



Benemérita Universidad Autónoma De Puebla
Vicerrectoría De Investigación Y Estudios De Posgrado
Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades Puebla

Centro Médico Nacional General de División

“Manuel Ávila Camacho”.

**“FRECUENCIA DE INFECCIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES
CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD “MANUEL ÁVILA CAMACHO”**

Tesis para obtener el Grado de
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Dra. Norma Hernández Tonacatl.

Directores:

Dr. David Bañuelos Ramírez

Dr. José Juan Herrera Bonilla

H. Puebla de Z. Octubre 2020.





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2105.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 26 de diciembre de 2019

M.C. Jose Juan Herrera Bonilla

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE INFECCIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTO INMUNES EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD " MANUEL ÁVILA CAMACHO"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2019-2105-078

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Francisco Morales Flores
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21058.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Lunes, 23 de diciembre de 2019

M.C. Jose Juan Herrera Bonilla

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE INFECCIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTO INMUNES EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "MANUEL ÁVILA CAMACHO"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE PEDRO MARTINEZ ASENCIÓN
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprenta

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 08 de Septiembre de 2020.

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. José Juan Herrera Bonilla.
Dr. David Dagoberto Bañuelos Ramirez.

DE LA TESIS TITULADA: Frecuencia de infecciones secundarias a
tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales.
en pacientes con enfermedades autoinmunes en la Unidad Médica
de Alta Especialidad "Miguel Ávila Camacho"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Norma Hernández Tonacatl.

DE LA ESPECIALIDAD: Medicina Interna.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2019-2105-078**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

David
DAVID DAGOBERTO RAMIREZ
C.P. 1108577
Mat. 0530083
Cl. Esp. 23823

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

José Juan Herrera Bonilla
Dr. José Juan Herrera Bonilla
ALERGOLOGO
Ced. Prof. 1469280
Ced. Esp. AECEM-29611
Mat. 10732381
08/09/2020.

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 08 de Septiembre de 2020.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Norma Hernández Tonacatl, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina Interna de fecha 2017-2021 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en _____, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Frecuencia de infecciones secundarias a tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales en pacientes con enfermedades autoinmunes en la Unidad Médica de alta especialidad "Manuel Ávila Camacho", el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Jose Juan Herrera Bonilla y David Dagoberto Bañuelos Ramirez en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Norma Hernández Tonacatl

Nombre y firma

AGRADECIMIENTOS.

A Dios: Por permitirme llegar hasta donde estoy y ser la fuerza que me acompaño día a día.

A mis padres, hermanos y Tobías: Por estar todo el tiempo junto a mi aun en la distancia, por entender los momentos difíciles y con amor ayudarme a continuar con este sueño, siendo el motor principal para lograr cada meta, porque siempre creyeron en mí y por enseñarme que con esfuerzo todo lo que me proponga lo puedo lograr.

A mis amigos: Por su lealtad y apoyo incondicional en cualquier situación.

INDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1.- Antecedentes generales.	10
1.2.- Antecedentes específicos.	30
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	40
3.- JUSTIFICACIÓN.	41
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.	42
Tipo de estudio.	
Pacientes.	
Instrumentos.	
Procedimientos.	
Análisis estadístico.	
5.- RESULTADOS	44
6.- DISCUSION.....	60
7.- CONCLUSIONES.	63
8.- BIBLIOGRAFÍA.	64
9.- ANEXOS.....	68

RESUMEN.

FRECUENCIA DE INFECCIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD “MANUEL ÁVILA CAMACHO”

Autores: Dra. Hernández Tonacatl Norma*, Dr. Bañuelos Ramírez David**, Dr. Herrera Bonilla José Juan**.

*Residente medicina interna, **Médico Internista y Reumatólogo ***Medico alergólogo e inmunólogo.

Correspondencia: dancelma10@hotmail.com

INTRODUCCIÓN: Las principales enfermedades autoinmunes comparten características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas; la inflamación crónica y a menudo intermitente contribuye con el tiempo a la destrucción de los órganos diana que albergan los antígenos incitantes o son los sitios de depósito del complejo inmunitario. El beneficio clínico en términos de la actividad de la enfermedad derivada del uso de fármacos biológicos permiten la disminución de la dosis o la retirada de otros agentes inmunosupresores, cuando estos no muestran respuesta, dichas ventajas, se ven contrarrestadas por el aumento intrínseco del riesgo de infección. La neumonía y las infecciones de tejidos blandos se refieren como las infecciones graves más comunes observadas entre los pacientes con tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales.

Objetivo: Determinar la frecuencia de infecciones en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales, con diagnóstico de enfermedad autoinmune en Hospital de Especialidades de Puebla: Centro médico Nacional, General de División Manuel Ávila Camacho UMAE.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal. Se incluyeron expedientes de pacientes de la unidad de alta especialidad CMN “Manuel Ávila Camacho, que cumplieron con los criterios de inclusión durante el tiempo comprendido entre el 01 de Enero de 2017 al 31 de Diciembre de 2019. Se clasificaron de acuerdo a enfermedad autoinmune, al tratamiento con anticuerpo monoclonal empleado y al sitio de infección documentado.

La principal variable para documentar: infección más frecuentemente presentada durante tratamiento inmunosupresor.

RESULTADOS

El total de expedientes de pacientes incluidos en el estudio fue de 71 pacientes, 17% género masculino y 83% género femenino, se registró a la Artritis Reumatoide como la enfermedad autoinmune predominante con el 83.1%, El tratamiento biotecnológico más administrado fue Rituximab, seguido de Etanercept con 50.7% y 43.7% respectivamente. Se documentó a la infección de vías urinarias como el proceso infeccioso más frecuentemente presentado con un 23.9%, siendo predominantemente en pacientes que recibieron tratamiento con Etanercept.

No se reportó ninguna defunción secundaria al proceso infeccioso durante la administración de tratamiento con anticuerpos monoclonales, tampoco se registraron estancias hospitalarias para la administración de antibiótico terapia, ni se realizaron cultivos para el posterior registro de agentes bacterianos.

CONCLUSIONES

La Enfermedad Autoinmune predominante fue la Artritis Reumatoide, el anticuerpo monoclonal más utilizado fue Rituximab, el proceso infeccioso mayormente documentado fue la infección de vías urinarias.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1.- ANTECEDENTES GENERALES.

Las Enfermedades autoinmunes son un grupo de padecimientos crónicos que se caracterizan por la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios, con la producción de auto anticuerpos con una inmuno patogenia que se explica brevemente más adelante causando inflamación crónica y daño a los tejidos. (1)

Afectan aproximadamente del 3 a 5% de los seres humanos, 5-8% de los individuos que viven en EE.UU., con una incidencia de 90 por cada 100,000 habitantes y una prevalencia de 3225 por cada 100,000 habitantes, en 80% de los casos afectan a las mujeres en edad reproductiva.(2)

En España afectan a 1 de cada 4 personas mayores de 20 años. Se desconoce la incidencia exacta de las enfermedades autoinmunes en la población mexicana ya que no contamos con un registro nacional, sin embargo en un estudio realizado por Peláez-Ballestas en el 2011 en 5 regiones de México con una muestra de 19,213 individuos, se encontró que alrededor del 14% de la población de estudio padecía de alguna enfermedad reumática, (3) lo que representa un serio problema de salud pública para nuestro país. Y también a nivel global, al tratarse de enfermedades crónicas e incurables.

A través del tiempo poco a poco se fue entendiendo mejor la inmuno patogenia de las enfermedades autoinmunes. Se trata de enfermedades de carácter poligenico, y a pesar de que de manera clínica expresan la producción de auto anticuerpos, el daño al genoma puede ser por agentes químicos físicos o biológicos que rompen con la tolerancia y el funcionamiento normal del sistema inmune. A pesar de que se producen auto anticuerpos en todo este contexto está involucrada tanto la inmunidad celular como la humoral.

Por ejemplo, a principios del siglo XX Paul Ehrlich decía que un sistema inmune funcional debe tener "*horror autotoxicus*", que él concibió como tener "ciertos artilugios" que evitarían el ataque inmune contra uno mismo. (4) Ehrlich en 1901 teorizo sobre la aparición en algunos individuos de auto anticuerpos "tóxicos" y que

estos estaban involucrados en la patogenia de algunos tipos de enfermedades. Siendo el primero en plantear la existencia del componente humoral de la inmunidad. También con su concepto de horror autotoxicus define una de las características del sistema inmune, como es la no reactividad frente a lo propio.(5) Ahora se comprende mejor como puede ocurrir esto. Es decir, existen mecanismos básicos de la alteración en el funcionamiento de la células T (celulares), y de las Células B, células plasmáticas y el complemento (humorales); que explican la ruptura del reconocimiento de lo propio con lo extraño llevando a una generación y producción de auto anticuerpos que dañan los tejidos, así como de la apoptosis, la cual ocurre en forma natural, es la supeditada para que exista eliminación de células sin procesos inflamatorios ni tóxicos sin embargo, en las alteraciones que acabamos de mencionar se rompe la eliminación de células hiperreactivas y tienen que ser eliminadas por mecanismos citotóxicos, lo cual conduce a inflamación o aun estado de pre inflamación. Todo esto se conoce como mecanismos básicos para autoinmunidad.

Mecanismos básicos que conducen a la autoinmunidad (celulares).

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

- I. Exógenos
 - A. Mimetismo molecular
 - B. Estimulación súper antigénica
 - C. Coadyuvantes microbianos y vinculados con daño hístico
- II. Endógenos
 - A. Alteración de la presentación del antígeno
 1. Pérdida del privilegio inmunitario
 2. Presentación de epítomos nuevos o crípticos (despliegue de epítomos)
 3. Alteración de auto antígeno.
 4. Incremento de la función de las células de presentación del antígeno
 - a. Expresión de la molécula co estimuladora
 - b. Producción de citocinas
 - B. Aumento de la ayuda de los linfocitos T

1. Producción de citocinas
2. Moléculas co estimuladoras
- C. Aumento de la función de los linfocitos B
 1. Factor activador de linfocitos B
 2. Moléculas co estimulantes
- D. Defectos en la apoptosis o en la eliminación del material apoptótico.
- E. Desequilibrio de citocinas
- F. Alteración de la inmuno regulación.
- G. Anormalidades endocrinas

En general, estas respuestas alteradas requieren un desencadenante exógeno, como la infección bacteriana o viral o el tabaquismo y necesitan la presencia de anomalías endógenas en las células del sistema inmunitario. (6)

En la actualidad se sabe que hay tres procesos generales implicados en la conservación de la insensibilidad selectiva a los auto antígenos:

Mecanismos que evitan la autoinmunidad

1. Secuestro de auto antígenos
2. Generación y conservación de la tolerancia
 - a. Supresión central de linfocitos auto reactivos.
 - b. Anergia periférica de linfocitos auto reactivos.
 - c. Sustitución de receptores por linfocitos auto reactivos.
3. Mecanismos reguladores
 - a. Linfocitos T reguladores
 - b. Linfocitos B reguladores
 - c. Células mesenquimatosas reguladoras.
 - d. Citocinas reguladoras
 - e. Red de idiotipo

Jerner, quien en 1984 recibiera el premio Nobel, en su teoría de la red propuso que las estructura formadas por las regiones variables de anticuerpos, es decir el idiotipo del anticuerpo, eran capaces de reconocer otras regiones variables del anticuerpo

de tal manera que se formaría una red que se basaba en las interacciones mutuas idiotipo- antiidiotipo, además, los anti-anticuerpos pueden estimular continuamente la producción de otra generación de anticuerpos, anti-anticuerpos. Esencialmente, esta cascada de anticuerpos no tiene fin y sucesivamente, está agregando nuevas propiedades específicas al sistema inmune. Cada una de las variadas generaciones tendrían un efecto modulador, relacionado así, en la generación No. 7 los auto anticuerpos han perdido la reactividad en su idiotipo, y ya no actúan en contra del tejido propio que género estos auto anticuerpos. Esto sería una de las bases para la generación de anticuerpos monoclonales. (7)

INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

En la década de los 60' Hell y Combs sientan las bases para la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas y autoinmunitarias y parafraseando a Hell y Coombs se dice que *“cuando los efectos deletéreos exceden a los de protección aparecen los mecanismos de daño inmunológico”, y se denominan mecanismo de daño o mecanismo de hipersensibilidad; es decir; que cuando el sistema inmune trabaja mal aparecen estas enfermedades y anticipando un poco las autoinmunitades son la otra cara de las inmunodeficiencias.*

En seguida expondré los mecanismos de daño del 2 al 4, propuestos por Hell y Coombs omitiendo el mecanismo de tipo 1, ya que corresponde a la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas. (8)

MECANISMO DE DAÑO TIPO II

Corresponde a un mecanismo de daño de tipo humoral, mediado por inmunoglobulinas de tipo G o M (IgG e IgM), con capacidad de opsonizar, reclutar leucocitos y de activar el complemento, desencadenando así respuestas inflamatorias o de inducir cambios funcionales a nivel de receptores celulares.

MECANISMO DE DAÑO TIPO III

En este tipo de respuesta, las inmunoglobulinas forman complejos inmunes junto con el antígeno, que se encuentran en la circulación. El daño tisular dependerá entonces de los sitios donde estos inmunocomplejos se depositen y no del origen del antígeno gatillante.

MECANISMO DE DAÑO TIPO IV

Se trata de una respuesta de hipersensibilidad retardada, con involucro de mecanismos celulares de daño- Reacciones linfocitarias que llevan a la activación de macrófagos y formación de granulomas como en el caso de la tuberculosis, o a acciones citotóxicas directas de linfocitos T CD8.

Mecanismos de lesión hística tipo V y VI.

