aug 15]. Available from: www.uptodate.com
8. Hagel S, Petersson IF, Bremander A, Lindqvist E, Bergknut C, Englund M. Trends in the first decade of 21st century health-care utilisation in a rheumatoid arthritis cohort compared with the general population. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72(7):1212-6.
9. Stone J. Overview of biologic agents in rheumatic diseases [Internet]. ago 29, 2012. 2012 [cited 2013 Aug 15]. Available from: www.uptodate.com
10. Hansen R a, Gartlehner G, Powell GE, Sandler RS. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007; 5(6):729-35.
11. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Ashcroft DM. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *The Journal of rheumatology* 2012; 39 (2):240-6.
12. Neven N, Vis M, Voskuyl A E, Wolbink GJ, Nurmohamed MT, Dijkmans B a C, et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(4):645-6
13. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2004 ; 17; 350(25):2572-81.
14. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70(6):909-20.
15. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. *Arthritis and rheumatism* 2008;58(12):3657-64.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Merchán P, Ortega C, Martínez F, Ochoa M. Reacciones Adversas de Rituximab e Infliximab en Pacientes con Artritis Reumatoide. *Rev Med HJCA* 2015; 7(1): 40-44. <http://dx.doi.org/10.14410/2015.7.1.a0.08>