Efactor	Mecanismo	Objetivo	Enfermedad
Auto anticuerpo.	Bloqueo o desactivación	Cadena α del receptor nicotínico de la acetilcolina	Miastenia grave
		Complejo fosfolípido- β_2 -glucoproteína 1	Síndrome antifosfolípido
		Receptor de insulina	Diabetes mellitus resistente a insulina
		Factor intrínseco	Anemia perniciosa
	Estimulación	Receptor de TSH (LATS)	Enfermedad de Graves
		Proteinasa-3 (ANCA)	Granulomatosis con poliangiítis
		Cadherina epidérmica	Pénfigo vulgar
		Desmogleína 3	
	Activación del complemento	Cadena α_3 de la colágena IV	Síndrome de Goodpasture
	Formación de inmunocomplejos	DNA bicatenario	Lupus eritematoso sistémico
		Inmunoglobulina	Artritis reumatoide

	Opsonización	GpIIb:IIIa plaquetaria	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
		Antígenos Rh, antígeno I	Anemia hemolítica autoinmunitaria
	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina	Tiroiditis de Hashimoto
Linfocitos T	Producción de citocinas		Artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I
	Citotoxicidad celular		Diabetes mellitus tipo I

Como se puede apreciar, algunas enfermedades autoinmunes comparten varios mecanismos de daño.

El sistema inmune normalmente funciona para *distinguir de manera efectiva lo propio* y defenderse contra patógenos extraños mediante la utilización de un repertorio muy diverso de receptores inmunes específicos a través de la identificación de las moléculas que componen el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) o complejo HLA, por sus siglas en inglés (*human leucocyte antigens*), mediante un proceso conocido como tolerancia inmune. (5)

La tolerancia inmune se produce tanto por mecanismos centrales como periféricos. La tolerancia central implica un proceso de desarrollo complejo mediante el cual las células T y B específicas de antígeno se eliminan si expresan receptores de alta afinidad para auto componentes. Los mecanismos de tolerancia periférica entran en juego para suprimir las células T y B auto reactivas que han escapado a la periferia.

El sistema inmune innato es filogenéticamente más antiguo y está diseñado para el compromiso inmediato de los patógenos por un conjunto altamente conservado de

receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores tipo toll, junto con una pronta respuesta defensiva de la célula.

En contraste, el sistema inmune adaptativo consiste principalmente en células T y B, que utilizan sistemas receptores muy diversos seleccionados somáticamente para el reconocimiento de antígenos (receptor de células T e inmunoglobulina de superficie, respectivamente) que pueden reconocer millones de antígenos extraños distintos, y mediante la formación de memoria inmunológica. Las células B y T auto reactivas son un componente normal del sistema inmune, pero se mantienen controladas por una variedad de mecanismos, muchos de los cuales parecen estar alterados por loci genéticos implicados en la autoinmunidad. Algunos son mecanismos centrales en el timo y la médula ósea que eliminan o deshabilitan los clones auto reactivos; otros son periféricos e incluyen células reguladoras especializadas, como las células T reguladoras. (4)

Una combinación de factores genéticos, daño químico, físico o biológico, y desencadenantes ambientales puede conducir a la interrupción de la tolerancia inmune.

La autoinmunidad ocurre cuando las células T, las células B o ambas se activan de manera inapropiada, lo que daña uno o más sistemas orgánicos y, por lo tanto, el esclarecimiento de los mecanismos normales de tolerancia ha llevado a la identificación de objetivos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. (5) La restauración del estado tolerante es un objetivo importante en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. (9)

El estudio de las enfermedades autoinmunes tiene gran importancia dada su alta morbimortalidad y sus repercusiones sociales.

Las principales enfermedades autoinmunes, comparten características epidemiológicas, inmunológicas, clínicas y terapéuticas. En cada una de estas enfermedades, la inflamación crónica y a menudo intermitente contribuye con el tiempo a la destrucción de los órganos diana que albergan los antígenos incitantes o que son los sitios de depósito del complejo inmunitario. (4)

Clínicamente las enfermedades autoinmunitarias pueden ser sistémicas o específicas de órganos, dependiendo de la distribución de los auto antígenos que se reconozcan. Por ejemplo, la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de antígenos propios y anticuerpos específicos suele producir enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES). Por el contrario, los autoanticuerpos o las respuestas de linfocitos T contra antígenos propios con una distribución tisular restringida llevan a enfermedades específicas de órgano, como la miastenia grave, la diabetes tipo 1 (DT1), la esclerosis múltiple (EM) y la Tiroiditis de Hashimoto.

Realizamos una breve descripción de las enfermedades autoinmunes que son diagnosticadas y atendidas en nuestra unidad;

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El lupus eritematoso sistémico es el paradigma de las enfermedades autoinmunes sistémicas, con un espectro de manifestaciones clínicas, curso y pronóstico variables, se trata de una condición heterogénea que puede afectar a casi todos los órganos y tejidos. (10)

Es una enfermedad global que se asocia con un aumento de riesgo de muerte prematura. El número de personas que tiene LES, la edad de inicio y el riesgo de mortalidad varían considerablemente entre países. En estado Unidos la tasa de incidencia anual varía de 2 a 7.6 por 100,000 habitantes y la prevalencia varía aún más de 19 a 159 por 100,000 habitantes. En Europa se muestran tasa de incidencia anual entre 1 y 4.9 por 100,000 habitantes y rango de prevalencia de 28 a 97 por 100,000 habitantes. En México, la Secretaría de Salud reporta una prevalencia de 0.06%, una incidencia de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes por año y de éstos poco más de 50% va a desarrollar daño permanente en múltiples órganos y sistemas. (11) Es más común en mujeres que en hombres y las afecta particularmente entre la pubertad y la menopausia, es más común en ciertos grupos raciales y étnicos; personas de origen africano, particularmente aquellos que han emigrado a América del Norte o Europa, tienen una mayor incidencia y prevalencia que la de los blancos de origen del norte de Europa.

Algunas de las características clínicas más comunes son lesiones mucocutáneas, artritis, trastornos hematológicos, serositis, fiebre, manifestaciones neuropsiquiátricas y afectación renal; del 40% al 70% de los pacientes presentan nefropatía lúpica, presentando una mayor tasa de mortalidad y morbilidad. (10)

Los anticuerpos se consideran mediadores esenciales de patología en LES, particularmente cuando forman complejos inmunes. Prácticamente todos los pacientes con LES son positivos para Anticuerpos Antinucleares u otros autoanticuerpos característicos, entre ellos; los anticuerpos Anti DNA y Anti-Sm son los más específicos para el LES. Los anticuerpos Anti-C1q, están asociadas con nefritis lúpica y la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos se asocia con un peor pronóstico.

Tanto los factores genéticos como los ambientales influyen el desarrollo de LES. Las interacciones genéticas con factores ambientales, en particular la exposición a la luz ultravioleta, la infección por el virus de Epstein-Barr y los factores hormonales, pueden iniciar la enfermedad, lo que resulta en una desregulación inmune a nivel de citocinas, células T, células B y macrófagos. (12) La enfermedad clínica es un reflejo del daño tisular mediado por las consecuencias inflamatorias de autoinmunidad y activación del sistema inmune, junto con una respuesta de reparación exagerada o aberrante.

El diagnóstico de LES se realiza en función de las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio, incluidas la detección de autoanticuerpos, pruebas funcionales e imágenes.

Para identificar a pacientes con LES, es posible utilizar los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 93%, los cuales se enfocan en las manifestaciones más frecuentes, requiriendo la presencia de cuatro o más elementos para cumplir con la definición de LES, los criterios de clasificación SLICC propuestos en 2012 con sensibilidad del 97% y especificidad de 86%, requiriendo 4 de los 17 criterios (incluido al menos un criterio clínico y uno inmunológico) o nefritis lúpica comprobada por biopsia en la presencia de ANA o autoanticuerpos anti-dsDNA o

los nuevos criterios de clasificación publicados en 2019 por la EULAR, con identificación de diez dominios jerárquicos (siete clínicos y tres inmunológicos), que consisten en un total de 22 criterios con distintos pesos, con el requisito de una puntuación total de 10 o más para que un paciente individual cumpla los criterios para la clasificación de LES, con una sensibilidad del 96.1% y especificidad de 93.4%.(13) El retraso en el diagnóstico se asocia con un aumento daño a los sistemas de órganos vitales

El tratamiento tiene como objetivo la remisión de los síntomas y signos de la enfermedad, la prevención de la acumulación de daños y la minimización de los efectos secundarios de los medicamentos, así como la mejora de la calidad de vida. *La remisión completa* definida como la ausencia de actividad clínica sin uso de fármacos Glucocorticoides e inmunosupresores es infrecuente, por lo que el tratamiento debe apuntar a lograr una baja actividad de la enfermedad en todos los sistemas de órganos.

El riesgo de infección en el Lupus Eritematoso Sistémico está asociado con factores relacionados con la enfermedad y con el tratamiento; la terapia con dosis altas de Glucocorticoides, Ciclofosfamida, Micofenolato de Mofetilo y Rituximab se asocian con un mayor riesgo de infección, mientras que la alta actividad de la enfermedad, la leucopenia grave y la presencia de afectación renal también contribuyen de forma independiente. (14)

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

La artritis reumatoide es una de las enfermedades autoinmunes más comunes. Es un trastorno inflamatorio crónico, progresivo y sistémico que afecta las articulaciones sinoviales y que típicamente produce artritis simétrica. Si no se trata, conduce a la destrucción de las articulaciones y, por lo tanto, a la deformidad y la discapacidad. (15)

Su prevalencia puede fluctuar de 0.5 a 2% en la población de países industrializados con una incidencia anual de 12-1,200 por 100,000 habitantes. La relación mujer: hombre es 2-3:1 y la edad pico de aparición es entre 30 y 55 años, pero puede

presentarse a cualquier edad. En México, se estima que tiene una prevalencia del 1,6%¹ y afecta principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva, siendo el principal motivo de consulta en los servicios de Reumatología. (16)

Es un padecimiento con predisposición genética; se asocia a determinados alelos del complejo mayor de Histocompatibilidad de clase II, encontrándose en la población mexicana relación con HLA-DR1 (16) y anomalías inmunorreguladoras con la producción de anticuerpos contra la porción FC de las moléculas de inmunoglobulina G, o el factor reumatoide.

El tratamiento de la AR está dirigido a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes.

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, su eficacia es solo marginal, de manera que el tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Estos son los únicos agentes que en estudios controlados han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de la AR. Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FARME tradicionales y las denominadas terapias biológicas. (17)

En los últimos años, se descubrió que el TNF es una citocina principal en la patogénesis de la AR. Esto ha contribuido al desarrollo de agentes que bloquean estas citocinas o sus efectos. Los inhibidores de TNF son uno de los avances más importantes en la historia del tratamiento de este trastorno.

Actualmente se dispone de siete agentes biológicos para la Artritis Reumatoide: tres contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF): la proteína de fusión con el receptor soluble etanercept (ETN) y dos anticuerpos monoclonales, infliximab (IFX) y adalimumab (ADA), un inhibidor de la interleucina (IL) 1, anakinra, un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B: Rituximab (RTX), una proteína de fusión moduladora

de la activación de células T: abatacept (ABA) y un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6 : tocilizumab (TCZ).

Se ha demostrado en estudios controlados que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se combina con MTX, es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, así como de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o detener su progresión, en mayor medida que el tratamiento con MTX solo.

Se deben considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FARME relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico. Los agentes contra el factor de necrosis tumoral están surgiendo en el tratamiento de primera línea de la artritis reumatoide en la era actual del tratamiento biológico.

Las infecciones se encuentran entre las complicaciones de estos pacientes, siendo los mecanismos responsables:

- 1.- La presencia de inmunosupresión debido a tratamiento farmacológico
- 2.- Inmunodeficiencia secundaria a los mecanismos inmunológicos alterados, desplazando el equilibrio de la respuesta inmunológica hacia la autoinmunidad. (18)

La Liga Europea contra el Reumatismo recomienda un objetivo de mejora clínica del 50% en 3 meses y el logro de la remisión o baja actividad de la enfermedad en 6 meses. El Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) y la Liga de Asociaciones de Reumatología de Asia y el Pacífico (APLAR) también recomiendan implementar una estrategia de tratamiento a objetivo. (19)

ESPONDILOARTROPATÍAS

Las espondiloartropatías forman un conjunto de enfermedades inflamatorias sistémicas, de etiología desconocida, y que afectan primariamente al esqueleto axial y las entesis provocando osificación condral y anquilosis fibrosa y que en estadios avanzados pueden provocar anquilosis raquídea. Su lesión más característica es la sacroilitis.

Presentan una distribución universal con una prevalencia aproximada de 1,9% de la población general con una incidencia de 7 casos por cada 100.000 habitantes/año.

Afectan a personas de cualquier sexo y edad siendo más frecuente en hombres jóvenes, con un importante componente genético; el HLA-B27, presente en 90% de los pacientes con espondiloartritis anquilosante y 80% de las artritis reactiva así como en alrededor el 6% de la población general.

Dentro de este grupo se incluyen en la actualidad: espondilitis anquilosante, artritis reactivas, artritis psoriásica, artritis de la enfermedad inflamatoria intestinal, un subgrupo de artritis crónica juvenil y las espondiloartritis indiferenciadas.

Describimos solo las enfermedades que son tratadas con anticuerpos monoclonales en nuestra unidad de estudio:

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Se trata de una enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia, de etiología desconocida, que se presenta predominantemente con artritis periférica. Presenta una incidencia de 1-22 en 100.000 habitantes y una prevalencia de 7-150 en 1000.000 habitantes, variando de región en región.

La fisiopatología de la enfermedad no está aún descrita pero presenta influencia de factores genéticos y ambientales; dentro de los principales factores etiológicos se encuentran las infecciones, el estrés y el trauma y dentro de los factores genéticos se ha descrito al antígeno leucocitario humano (HLA). Los linfocitos T inducidos por el desencadenante y las citocinas secretadas conducen a la destrucción de las articulaciones, así mismo los macrófagos inducidos producen IL-1, IL-6, TNF α , con lo que los reactantes de fase aguda (PCR y VSG) se encuentra aumentados. La inflamación aguda de la articulación con hipertrofia sinovial se conoce como “panni”. El porcentaje de linfocitos T en los líquidos sinoviales varía dependiendo del subtipo lo que puede explicar la diferencia en la respuesta al tratamiento.

Para el diagnóstico son necesarios el inicio de la enfermedad antes de los 16 años y la artritis persistente durante más de 6 semanas con exclusión de cualquier otra posible causa de inflamación.

Se divide en subgrupos según las características demográficas, las características clínicas y pronóstico y opciones de tratamiento; según la ILAR (Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología) se dividen en 7 subtipos:

- Artritis idiopática juvenil sistémica: representa el 10-20% del total de las AIJ, caracterizado por fiebre intermitente durante al menos 2 semanas y erupción cutánea típica, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia o serositis, afecta a hombres y mujeres con la misma frecuencia y en cualquier momento durante la infancia. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide (FR) son negativos.
- Artritis idiopática juvenil oligoarticular: subtipo más común en los países desarrollados, afecta predominantemente en articulaciones inferiores, caracterizada por FR negativo, anticuerpos antinucleares positivos y uveítis anterior con un curso clínico benigno.
- Artritis idiopática juvenil poliarticular seropositiva: definida como la artritis de cinco articulaciones o más durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Presenta FR positivo. Presente en menos del 10% del total de los pacientes.
- Artritis idiopática juvenil poliarticular seronegativa: FR negativo, presenta predominio de afectación generalizada de articulaciones grandes y pequeñas. Puede afectarse la articulación de la cadera, la columna cervical y la articulación temporomandibular.
- Artritis relacionada con entesitis: caracterizada por FR y anticuerpos antinucleares negativos con hallazgos de entesopatía y artritis asimétrica de las extremidades inferiores. En el 65-80% está presente HLA-B27. El tratamiento ineficaz en la infancia puede conducir al desarrollo de espondilitis anquilosante en el adulto.

- Artritis psoriásica juvenil: definida por artritis más una erupción psoriásica o de los siguientes: dactilitis; onicólisis; psoriasis en un familiar de primer grado. La afectación de la articulación interfalángica distal generalmente sugiere artritis psoriásica. La positividad de HLA B-27 representa el 30%
- Artritis idiopática juvenil indiferenciada.

Las complicaciones de la enfermedad pueden variar desde el retraso del crecimiento y la osteoporosis secundaria al tratamiento hasta el síndrome de activación de macrófagos potencialmente mortal con insuficiencia de múltiples órganos, uveítis y ceguera.

Los objetivos principales del tratamiento son eliminar la enfermedad activa, preservar el crecimiento normal y la funcionalidad así como prevenir el daño articular a largo plazo.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos representan el enfoque inicial, la respuesta al tratamiento se observa en los primeros 1-3 días con alivio del dolor. El tratamiento de primera línea incluye FARME (metotrexate, sulfasalazina, leflunomida, Ciclosporina) en combinación con corticoesteroides. La aplicación intraarticular de esteroides puede ser eficaz en monoartritis. Para pacientes que no responden se deben agregar agentes biológicos.

Los agentes anti-factor de necrosis tumoral (etanercept, infliximab, adalimumab), anti-interleucina-1 (anakinra, canakinumab), anti-interleucina-6 (tocilizumab) y agentes reguladores de células T (abatacept), anticuerpos con incremento de la apoptosis de células B (Rituximab) son seguros y eficaces en pacientes infantiles, a pesar de los informes de una mayor frecuencia de infecciones que a veces requieren hospitalización. (20)

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La espondilitis anquilosante es un trastorno inflamatorio que en su forma extrema puede conducir a la fusión ósea de las articulaciones vertebrales.

La descripción clínica clásica de la espondilitis anquilosante se realizó a fines de 1800 y se perfeccionó mediante la adición de descripciones radiográficas durante la década de 1930. Después de la Segunda Guerra Mundial, se estableció la naturaleza hereditaria de la espondilitis anquilosante, y las descripciones de grandes cohortes de pacientes condujeron a la formulación de criterios de diagnóstico en la década de 1960. (21) El concepto de espondiloartritis se propuso en 1974 para enfatizar la interrelación de la espondilitis anquilosante y varias otras condiciones que se habían descrito previamente por separado.

La prevalencia estimada en los Estados Unidos es del 0,9 al 1,4% de la población adulta, similar a la de la artritis reumatoide.

La espondiloartritis se clasifica actualmente como predominantemente axial, afectando la columna vertebral, la pelvis y la caja torácica, o predominantemente periférica, afectando las extremidades. La afectación cervical generalmente ocurre tarde pero puede predominar.

El síntoma más típico es el dolor inflamatorio de espalda y la rigidez de la mañana que dura 30 minutos o más, disminuye con la actividad y regresa después de la inactividad.

La espondiloartritis se caracteriza por entesitis y sinovitis y osteítis, entendiéndose por entesitis a un órgano que comprende el sitio de inserción ligamentoso o tendinoso junto con el tendón adyacente y el fibrocartílago, la almohadilla adiposa, la bolsa y la membrana sinovial, cuyo objetivo principal es disipar el estrés mecánico. Aunque el desencadenante de la inflamación se desconoce, se sabe que están implicadas la interleucina-23 y la interleucina. HLA-B27, un antígeno de superficie de clase I codificado por el locus B en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), se encuentra en 74 a 89% de los pacientes.

Para el diagnóstico se utilizan los criterios de Nueva York, los cuales requieren la detección de sacroileítis avanzada en radiografías simples junto con cualquiera de los tres criterios clínicos: dolor de espalda inflamatorio, limitación del movimiento de la columna lumbar y expansión torácica restringida. Si bien estos criterios son

bastante específicos, son poco sensibles para poder realizar un diagnóstico temprano.

En 2009, el ASAS formuló criterios de clasificación para la espondiloartritis axial que se basaron en estos criterios de imagen, clínicos y de laboratorio. Con estos criterios, el diagnóstico se establece en personas que han tenido dolor de espalda durante 3 o más meses consecutivos antes de alcanzar los 45 años de edad, a quienes se les ha confirmado la presencia de sacroileítis en una resonancia magnética o radiografía simple, y que tienen al menos una clínica o hallazgo de laboratorio que es característico de la espondiloartritis. Alternativamente, las personas con un resultado positivo en la prueba de HLA-B27 más dos características de espondiloartritis detectadas en el examen clínico o análisis de laboratorio también cumplen los criterios para un diagnóstico de espondiloartritis axial.

Los objetivos del tratamiento incluyen reducir los síntomas, mejorar y mantener la flexibilidad vertebral y la postura normal así como reducir las limitaciones funcionales. Se recomienda un programa de ejercicio activo diseñado para mantener la postura y el rango de movimiento.

Los AINE, son el tratamiento farmacológico de primera línea para el dolor y la rigidez. Para los pacientes con inflamación local aislada de las articulaciones sacroilíacas, una o dos articulaciones periféricas o entesis, las inyecciones locales de glucocorticoides se pueden usar con moderación. La sulfasalazina se considera útil para pacientes con artritis periférica. Hay poca evidencia que indique que el metotrexato sea beneficioso.

Para aquellos pacientes que no logran el control de los síntomas con la terapia con AINE o tienen efectos secundarios inaceptables, se recomienda el uso de inhibidores de TNF, los cuales producen una mejoría rápida, profunda y sostenida de la actividad de la enfermedad y del funcionamiento del paciente en aproximadamente el 60%.

Los predictores de una buena respuesta a los inhibidores del TNF incluyen una edad temprana, una corta duración de la enfermedad, un alto nivel basal de marcadores inflamatorios y un bajo nivel basal de discapacidad funcional, pero los pacientes en cualquier etapa de la enfermedad pueden beneficiarse. No se prefiere ningún agente particular. La presencia de infección activa o un alto riesgo de infección, insuficiencia cardíaca avanzada, esclerosis múltiple y cáncer son contraindicaciones para el tratamiento con inhibidores del TNF. Se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis latente o activa. Recientemente se ha aprobado por la FDA, secukinumab; un anticuerpo monoclonal contra la interleucina-17A, para pacientes en los que la terapia previa con un inhibidor del TNF había producido una respuesta inadecuada o efectos secundarios inaceptables. (21)

ARTRITIS PSORIÁSICA

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta a piel, uñas y estructuras musculoesqueléticas, como articulaciones, inserciones sinoviales de tendones y el esqueleto axial, considerada una enfermedad erosiva y deformante, que condiciona una reducción en la calidad de vida, deterioro funcional e incremento en la mortalidad.

Las características clínicas de esta enfermedad se describieron en 1973, es una enfermedad que comparte características genéticas y clínicas con otras formas de espondiloartritis. Tiene una prevalencia que varía entre 30 y 100 casos por cada 10,000 personas en Estados Unidos. Se desarrolla hasta en el 30% de los pacientes con psoriasis, que a menudo conduce a una función deteriorada y una calidad de vida reducida.

Se trata de una enfermedad poligénica, con importante componente hereditario asociado a alelos del complejo de histocompatibilidad mayor tipo I, HLA-Cw0602 y HLA-B-27., con niveles elevados en líquido sinovial de estos pacientes de FNT- α , IL-1, IL-10, IL-8, IL-6 y metaloproteinasas.

El sistema de clasificación de la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología, la artritis psoriásica se define por la coexistencia de artritis y psoriasis en ausencia de características de otras formas de artritis idiopática juvenil.

La manifestación de la psoriasis precede a la de la artritis en 10 años en promedio, aunque en el 15% de los casos, la artritis y la psoriasis ocurren simultáneamente o la artritis psoriásica precede a la enfermedad de la piel. La artritis psoriásica es poco común en asiáticos y negros, y la relación hombre-mujer es 1: 1. Con afectación característica de articulaciones distales.

Existen dos subtipos clínicos:

- La artritis psoriásica oligoarticular: caracterizada por cuatro o menos articulaciones afectadas, con inicio máximo entre 1 y 2 años de edad y ocurre predominantemente en niñas. Presenta positividad para anticuerpos antinucleares y uveítis crónica así como dactilitis.
- El subtipo poliarticular: caracterizado por cualquier cantidad de articulaciones afectadas, se desarrolla entre los 6 y los 12 años de edad, asociado con HLA-B27 y con anticuerpos antinucleares generalmente negativos. Esta forma tiene una proporción de sexo 1: 1, con dactilitis, entesitis, onicólisis y afectación axial.

La entesitis se observa en 30 a 50% de los pacientes y con mayor frecuencia involucra la fascia plantar y el tendón de Aquiles.

El diagnóstico de artritis psoriásica se basa en el reconocimiento de las características clínicas y de imagen, ya que no hay biomarcadores específicos, los criterios diagnósticos de CASPAR publicados en 2006 definen la enfermedad con especificidad de 98.7% y sensibilidad (91.4%), siendo la presentación clínica más frecuente la asimétrica.

Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son negativos en el 95% de los pacientes. Aproximadamente un 25% de pacientes son positivos a HLA- B27. Presentan aumento de PCR y VSG en solo un 40% de los casos. La aparición de destrucción de hueso y cartílago con la formación de hueso nuevo patológico es

uno de los aspectos más característicos. Los estudios de resonancia magnética pueden revelar erosiones focales, sinovitis y edema de la médula ósea en las estructuras periféricas y axiales.

Para pacientes con una presentación oligoarticular leve, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos combinados con inyecciones intraarticulares, cuando sea apropiado, pueden ser efectivos.

Para los pacientes con síntomas más graves, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad generalmente se prescriben como tratamiento inicial.

El tratamiento con fármacos anti- TNF está indicado en pacientes en quienes se ha documentado falla a tratamiento con FARMES y se ha demostrado que el inicio de tratamiento con fármacos biológicos tiene mayor eficacia que cualquier otro tratamiento, limitando la discapacidad funcional, mostrando eficacia clínica y radiográfica.

Los agentes anti-TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept y golimumab) suprimen la inflamación de la piel y las articulaciones y retrasan la progresión radiográfica. (22) .

1.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Durante muchos años, la intervención estándar en la enfermedad autoinmune consistió en disminuir la patología autoinmune mediante el tratamiento con agentes inmunosupresores generales, fármacos antiproliferativos y corticoesteroides.

Estos agentes inmunosupresores tradicionales continúan siendo la terapia de primera línea para una serie de afecciones autoinmunes como la nefritis lúpica (23) sin embargo, están asociados con alta toxicidad y eficacia incompleta.

La introducción de anticuerpos monoclonales modificadores de la enfermedad y productos biológicos genéticamente modificados, representaron un avance importante en el tratamiento de la autoinmunidad, porque estos agentes generalmente actúan con mayor especificidad y menor toxicidad que los corticoesteroides y otros agentes inmunosupresores generales.(24) (5)

Hasta el desarrollo de los anticuerpos monoclonales en el año 1975, el uso de ellos en el diagnóstico o en la terapéutica se centraba únicamente en la utilización de sueros inmunes convencionales. (25)

La terapia con suero introducida por Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato a fines del siglo XIX marcó el comienzo de la aplicación de la terapia basada en anticuerpos. (26)

Los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión modificadas generalmente se denominan 'agentes biológicos' o simplemente 'biológicos', y se han convertido en tratamientos estándar en autoinmunidad (27), particularmente cuando los fármacos modificadores de la enfermedad tradicionales no logran controlar la enfermedad.

Se tratan según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), de fármacos para el tratamiento de enfermedades elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, que han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra

una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad. (17)

Por todas las propiedades que poseen los anticuerpos, han sido empleados en terapia desde que la FDA en 1986 aprobó el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del rechazo del trasplante de riñón.

Un fragmento quimérico anti-GPIIb / IIIa Fab llamado abciximab que inhibe la agregación plaquetaria fue aprobado en 1994 por la FDA, representó el segundo anticuerpo monoclonal terapéutico, al que le siguió el rituximab anti-CD20, una IgG1 quimérica aprobada para el linfoma no Hodgkin en 1997, que representó el primer anticuerpo monoclonal con indicación oncológica. (26)

La mayoría de los anticuerpos monoclonales actualmente disponibles, han sido desarrollados para el tratamiento de enfermedades como el cáncer (38.9%), enfermedades autoinmunes (25%), enfermedades genéticas (6.9%), infecciones (5.5%), enfermedades cardiovasculares (4.2%), y hematológicas (4.2%).

El primer anticuerpo terapéutico completamente humano, el anti-TNF α adalimumab, fue aprobado en 2002 por la FDA para la artritis reumatoide. En los últimos años, se han aprobado varios anticuerpos monoclonales modificadores de la enfermedad y agentes biológicos genéticamente modificados que se dirigen al sistema inmunitario.

A partir de octubre de 2017, hay 61 anticuerpos monoclonales y 11 proteínas de fusión Fc en uso clínico, al menos nueve productos biológicos están aprobados por la FDA para el tratamiento de la Artritis Reumatoide (28) y varios productos biológicos también están aprobados para el tratamiento de la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros.

En la actualidad, de los 11 anticuerpos monoclonales biosimilares aprobados por la FDA y / o EMA, 7 de ellos son medicamentos anti-TNF α . Siendo adalimumab el anti-TNF α más vendido, con ventas mundiales de 16 mil millones de dólares en 2016.

La aprobación más reciente fue el 1 de diciembre de 2017 por parte de la FDA de la versión biosimilar de trastuzumab para el tratamiento de los cánceres de mama y estómago. Este es el segundo biosimilar aprobado en los EE. UU., después del bevacizumab para el tratamiento del cáncer y el primero para estos dos tipos de tumor. (26)

La capacidad de anticuerpos para unirse prácticamente a cualquier superficie no propia con una especificidad exquisita y alta afinidad no solo es la clave de la inmunidad, sino que también ha hecho de anticuerpos una herramienta enormemente valiosa en biología experimental, investigación biomédica, diagnóstico y terapia.

Sin embargo incluso los agentes biológicos relativamente específicos pueden asociarse con consecuencias negativas, como la vulnerabilidad a la infección, y es un desafío intervenir en una enfermedad autoinmune sin comprometer excesivamente la respuesta inmune normal. (5)

Los anticuerpos monoclonales terapéuticos actualmente disponibles en nuestra unidad de alta especialidad serán presentados a continuación:

Agentes dirigidos al Factor de Necrosis Tumoral α : infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol y etanercept.

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citocina homotrimérica natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunitarias, se genera como un polipéptido monomérico unido a la membrana no glicosilado de 26 kDa que luego se ensambla en la superficie celular para constituir la forma homotrimérica (pro-TNF- α), cuenta con dos receptores estructuralmente relacionados pero funcionalmente distintos median sus actividades: TNFR1 (p55) y TNFR2 (p75), ambos existen en la mayoría de las células, con la excepción de los glóbulos rojos.

Dentro de sus actividades biológicas se incluyen: inducción de citocinas proinflamatorias tales como interleucina-1 e interleucina-6, aumento de la migración de leucocitos al aumentar la permeabilidad de la capa endotelial y expresión de

moléculas de adhesión por células endoteliales y leucocitos, activación funcional de neutrófilos y eosinófilos e inducción de reactivos de fase aguda y otras proteínas hepáticas, así como enzimas que degradan los tejidos producidas por sinoviocitos y / o condrocitos.

Los agentes dirigidos a TNF- α inhiben estas actividades biológicas al unirse con alta afinidad a la propia citocina o al bloquear la unión de TNF- α con sus receptores, con lo que se reducen la infiltración de tejidos por células inflamatorias, así como la expresión de moléculas de adhesión celular y degradación de tejidos. Sin embargo, la relación mecanicista que vincula estos efectos con el impacto clínico ejercido por los agentes dirigidos a TNF- α sigue siendo parcialmente desconocida.

Actualmente se disponen de 5 terapias contra el factor de necrosis tumoral α ; de las cuales tres se encuentran disponibles en nuestra unidad de investigación: Infliximab, Adalimumab y Etanercept.

Agente (marca registrada)	Tipo y modo de acción	Indicaciones aprobadas
Infliximab (Remicade®)	Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-ratón	EII (CD y UC), RA, AS, PsA, psoriasis en placas
Etanercept (Enbrel®)	Proteína de fusión del receptor soluble TNF- α de 75 kDa y anticuerpo IgG1 humano (regiones bisagra y FC)	RA, AS, JIA, PsA, psoriasis en placas
Adalimumab (Humira®)	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano	EII (CD y UC), RA, AS, JIA, PsA, psoriasis en placas, hidradenitis supurativa y uveítis
Golimumab (Simponi®)	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano	UC, RA, AS, JIA, PsA
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Fragmento F (ab') pegilado de anticuerpo monoclonal humanizado	CD (solo FDA), RA, AS, PsA

AS, espondilitis anquilosante; CD, enfermedad de Crohn; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; JIA, artritis idiopática juvenil; PsA, artritis psoriásica; RA, artritis reumatoide; CU, colitis ulcerosa.

Riesgo de infección

La terapia anti- TNF- α se asocia a un aumento en el riesgo de infecciones granulomatosas, incremento en la susceptibilidad a patógenos intracelulares como las bacterias y virus, e incremento de riesgo de infecciones fúngicas y oportunistas, (29) particularmente cuando se usaron dosis altas, en comparación con los FARME tradicionales. (30) La detección de la infección tuberculosa latente debe realizarse antes de comenzar la terapia anti-TNF- α .

Así mismo la terapia anti-TNF- α puede causar neutropenia, lo que se asocia a riesgo de aparición de infecciones micóticas invasivas, especialmente en exposición a infliximab. Se han descrito en la bibliografía casos de aspergilosis invasiva. Sin embargo un metaanálisis reciente de Ensayos Clínicos Aleatorizados en pacientes con AR encontró que el uso de FARME biológicos no aumentó significativamente el riesgo de infección micótica invasiva. (31) Estos riesgos parecen ser más bajos para etanercept que para otros agentes.

En términos generales, la terapia anti-TNF- α debe suspenderse, al menos temporalmente, ante la aparición de una infección grave. La terapia no debe reiniciarse hasta que se haya tratado la infección y se haya notado la respuesta clínica. (32)

Se han reportado en la literatura meta análisis en relación al riesgo de infecciones por administración de anti TNF en artritis Reumatoide; en los que se evalúa el aumento de incidencia de infecciones.

Infecciones en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos anti-TNF. Resumen de los datos obtenidos por metaanálisis (33)

Metaanálisis; Infecciones graves fármacos anti-TNF α	Infecciones	Infecciones graves
Bongartz T et al21; infiximab, adalimumab	No estudiado	Todas las dosis, OR = 2,0 (1,3-3,1)* NND = 59 (39-125) Dosis altas, OR = 2,3 (1,5-3,6)* Dosis bajas, OR = 1,8 (1,1-3,1)*
Chen YF et al22; infiximab, adalimumab, etanercept	Infiximab (no estudiado) Adalimumab Todas las dosis, RR = 1,19 (1,08-1,31)* Dosis recomendadas, RR = 1,18 (1,07-1,26)* Etanercept Dosis recomendadas, RR = 1,01 (0,83-1,24)	Infiximab Todas las dosis, RR = 2,74 (1,12- 6,70)* NND = 25 (16,7-100) Dosis recomendadas, RR = 1,32 (0,74-2,35) Adalimumab Todas las dosis, RR = 2,27 (1,00- 5,18)* Dosis recomendadas, RR = 2,35 (1,03-5,34)* Etanercept Dosis recomendadas, RR = 0,77 (0,37-1,48)
Alonso-Ruiz A et al23 INfiximab, adalimumab; etanercept	Anti-TNF_ (todas las dosis), RR = 1,08 (0,95-1,22) Infiximab, RR = 1,17 (1,05- 1,31)* NND = 10 (7-24) Adalimumab, RR = 1,11 (0,99-1,23) Etanercept, RR = 0,96 (0,85-1,07)	Anti-TNF_ (todas las dosis), RR = 1,35 (0,84-2,16) Infiximab, RR = 1,76 (0,91-3,40) Adalimumab, RR = 1,24 (0,56-2,75) Etanercept, RR = 0,94 (0,38-2,32) Análisis combinado sólo con infiximab y adalimumab RR = 1,49 (1,01-2,20)* NND = 61 (41-126) Análisis con infiximab a dosis altas RR = 2,34 (1,27-4,32)* NND = 40 (26-91)

NND: número de pacientes necesario para que se produzca daño; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; OR: odds ratio con límites de confianza del 95%; RR: riesgo relativo con límites de confianza del 95%.

En una serie observacional de pacientes con AR en el Reino Unido, el riesgo fue 20% superior en comparación al grupo de pacientes que reciben terapias con agentes modificantes de enfermedades tradicionales. (34)

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD 20

La clase anti-CD20 comprende rituximab (RTX) (inmunoglobulina G1, quimérico de ratón), ocrelizumab (inmunoglobulina G1, humanizado) y ofatumumab (inmunoglobulina G1, completamente humano). (35)

Rituximab (RXT)

El primer informe de un caso en el que se usó rituximab para el tratamiento de una enfermedad autoinmune se publicó en 1998, cuando un paciente con una enfermedad de aglutinina fría y una pequeña para proteína IgM se trató con éxito con cuatro infusiones semanales de rituximab. Uno de los primeros casos, publicado en 2000, fue el de un hombre joven con miastenia gravis refractaria que, después de cuatro dosis estándar de rituximab, experimentó una respuesta clínica completa con la desaparición de los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, y no recayó, este caso fue una prueba impresionante del principio de que el agotamiento transitorio de las células B secundario al tratamiento con rituximab puede modular positivamente el sistema inmune, inhibir la producción de auto anticuerpos y causar una mejoría clínica a largo plazo. Un año más tarde, en 2001, se publicó el primer informe sobre el uso exitoso de rituximab para el tratamiento de la PTI asociada con un linfoma no Hodgkin de bajo grado. Desde entonces, el rituximab se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de las manifestaciones autoinmunes asociadas con los trastornos linfoproliferativos. (36)

El rituximab es un anticuerpo monoclonal (IgG1k) que se dirige específicamente a la proteína transmembrana CD20 expresada en linfocitos B pre-B y maduros, que puede activar la cascada del complemento, dando lugar a 3 efectos notables: (a) la generación de anafilotoxinas (por ejemplo, C5a, C3a) que amplifican el reclutamiento de células efectoras; (b) la formación de un complejo de ataque de membrana (MAC) que da como resultado la lisis celular directa; y (c) la liberación de fragmentos de escisión celular que actúan como opsoninas. La unión de Rituximab a su receptor da como resultado un agotamiento significativo de las células B en los tejidos linfoides y la sangre periférica por diferentes mecanismos,

citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inducción de apoptosis directa de la célula diana.

Dado que las células madre hematopoyéticas no expresan CD20, un ciclo de tratamiento con rituximab es seguido por la repoblación de células B de la sangre periférica, que generalmente comienza entre 6 y 9 meses. (37) El agotamiento de las células B en la sangre periférica después del tratamiento es superior al 99%, sin embargo los últimos hallazgos respaldan el concepto de que las células plasmáticas de larga vida, que no se ven afectadas por el tratamiento pueden mantener la producción de anticuerpos patógenos durante un tiempo variable después de RTX, por lo que son responsables de la respuesta clínica pobre o tardía. Otra causa del agotamiento incompleto de las células B es la inducción de la respuesta de anticuerpos anti-RTX, que puede influir en la acción del fármaco y las tasas de eliminación.

Aunque la mayor parte de los efectos inmunomoduladores de rituximab son responsables del agotamiento de las células B, la evidencia ha demostrado que rituximab también puede atacar a las células T auxiliares y citotóxicas. El efecto de RTX en el compartimento de células T consiste principalmente en el aumento de las células reguladoras T y en la normalización de la relación Th1 / Th2, que con frecuencia aumenta en algunos trastornos autoinmunes como la Purpura Trombocitopenica Idiopática. (37)

Es el segundo producto biológico eficaz que se establece en el tratamiento de la AR después de los bloqueadores de TNF α . Con eficacia clínica así como inhibición de la progresión radiográfica. Siendo más eficaz en pacientes seropositivos y aquellos con una respuesta incompleta a un solo inhibidor del factor de necrosis tumoral. Se ha demostrado eficacia clínica en ensayos clínicos de pacientes con AR, incluidos aquellos que no habían recibido metotrexato, aquellos con una respuesta incompleta al metotrexato y aquellos con una respuesta incompleta a los inhibidores del factor de necrosis tumoral.

La terapia con rituximab reduce la génesis de nuevas células plasmáticas de larga vida, lo que perjudica la respuesta inmune a las vacunas. Las vacunas contra las

bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, meningococos y *Haemophilus influenzae*) deben administrarse antes del rituximab. (36)

El rituximab tiene un perfil de seguridad razonable, con un pequeño riesgo de eventos infecciosos graves, las infecciones oportunistas son raras, siendo seguro en pacientes con antecedente de tuberculosis. (38) La posible asociación de rituximab y leucoencefalopatía multifocal progresiva puede requerir vigilancia. (39)

Existen en la bibliografía reporte de ensayos clínicos en los que se informa del incremento de riesgo de infecciones, resumo en una tabla los resultados de estos ensayos:

ENSAYO	INFORME
DANCER (2006)	Tasa numéricamente más alta de infecciones graves, pero no de infecciones oportunistas, incluida la tuberculosis, en pacientes que recibieron la dosis de 2 x 1000 mg en comparación con placebo, 4.7 en comparación con 3.2 / 100 años de pacientes.
REFLEX (2006)	Tasa numéricamente más alta de infracciones graves, pero no de infecciones oportunistas, incluida la tuberculosis, en pacientes que recibieron la dosis de 2 x 1000 mg en comparación con placebo, 5.2 en comparación a 3,7 / 100 años de pacientes.
IMAGE (2012)	La tasa de infecciones graves fue menor en los dos brazos de tratamiento con rituximab en comparación con el placebo.
VAN VOLLENHOVEN Y COL. (2013)	Informaron un análisis agrupado de la seguridad a largo plazo de rituximab en ensayos clínicos globales durante 9.5 y luego 11 años. Los datos iniciales publicados incluyeron 3194 pacientes y 11,962 años de pacientes. (40) Las infecciones más comúnmente reportadas (> 5% de pacientes) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infecciones del

	tracto urinario, bronquitis, sinusitis, diarrea, influenza y gastroenteritis, mientras que el evento de infección grave más frecuente fue infección del tracto respiratorio inferior, predominantemente neumonía (2%).
--	--

En general, las infecciones informadas en los ensayos fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, diarrea y gastroenteritis. La infección grave más común reportada ha sido la neumonía, con una tasa de infección grave general de 3,94 / 100 pacientes años.

Aunque rituximab no afecta a las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina, los ciclos repetidos se ha reportado que causan hipoglobulinemia, lo que confiere riesgo de presentar una infección grave. Las directrices europeas sobre el tratamiento con rituximab sugieren la monitorización de los niveles de inmunoglobulina, con una estrecha monitorización de la infección en aquellos pacientes con bajos niveles de IgG. (39)

El objetivo general de este estudio fue determinar la frecuencia de infecciones secundarias a tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales en pacientes con autoinmunidad.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales para enfermedades autoinmunes resulta una terapia adecuada cuando esquemas previos de tratamiento han fallado, sin embargo incrementa el riesgo de enfermedades infecciosas potencialmente mortales.

En el servicio de Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho” se atienden a un número significativo de pacientes con enfermedades autoinmunes, por lo que es importante conocer la frecuencia de desarrollo de procesos infecciosos, el sitio anatómico de afectación, la gravedad del mismo, el incremento en la tasa de mortalidad y la disminución en la calidad de vida, con la finalidad de poder tomar precauciones y lograr emitir recomendaciones para brindar tratamiento adecuado y mejorar la atención de los pacientes con estas enfermedades.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Debido a la inmunosupresión de la enfermedades autoinmunes tratadas con fármacos y Anticuerpos monoclonales ¿Cuál será la frecuencia de enfermedades infecciosas en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con inmunosupresión con Anticuerpos monoclonales?

3.- JUSTIFICACIÓN.

El tratamiento de las enfermedades auto inmunitarias ha evolucionado en los últimos años con el desarrollo de terapias biológicas que buscan contrarrestar la inflamación crónica y grave, y los mecanismos patogénicos de la enfermedad. Sin embargo, esto ha conllevado a un incremento en el riesgo de procesos infecciosos que implican un aumento de la morbilidad y en ocasiones de la mortalidad.

Se ha documentado en estudios clínicos el incremento de enfermedades infecciosas en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales, sin embargo, hay escasos datos nacionales y locales relacionados con la frecuencia y la tasa de mortalidad de estos padecimientos, por lo que la elaboración de este trabajo se justifica porque debemos conocer la frecuencia de enfermedades infecciosas en pacientes que reciben inmunosupresión y donde esa inmunosupresión no está bien balanceada, es decir; la inmunosupresión es tan intensa que permite el desarrollo de enfermedad infecciosa incluso grave en este tipo de pacientes.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal retrospectivo, unicéntrico y homodémico.

Pacientes.

Se realizó selección de expedientes de pacientes del servicio de Reumatología del hospital de especialidades UME Puebla CMN Gral. De División Manuel Ávila Camacho, que cumplieran los criterios de inclusión, derechohabientes de cualquier sexo, mayores de 18 años, con diagnósticos de enfermedad autoinmune, en tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales, que hayan cursado con algún proceso infeccioso durante el periodo de inmunosupresión durante el periodo comprendido entre 01 de Enero de 2017 al 31 de diciembre de 2019. El tamaño de la muestra conveniente al investigador, para término del trabajo en el periodo de tiempo establecido del 1 de Enero del 2017 al 31 de Diciembre de 2019.

Instrumentos.

Los recursos humanos empleados fueron el personal técnico y médico que labora en el hospital de especialidades de Puebla CMN general de división Manuel Ávila Camacho. Los recursos físicos que se utilizaron fueron expedientes clínicos, hojas de recolección de datos, computadora e impresora.

Procedimientos.

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. Manuel Ávila Camacho del IMSS durante un tiempo comprendido entre 1 de Enero del 2017 al 31 de Diciembre de 2019. Los objetivos específicos fueron determinar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio, determinar la frecuencia de infecciones de tracto urinario, tracto respiratorio superior e inferior y de tejidos blandos en los

pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, y/ o Espondiloartropatía.

Para demostrar los objetivos anteriores, se utilizaron las siguientes variables: edad, género, enfermedad autoinmune, anticuerpo monoclonal terapéutico, tiempo de tratamiento, infección documentada, tiempo de estancia hospitalaria, así como si se realizó cultivo del sitio de infección. Los datos se recabaron en una hoja de recolección de datos a partir de información que se extrajo de la revisión de cada expediente clínico. Al término de la recolección de datos, se evaluó cada variable y se concentraron los datos en formato electrónico (Hoja de cálculo de Excel) para posterior análisis de los mismos.

Análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva para presentar las características demográficas de cada paciente. Para las variables cuantitativas se utilizó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos. Para variables cualitativas se aplicaron cálculo de porcentajes y proporciones. Se realizaron cuadros y gráficas de los resultados mediante programa Excel 2019. Los recursos humanos fueron: Investigador, asesor experto y asesor metodológico. Los recursos materiales equipo de cómputo portátil personal hoja de recolección de datos y recursos financieros los del investigador. En cuanto a las consideraciones éticas, no se puso en riesgo en ningún momento el bienestar de los pacientes y no se modificó en ningún momento el tratamiento establecido por médicos tratante. Además, los procedimientos están de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

Los resultados fueron utilizados únicamente con fines científicos.

5.- RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación dirigido en el Hospital de Especialidades Puebla, la finalidad del estudio fue conocer la frecuencia de enfermedades infecciosas en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con inmunosupresión con anticuerpos monoclonales en el servicio de Reumatología. Posterior al análisis estadístico se han obtenido los siguientes resultados.

Se seleccionaron 71 pacientes como población de estudio que cumplieron los criterios de inclusión.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Se estudiaron 71 pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune, que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales, las características demográficas consideradas en el estudio fueron edad y género.

EDAD DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO.

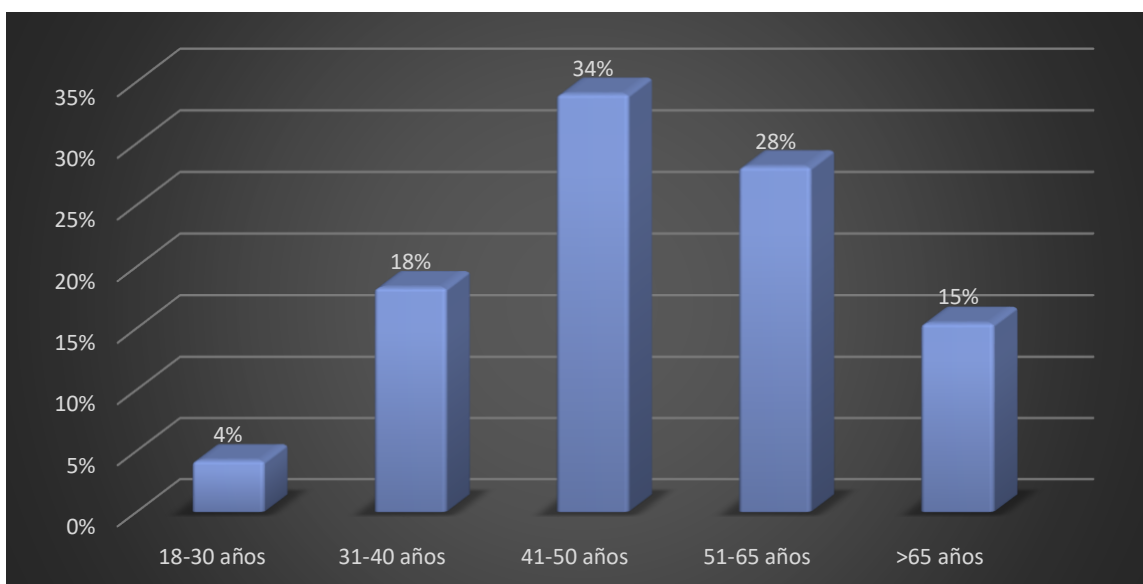
De los 71 pacientes estudiados, el mayor porcentaje se encontró dentro del rango de edad de 31-40 años con el 34% del total de los pacientes. El rango de edad fue de 30 a 76 años con una edad promedio de 50.89 años con una desviación estándar (DE) de 12.29. (Tabla 1, gráfico 1).

Tabla 1. Edades de los pacientes en ambos grupos de estudio

Muestra	Moda	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación	Rango
71 Pacientes	68	50.89	49	151.044	12.290	24.15141	46

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 1. Distribución de edad del total los pacientes en estudio.



Fuente: Hoja de recolección de datos

GÉNERO DE LOS PACIENTES

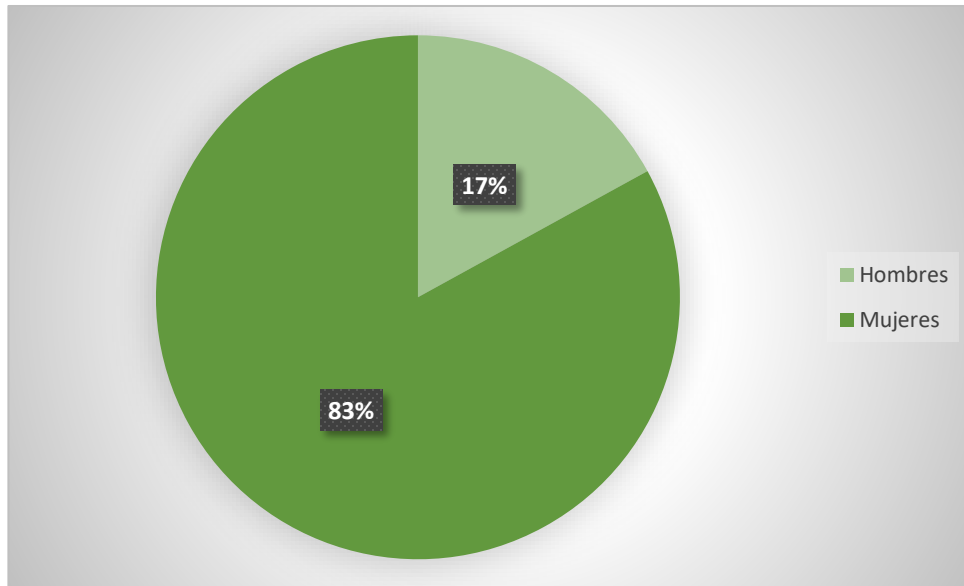
De los 71 pacientes incluidos en el estudio, el 17% corresponde al género masculino con 12 pacientes y 83% al género femenino con 59 pacientes. (Tabla 2, Gráfico 2).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes divididos por género.

Muestra	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de intervalo de confianza
Hombres	0.16	17%	1	10	8.27<17<25.72
Mujeres	0.83	83%	4.9	49	74.27<83<91.72

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 2. Distribución porcentual del género en ambos grupos de estudio.



Fuente: Hoja de recolección de datos

VARIABLES A EVALUAR.

ENFERMEDAD AUTOINMUNE.

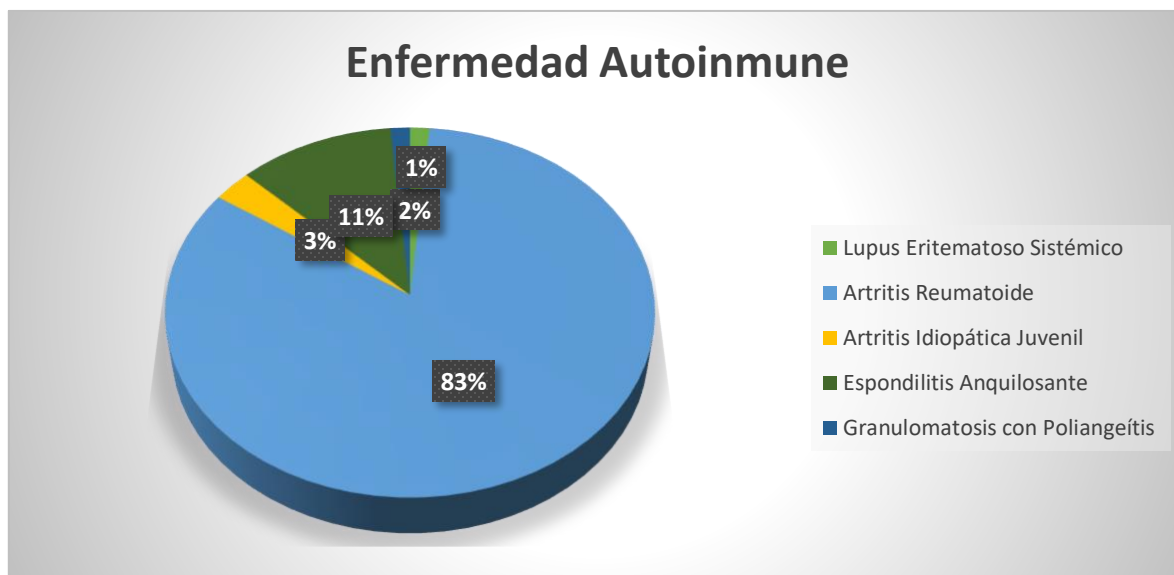
La distribución de las enfermedades autoinmunes se registró de la siguiente forma: 59 (83.1%) Artritis Reumatoide, 8 (11.3%) Espondilitis Anquilosante, 2 (2.8%) Artritis Idiopática Juvenil, 1 (1.4%) Lupus Eritematoso Sistémico, 1 (1.4%) Granulomatosis con Poliangeítis. (Tabla 3, Tabla 4, Gráfica 3).

Tabla 3. Porcentaje de pacientes divididos por enfermedad autoinmune.

(N=71)	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de intervalo de confianza
Lupus Eritematoso Sistémico	0.014	1.4%	0.01	0.1	-1.32<1.4<4.12
Artritis Reumatoide	0.83	83.1%	4.9	49	74.4<83.1<91.8
Artritis Idiopática Juvenil	0.028	2.8%	0.02	0.2	-1.02<2.8<6.62
Espondilitis Anquilosante	0.113	11.3%	0.12	1.2	3.95<11.3<18.65
Granulomatosis con Poliangeítis	0.014	1.4%	0.01	0.1	-1.32<1.4<4.12

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 3. Porcentaje de pacientes por enfermedad autoinmune.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Tabla 4. Frecuencia de pacientes por enfermedad Reumatológica.

	Frecuencia	Porcentaje
Lupus Eritematoso Sistémico	1	1.4
Artritis Reumatoide	59	83.1
Artritis Idiopática Juvenil	2	2.8
Espondilitis Anquilosante	8	11.3
Granulomatosis con Poliangeítis	1	1.4
Total	71	100.0

Fuente. Hoja de recolección de datos.

ANTICUERPO MONOCLONAL TERAPÉUTICO

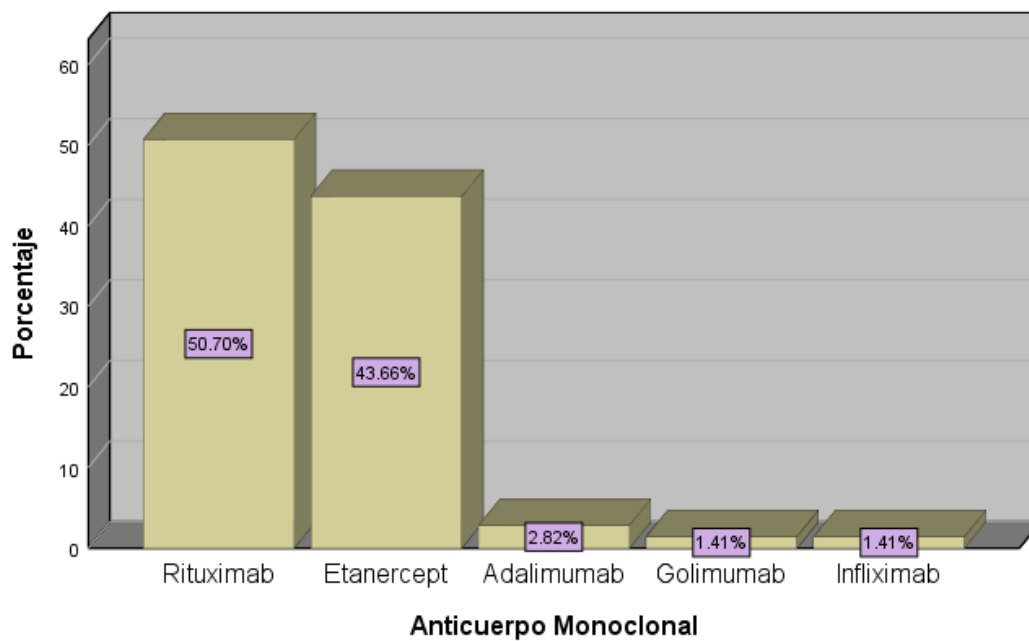
LA distribución por tratamiento con anticuerpos monoclonales se registró de la siguiente forma; predominando el tratamiento con Rituximab con 36 pacientes correspondientes al 50.7%, Etanercept con 43.7%, adalimumab 2.8%, Infliximab 1.4%, Golimumab 1.4%. (Tabla 5, Tabla 6, Gráfica 4).

Tabla 5. Porcentaje de pacientes divididos por anticuerpo monoclonal.

(N=71)	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de intervalo de confianza
Rituximab	0.507	50.7%	1.02	10.2	39.07<50.7<62.32
Adalimumab	0.028	2.8%	0.02	0.2	-1.02<2.8<6.62
Infliximab	0.014	1.4%	0.01	0.1	-1.32<1.4<4.12
Etanercept	0.437	43.7%	0.77	7.7	32.18<43.7<55.22
Golimumab	0.014	1.4%	0.01	0.1	-1.32<1.4<4.12

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 4. Porcentaje de pacientes por anticuerpo monoclonal.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 6. Frecuencia de pacientes por anticuerpo monoclonal.

	Frecuencia	Porcentaje
Rituximab	36	50.7
Adalimumab	2	2.8
Infliximab	1	1.4
Etanercept	31	43.7
Golimumab	1	1.4
Total	71	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

TIEMPO DE TRATAMIENTO

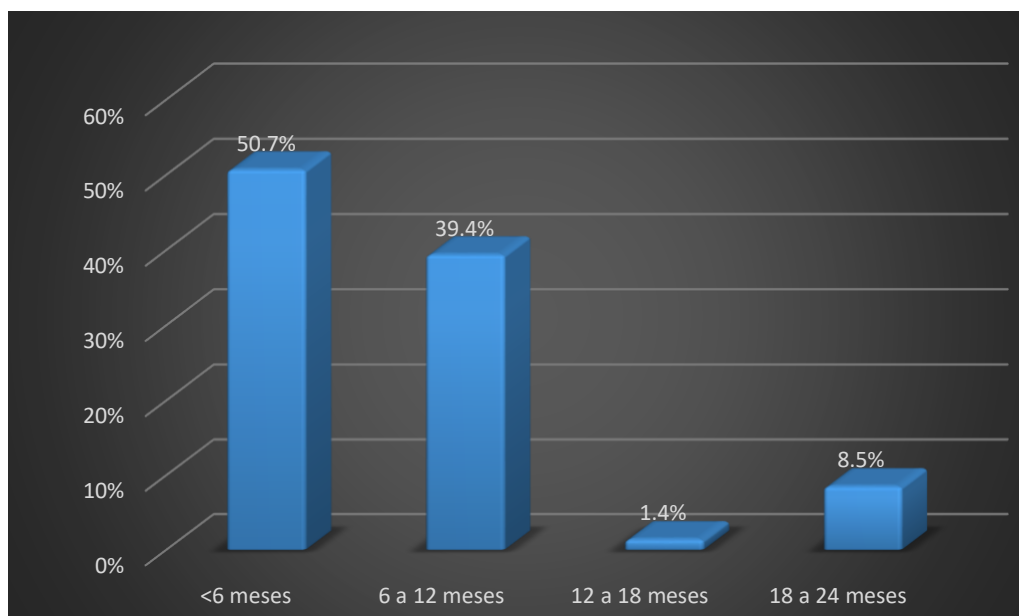
De los 71 pacientes estudiados, el mayor porcentaje se encontró dentro del rango de administración de menos de 6 meses con el 50.7%, con mayor frecuencia de aplicación de tratamiento de 2 meses (administración mensual) con una desviación estándar (DE) de 0.542. (Tabla 7, gráfico 5).

Tabla 7. Tiempo de administración de tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Muestra	Moda	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación	Rango
71 Pacientes	0.16	0.61	0.33	0.294	0.542	87.75581	1.92

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 5. Porcentaje tiempo de administración de anticuerpos monoclonales.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

INFECCION

La distribución de los procesos infecciosos correspondió a 17 casos (23.9%) de infecciones de tracto urinario, 2 casos (2.8%) de infección de tracto respiratorio alto y 1 caso (1.4%) de infección de tejidos blandos. (Tabla 8, Tabla 9, Grafico 6.)

Tabla 8. Porcentaje de pacientes divididos por sitio infeccioso.

	Frecuencia	Porcentaje
Infección de Tracto urinario	17	23.9
Infección de tejidos blandos	1	1.4
Infección de tracto respiratorio alto	2	2.8
Ninguno	51	71.8
Total	71	100.0

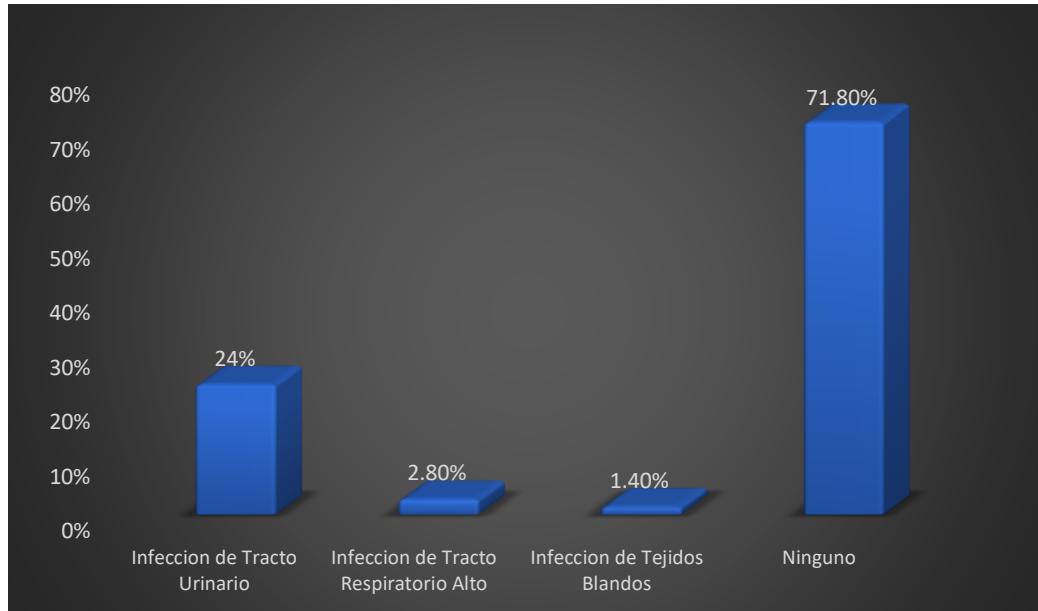
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 9. Porcentaje de pacientes divididos por sitio infeccioso.

(N=71)	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de intervalo de confianza
Infección de Tracto urinario	0.17	23.9%	0.314	3.14	13.99<23.9<33.81
Infección de Tracto respiratorio Alto	0.028	2.8%	0.02	0.2	-1.02<2.8<6.62
Infección de Tejidos Blandos	0.014	1.4%	0.01	0.1	-1.32<1.4<4.12
Ninguno	0.718	71.8%	2.55	25.5	61.36<71.8<82.24

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 6. Porcentaje de pacientes divididos por sitio infeccioso.

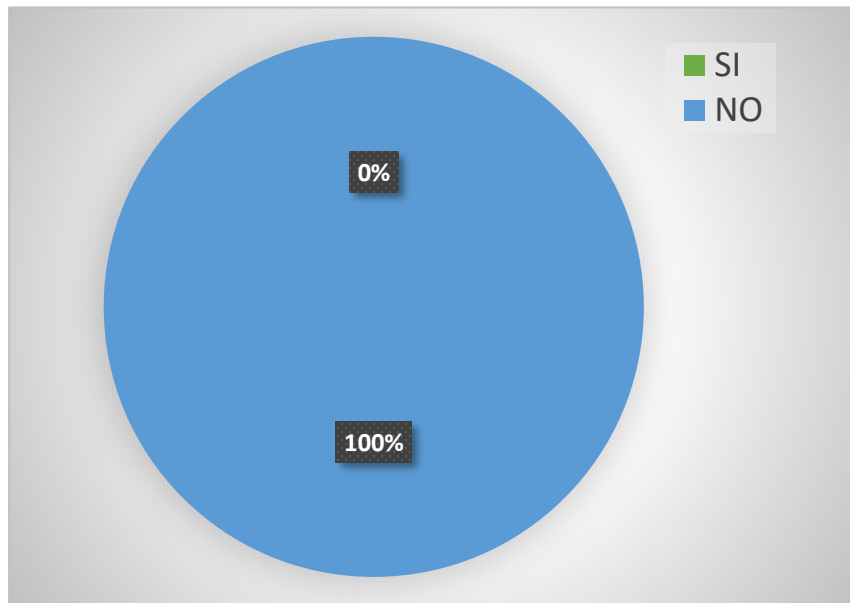


Fuente: Hoja de recolección de datos.

MORTALIDAD

De los pacientes incluidos en el estudio, no se presentaron defunción en relación al proceso infeccioso documentado. (Gráfico 7.)

Gráfico 7. Muestra el porcentaje de mortalidad registrado en el grupo de estudio.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

En cuanto a la variable tiempo de estancia hospitalaria, ningún paciente requirió tratamiento intrahospitalario.

CULTIVO

No se realizó cultivo a ningún paciente con proceso infeccioso documentado durante tratamiento con anticuerpos monoclonales.

NÚMERO DE EPISODIOS DE PRESENTACIÓN DE PROCESOS INFECCIOSOS

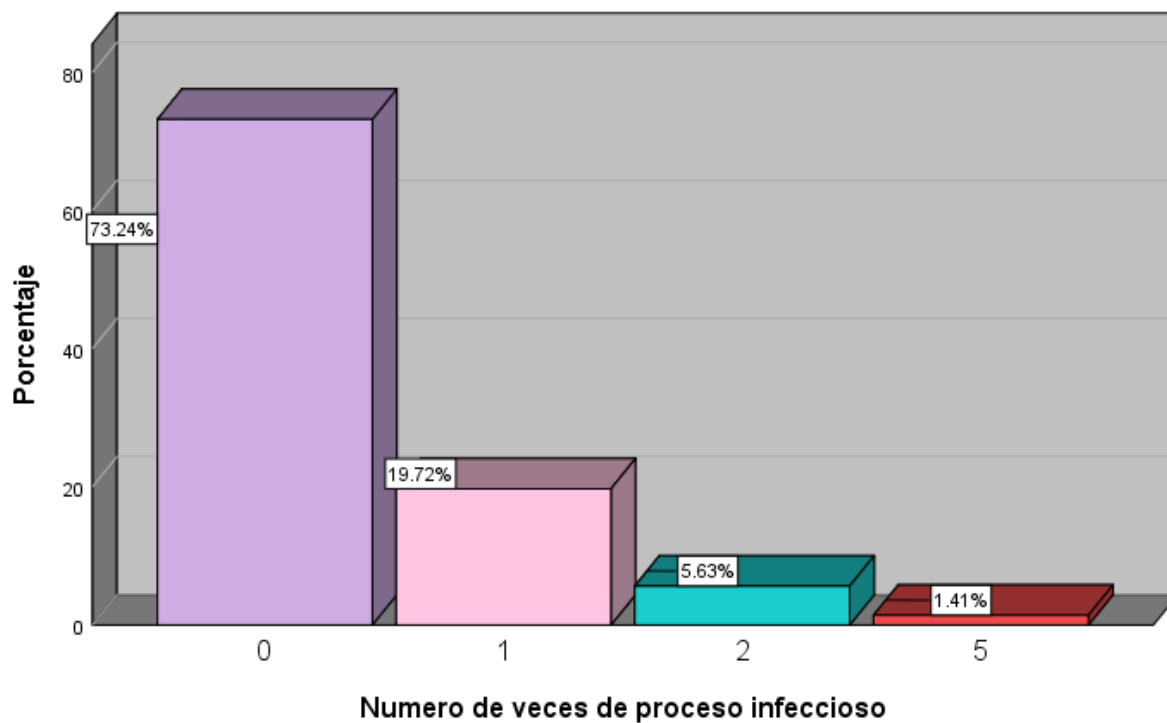
Del total de los pacientes estudiados, el mayor porcentaje de pacientes no presento ningún proceso infeccioso durante la administración del tratamiento con anticuerpos monoclonales con un 73.24%, un paciente presento 5 episodios de procesos infecciosos correspondiente al 1.41%, con una desviación estándar (DE) de 0.799. (Tabla 10, gráfico 8).

Tabla 10. Número de veces de presentación de procesos infecciosos.

Muestra	Moda	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación	Rango
71 Pacientes	0	0.38	.00	.639	0.799	210.21158	5

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 8. Número de veces de presentación de procesos infecciosos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

COMORBILIDADES

De los 71 pacientes incluidos en el estudio, se registró que el mayor porcentaje de ellos no contaba con enfermedades concomitantes con un 76.1%, la comorbilidad más frecuente des resto de pacientes fue Diabetes Mellitus tipo 2 con 7% del total de los pacientes, seguida de Hipertensión Arterial Sistémica con 5.6% al igual que una segunda enfermedad autoinmune también con 5.6%. (Tabla 11, Tabla 12, gráfico 9).

Tabla 11. Porcentaje de pacientes divididos por comorbilidades.

	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasia	2	2.8
Diabetes Mellitus	5	7.0
Hipertension Arterial Sistémica	4	5.6
Autoinmune	4	5.6
Ninguna	54	76.1
Otra	2	2.8
Total	71	100.0

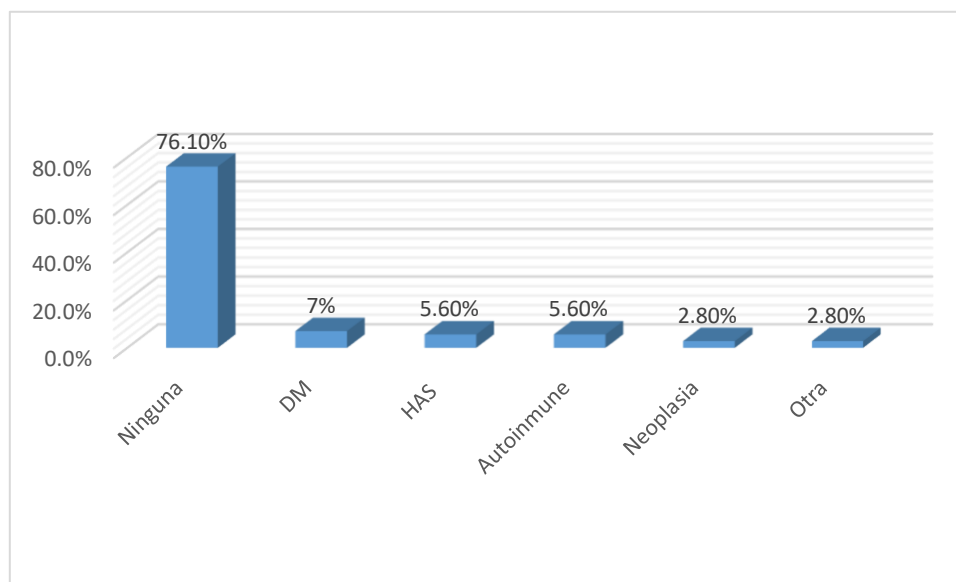
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 12. Porcentaje de pacientes divididos por comorbilidades.

(N=71)	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de intervalo de confianza
Diabetes Mellitus	0.07	7%	0.07	0.7	1.1<7<12.9
Neoplasia	0.028	2.8%	0.02	0.2	-1.02<2.8<6.62
Hipertensión Arterial Sistémica	0.056	5.6%	0.05	0.5	0.27<5.6<10.93
Autoinmune	0.056	5.6%	0.05	0.5	0.27<5.6<10.93
Ninguna	0.761	76.1%	3.17	31.7	66.2<76.1<86
Otra	0.028	2.8%	0.02	0.2	-1.02<2.8<6.62

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 9. Porcentaje de presentación de enfermedades concomitantes



Fuente: Hoja de recolección de datos.

FRECUENCIA DE APLICACIÓN DE TRATAMIENTO

Respecto a la frecuencia de aplicación de tratamiento se encontró que la aplicación mensual representa el mayor porcentaje con 50,7%, seguidos en porcentaje de la aplicación semanal con 35.2%, la aplicación semestral resulto la menos frecuente con un 1.4% que corresponde a un paciente. (Tabla 13, Tabla 14, Gráfico 10).

Tabla 13. Porcentaje de pacientes divididos por frecuencia de aplicación de tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje
Anual	2	2.8
Semestral	1	1.4
Mensual	36	50.7
Semanal	25	35.2
Quincenal	7	9.9
Total	71	100.0

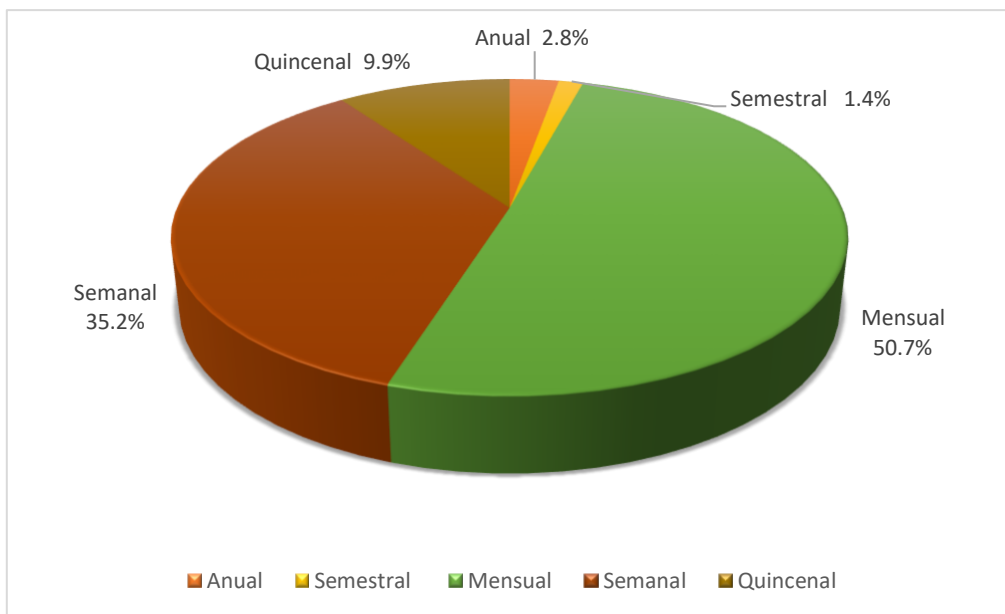
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 14. Porcentaje de pacientes divididos por frecuencia de aplicación de tratamiento.

(N=71)	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de intervalo de confianza
Anual	0.028	2.8%	0.02	0.2	-1.02<2.8<6.62
Semestral	0.014	1.4%	0.01	0.1	-1.32<1.4<4.12
Mensual	0.050	50.7%	1.02	10.2	39.08<50.7<62.32
Semanal	0.352	35.2%	0.54	5.4	24.11<35.2<46.29
Quincenal	0.099	9.9%	0.10	1	2.96<9.9<16.83

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 10. Porcentaje de presentación de enfermedades concomitantes



Fuente: Hoja de recolección de datos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Resultaron un total de 71 pacientes, se clasificaron de acuerdo a enfermedad autoinmune, al tratamiento con anticuerpo monoclonal empleado y al sitio de infección documentado.

De las características demográficas encontradas en el estudio: el mayor rango de edad fue de 34% que corresponde a la población de 41 a 50 años, con edad promedio de 50.89 años y una desviación estándar (DE) de 12.29. 59 pacientes (83%) correspondieron al género femenino, y el resto al masculino.

En el estudio se incluyeron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune que se encontraran en tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales. Se agruparon en rangos de edad, iniciando con 18 años, predominando la población mayor de 41 años, y en cuanto al género, el predominante fue el género femenino.

La distribución por el tipo de enfermedad autoinmune registró a la Artritis Reumatoide con el mayor número de casos (83.1%) con una relación 4.9: 1 respecto a las demás enfermedades autoinmunes.

De las variables relacionadas con el anticuerpo monoclonal administrado y el tiempo de duración del tratamiento se encontró que Rituximab es el tratamiento biotecnológico (muchos de los monoclonales son híbridos, la molécula expresa una fracción de la proteína de tipo animal y otra humana.) predominante con un 50.7% seguido de Etanercept con 43.7% ambos indicados para pacientes con Artritis Reumatoide. Con un tiempo de administración en el 50.7% menor a 6 meses. En el caso de Rituximab, se aplicó hasta dos dosis mensuales.

En cuanto a la variable de proceso infeccioso los pacientes presentaron durante su tratamiento inmunosupresor, con mayor frecuencia infección de vías urinarias, 17 pacientes y representa el 23.9%. De estos 17, 4 de ellos presentaron dos episodios (se desconoce si fue reinfección o recurrencia, ya que no se tuvo evidencia de cultivo). Una paciente con LES presento 5 episodios infecciosos durante su tratamiento inmunosupresor con Rituximab. Solo se registró un caso de infección

de tejidos blandos en una mujer con diagnóstico de Artritis Reumatoide y tratamiento con Adalimumab; y dos pacientes con infección de tracto respiratorio alto (rino faringitis), ambos en tratamiento con Rituximab.

Respecto a la variable de mortalidad no se registró ninguna defunción secundaria al proceso infeccioso durante la administración de tratamiento con anticuerpos monoclonales, tampoco se registraron estancias hospitalarias para la administración de antibiótico terapia, todos los tratamientos se administraron de forma ambulatoria ni se realizaron cultivos para el posterior registro de agentes bacterianos aislados más frecuentes ni análisis de resistencias bacterianas.

De la variable de comorbilidades, se registró que el mayor porcentaje de los pacientes no contaba con enfermedades concomitantes, solo un paciente que presento infección de vías urinarias era portador de Hipertensión Arterial Sistémica, dos pacientes eran portadores de Neoplasia y uno más contaba con una segunda enfermedad autoinmune (psoriasis).

6.- DISCUSIÓN.

Durante años el tratamiento de las enfermedades autoinmunes se realizó con agentes inmunosupresores, fármacos antiproliferativos y corticoesteroides, la introducción de anticuerpos monoclonales represento un gran avance en el tratamiento de la autoinmunidad llegando a convertirse en el tratamiento estándar cuando los fármacos modificadores de la enfermedad tradicionales no lograban controlar la enfermedad, sin embargo incluso los agentes biológicos relativamente específicos pueden estar asociados con consecuencias negativas, como la susceptibilidad a la infección, resultando un desafío intervenir en una enfermedad autoinmune sin comprometer excesivamente la respuesta inmune normal.

La terapia con anticuerpos monoclonales se asocia a un incremento del riesgo de infecciones como bacterias y virus, en algunos casos aumenta el riesgo de infecciones granulomatosas y por patógenos intracelulares, así como de infecciones fúngicas y oportunistas, particularmente cuando se usan dosis altas.

Este estudio planteó como objetivo determinar la frecuencia de infecciones secundarias a tratamiento inmunosupresor con anticuerpos monoclonales en pacientes con autoinmunidad en el servicio de Reumatología en un Hospital de tercer nivel de atención médica.

Los resultados encontrados en este estudio observacional demuestran que la enfermedad autoinmune más frecuente es Artritis Reumatoide, coincidiendo con lo publicado por Solehan HM y cols. en el año 2011 (15) con una incidencia anual de 12-1,200 por 100,000 habitantes, y la relación mujer: hombre, de 2-3:1. Con edad pico de aparición entre 30 y 55 años de edad y el género predominante es el género femenino similar a la prevalencia reportada en la bibliografía de que en 80% de los casos se afectan a las mujeres en edad reproductiva.

El proceso infeccioso más frecuente en los pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben tratamiento biológico es la infección de vías urinarias, sin embargo el porcentaje de episodios presentados en los pacientes del Hospital de Especialidades Gral de Div. Manuel Ávila Camacho del IMSS es del 23.9%,

porcentaje elevado comparado con los metaanálisis en la literatura en relación al riesgo de infecciones respecto a la administración de anti TNF a las dosis recomendadas. (33) y similar al reportado en el estudio de Fica A. y cols en el año de 2014 (34) en una serie observacional de pacientes con Artritis Reumatoide en Reino Unido donde se documentó que el riesgo de infección fue 20% superior en comparación a los pacientes que reciben terapias con agentes modificantes de enfermedades tradicionales.

Respecto a los anticuerpos monoclonales Anti CD 20, Rituximab es el único utilizado en la UMAE Puebla y el anticuerpo monoclonal más utilizado en enfermedades autoinmunitarias con un perfil de seguridad razonable, con un pequeño riesgo de eventos infecciosos graves, las infecciones oportunistas son raras, siendo seguro en pacientes con antecedente de tuberculosis ⁽³⁸⁾.

Se aplicaron dos dosis mensuales, dosis similares a las utilizadas en el estudio de N. Mena-Vázquez et al. de 2016 (41) donde se decidió utilizar ese esquema ya que muchos de los pacientes en la práctica clínica se mantienen estables durante periodos mayores a 6 meses, y administraciones semanales de Etanercept con una desviación estándar (DE) de 0.54. encontrándose similar número de infecciones de vías urinarias y tracto respiratorio en los pacientes, datos que coinciden con los que existen en reportes de ensayos clínicos donde las infecciones más comúnmente reportadas (> 5% de pacientes) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, diarrea, influenza y gastroenteritis, mientras que el evento de infección grave más frecuente fue infección del tracto respiratorio inferior, predominantemente neumonía (2%). (40)

La mayoría; 10 pacientes, que presentaron infección de vías urinarias recibió tratamiento con Etanercept a diferencia del meta análisis de Kourbeti IS y cols., de 2014 ⁽³¹⁾ en el que se menciona que en los pacientes con artritis reumatoide el uso de biológicos no aumenta significativamente el riesgo de infección y que dicho riesgo parece ser más bajo con Etanercept.

No se realizaron cultivos a los pacientes que presentaron algún proceso infeccioso, lo que dificulta el conocimiento del tipo agente infeccioso (bacteria, virus, hongo),

dato que definitivamente resultaría importante conocer, sobre todo en los casos en los que los pacientes presentan en varias ocasiones infecciones durante el tratamiento, ya que desconocemos si se trata de una reinfección o una recaída.

En base a los resultados del estudio surgen interrogantes como ¿Qué tipo de agente infeccioso predomina en los pacientes con infección de vías urinarias? En el caso de infecciones frecuentes. ¿El tratamiento antibiótico empleado es el correcto? ¿Por qué se presentan más infecciones en tratamiento con Etanercept? ¿Influyen comorbilidades o el género en la aparición del proceso infeccioso?

Se propone que a futuro se realice comparación de frecuencia de infecciones de acuerdo a tratamiento administrado y a la enfermedad autoinmunitaria, se incluyan otras terapias farmacológicas más recientes, y se realice cultivos para un registro de agentes infecciosos y en caso de existir; de resistencias bacterianas.

7.- CONCLUSIONES.

- El grupo de edad predominante en este estudio fue población dentro del rango de edad de 31-40 años que corresponde al 34% de la población total.
- El género predominante fue el femenino con 83% de los pacientes.
- La Enfermedad Autoinmune predominante fue la Artritis Reumatoide con el 83.1%.
- El anticuerpo monoclonal más utilizado fue Rituximab con el 50.7% seguido de Etanercept con el 43.7%.
- El proceso infeccioso mayormente documentado fue la infección de vías urinarias en 17 pacientes con un porcentaje del 23.9%.
- El mayor porcentaje de los pacientes con infección de vías urinarias documentado se encontraba en tratamiento con Etanercept.
- EL porcentaje de infecciones presentado en el total de los pacientes fue del 28.1%. mayor al reportado en la bibliografía.
- No hubo registro de cultivos por lo que no se cuenta con información respecto a agentes bacterianos ni resistencia antimicrobiana.
- Ningún proceso infeccioso fue considerado grave al no requerir hospitalización, se dio tratamiento antibiótico de forma ambulatoria.
- No se registraron defunciones secundarias al proceso infeccioso presentado.
- Se deben realizar cultivos una vez que se documente un proceso infeccioso, para conocer el agente infeccioso, y tener un tratamiento antibiótico dirigido.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Fragoso JM, Vargas Alarcón G, Morales SJ, Daniel O, Hernández R, Bello JR. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética ARTÍCULO DE REVISIÓN Correspondencia. *Gac Med Mex.* 2014;150:334–78.
2. Palmezano-Díaz JM, Figueroa-Pineda CL, Rodríguez-Amaya RM, Plazas-Rey LK. Prevalence and characterization of autoimmune diseases in patients older than 13 years in a hospital of Colombia 2018;34(4):522–35.
3. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011;38(SUPPL. 86):3–6.
4. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1612–23.
5. Smilek DE, Ehlers MR, Nepom GT. Restoring the balance: Immunotherapeutic combinations for autoimmune disease. *DMM Dis Model Mech.* 2014;7(5):503–13.
6. Diamond, Betty, and Peter E. Lipsky.. "Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias." Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e Eds. Dennis Kasper, et al. New York, NY: McGraw-Hill.)
7. Butnaru D. *Inmunología.* 2013;2(4):139–47.
8. Jessica Salinas L. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet].* 2012;23(4):458–63.
9. Nepom GT, St. Clair EW, Turka LA. Challenges in the pursuit of immune tolerance. *Immunol Rev.* 2011;241(1):49–62.
10. Tamirou F, Arnaud L, Talarico R, Scirè CA, Alexander T, Amoura Z, et al. Systemic lupus erythematosus: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018;4(2):1–6.
11. Guzmán-Silahua S, Mendoza-Vázquez G, Aceves-Aceves JA, Nava-Zavala AH. Lupus eritematoso sistémico y su relación con el biomarcador alfa-klotho. *El Resid.* 2017;12(2):58–66.
12. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet [Internet].* 2014;384(9957):1878–88.
13. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;393(10188):2344–58.

14. Fanouriakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1).
15. Solehan. Rheumatoid Arthritis: Refractory to Infliximab, a Tumor Necrosis Factor Inhibitor. *J Clin Med Res*. 2011;3(5):270–4.
16. Vessey MP. Epidemiological and public health aspects of oral contraceptives and thromboembolic disease. *J Clin Pathol*. 1969;S1-3(1):62–6.
17. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23–36.
18. Ortiz Concepción N, Torres Lima A, Hernández Cuellar M, Fernández Zamora O. Complicaciones Infecciosas en la artritis reumatoide durante una década en el Centro de Reumatología. *Rev Cuba Reumatol RCuR*. 2014;16(3):276–82.
19. Al Ani NA, Gorial FI, Al-Sulaiti S, Humadi JA, Awadh NI, Mounir M, et al. Review of biologics, biosimilars, and intended copies in rheumatology, and current practice in Iraq. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2019;11:1–9.
20. Del Giudice E, Swart JF, Wulffraat NM. Juvenile idiopathic arthritis. *Comorbidity Rheum Dis*. 2017;(February):265–88.
21. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563–74.
22. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957–70.
23. Hahn BH, McMahon M. ACR Guidelines Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res*. 2013;64(April 2011):797–808.
24. Clair ES. Novel targeted therapies for autoimmunity. *Curr Opin Immunol [Internet]*. 2009;21(6):648–57.
25. Sela-Culang I, Kunik V, Ofran Y. The structural basis of antibody-antigen recognition. *Front Immunol*. 2013;4(OCT):1–13.
26. Dos Santos ML, Quintilio W, Manieri TM, Tsuruta LR, Moro AM. Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Brazilian J Pharm Sci*. 2018;54(Special Issue):1–15.
27. Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):301–16.

28. Malviya G, Salemi S, Laganà B, Diamanti AP, D'Amelio R, Signore A. Biological therapies for rheumatoid arthritis: Progress to date. *BioDrugs*. 2013;27(4):329–45.
29. Tauseef A, Sindhu K, Sultan M, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013;3(5):79–99.
30. Daniel Weintraub^{1, 2, 3}, John E Duda^{1, 3}, Kimberly Carlson⁴, Ping Luo⁴, Oren Sagher⁵, Matthew Stern^{1, 3}, Kenneth A Follett⁶, Domenic Reda⁴, Frances M Weaver^{7, 8} and the C, Group 468 Study. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial Daniel. 2016;386(9990):258–65.
31. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):1649–57.
32. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S10–20.
33. Alonso Ruiz A. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos anti-TNF α . *Reumatol Clin*. 2008;4(SUPPL. 2):18–23.
34. Fica A. Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α . *Rev Chil Infectol*. 2014;31(2):181–95.
35. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):320–7.
36. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019;104(6):1124–35.
37. Pecoraro A, Crescenzi L, Galdiero MR, Marone G, Rivellese F, Rossi FW, et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *Clin Mol Allergy*. 2019;17(1):1–11.
38. Alba MA, Flores-Suárez LF. Rituximab como terapia de mantenimiento en las vasculitis asociadas a ANCA: ¿cómo, cuándo y por qué? *Reumatol Clínica*. 2016;12(1):39–46.

39. Palylyk-Colwell E, McGahan L. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Issues Emerg Health Technol.* 2006;2(89):1–4.
40. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1496–502.
41. Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Ureña-Garnica I, omero-Barco CM. et al. Eficiencia de diferentes dosis de rituximab en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2016; 12(3):139–145

9. - ANEXOS

VARIABLES Y ESTILOS DE MEDICIÓN.

Variables de población.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa	Continua	Años
Genero	Cualitativa	Dicotómica	Femenino / Masculino

Variables de estudio.

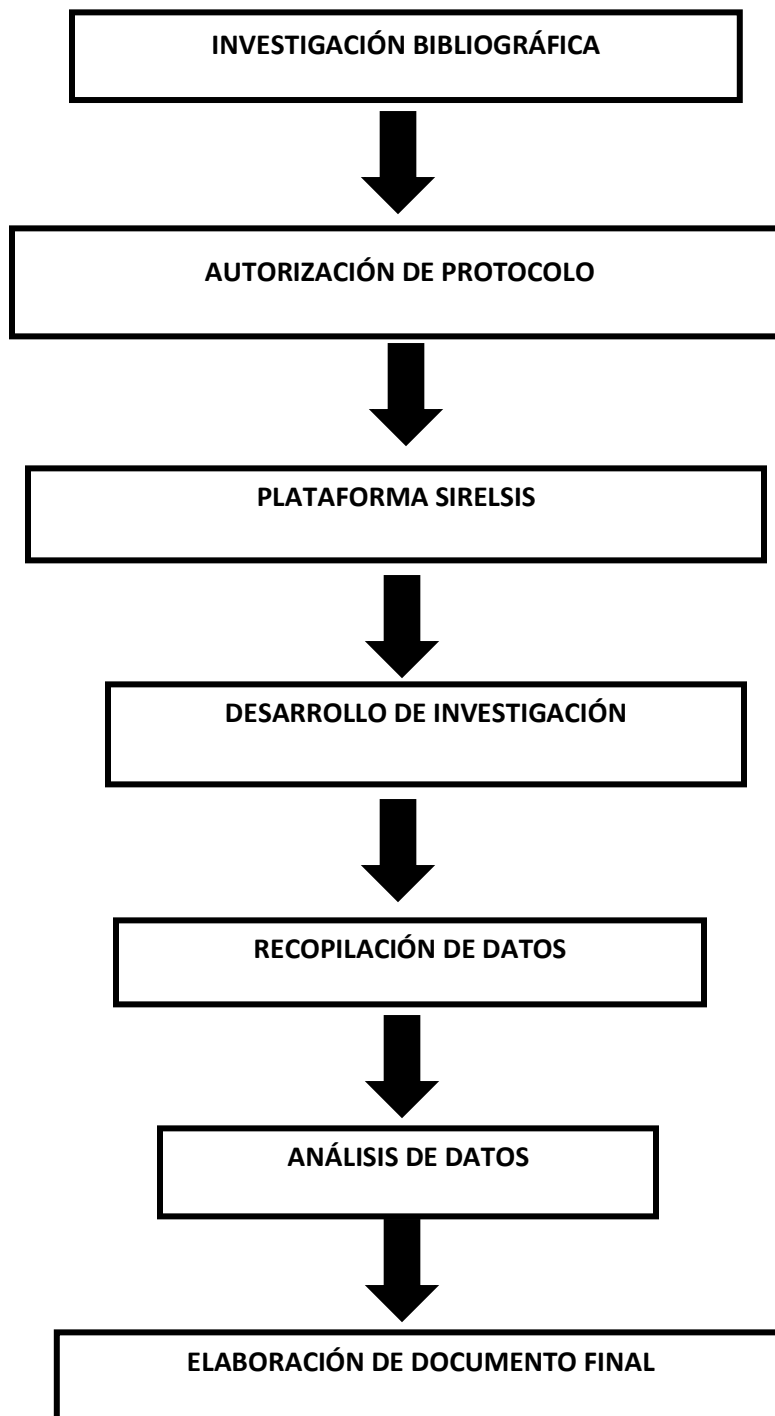
VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
Enfermedad Autoinmune	Cualitativa	Nominal	LES Artritis Reumatoide Espondiloartropatías
Anticuerpo Monoclonal Terapéutico	Cualitativa	Nominal	Rituximab Infliximab Adalimumab Etanercept
Tempo de tratamiento	Cuantitativa	Continua	Días
Infección	Cualitativa	Nominal	Vía Respiratoria Vía urinaria Tejidos blandos Gastrointestinal
Mortalidad	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Si/ No
Tiempo de estancia hospitalaria	Cuantitativa	Continua	Días

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

GRÁFICA DE GANTT

ACTIVIDAD	Septiembre 2019	Octubre – Diciembre 2019	Enero-Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020
INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA							
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO							
PLATAFORMA SIRELSIS							
DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN							
RECOPIACIÓN DE DATOS							
ANÁLISIS DE DATOS							
ELABORACIÓN DE DOCUMENTO FINAL							
ESCRITURA DE LA TESIS							

DIAGRAMA DE FLUJO.



CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____
Patrocinador externo (si aplica): _____
Lugar y fecha: _____
Número de registro: _____
Justificación y objetivo del estudio: _____
Procedimientos: _____
Posibles riesgos y molestias: _____
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____
Participación o retiro: _____
Privacidad y confidencialidad: _____

NO APLICA

En caso de colección de material biológico (si aplica):

- No autoriza que se tome la muestra.
- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____
Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador Responsable: _____
Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

Numero de seguridad Social: _____

Edad: _____ Género: _____

Enfermedad Autoinmune: _____

Comorbilidades: _____

Anticuerpo monoclonal indicado: _____

Días de tratamiento inmunosupresor: _____

Sitio de Infección: _____

Con o sin cultivo: _____

Requirió hospitalización por proceso infeccioso (Si/No): _____

Días de Hospitalización: _____

Defunción Secundaria a proceso infeccioso (Si/No): _____

Capturó: Norma Hernández Tonacatl

Firma: