



CASOS CLÍNICOS

RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CORTICOIDEO PROLONGADO

Dr. Raúl Arteaga Coariti¹, Dra. Patricia Chacon Yucra², Dr. Guillermo Urquiza Ayala³

INTRODUCCIÓN

Durante años el tratamiento corticoide prolongado ha sido asociado a mayor riesgo de procesos infecciosos, así como a mayor mortalidad por estos procesos (1). Es común tomar a la artritis reumatoide (AR) como la base de estos estudios. La razón del aumento de la tasa de infección y la mortalidad no es del todo clara. Los factores del huésped pueden predisponer tanto a la AR como a las infecciones. La enfermedad en sí misma, o inflamación no controlada, podría tener un efecto directo sobre el sistema inmunitario que predispone a las infecciones (desregulación inmune asociada a la enfermedad). (2, 16). Este mayor riesgo de infección en la AR se ha atribuido a comorbilidades acompañantes y uso de medicamentos inmunosupresores (4). Es conocida que esta enfermedad ocasiona alteraciones del sistema inmune innato y adaptativo, pero además, se describe que el mayor riesgo a infecciones graves puede ser causado por polimorfismos genéticos específicos, p. en el locus TRAF1 / C5, donde el factor 5 del complemento juega un papel bien conocido en la inmunidad innata contra los agentes infecciosos (17). Estos hallazgos sugieren una mayor susceptibilidad a infecciones en pacientes con AR debido a alteraciones del sistema inmune relacionadas con la enfermedad. Además, el grado de actividad también es un factor a tomar en cuenta. Una mayor actividad de la enfermedad se asoció con una mayor tasa de infecciones. Específicamente, cada aumento de 0.6 en el DAS28 se asoció con un aumento del 25% en

la tasa de infecciones que requieren hospitalización. (22)

Se cree que la terapia con glucocorticoides (GC), se asocia con un mayor riesgo de infección, así como con otros efectos adversos, ya que los GC alteran la función de los fagocitos y, por tanto, modificando la respuesta inmune celular se aumentaría el riesgo de infección. Sin embargo, la medida en que la terapia con GC contribuye al aumento del riesgo observado en la AR no está claramente establecida. Sorprendentemente, a pesar de varias décadas de experiencia clínica, no existen buenas estimaciones del riesgo infeccioso asociado con la terapia de GC en poblaciones con AR. Es muy útil resaltar que existe bibliografía que sugiere un mayor riesgo de infecciones en paciente con AR, incluso, en la época previa al uso de GC (3).

Doran et al, en un estudio poblacional retrospectivo longitudinal, establecieron que la tasa para el desarrollo de infecciones en pacientes con AR fue de 1.70 (IC 95% 1.42-2.03), lo que indica un incremento del riesgo de infección del 70% en comparación con aquellos sin AR, valor determinado tras realizar ajuste multivariable. En los análisis de regresión multivariable para infecciones leves y graves destacaron como factores de riesgo: leucopenia, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, presencia de infección previa y una mayor duración de la AR cada una de las cuales fue un predictor estadísticamente significativo de la aparición de infección (P <0.001 para cada una) (2, 15).

^{1,2,3} Unidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas, La Paz

De acuerdo a análisis estadístico de países desarrollados, las asociaciones demográficas y clínicas independientes más fuertemente vinculables a riesgo de infecciones son: residencia rural, infecciones previas, comorbilidades, edad > 65 años, sexo masculino y RA con afección extraarticular (2, 4, 5).

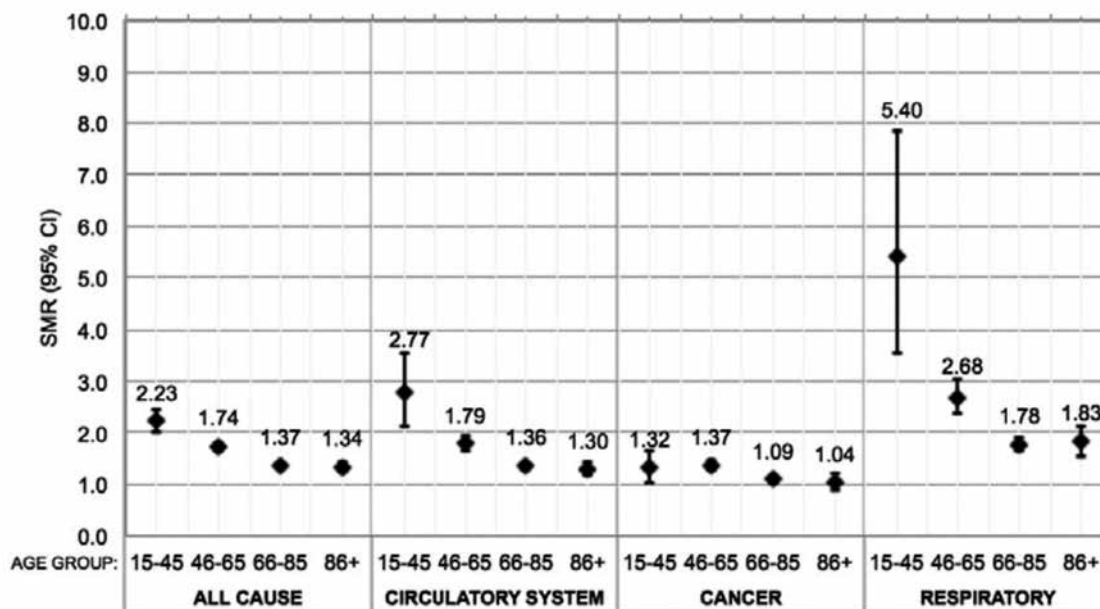
Los sitios de infección, que se asociaron con las tasas más altas fueron articulares (tasa de artritis séptica RR 14.89 [IC 95% 6.12-73.71]), óseas (tasa de osteomielitis RR 10.63 [IC 95% 3.39-126.81]) y piel y tejidos blandos RR 3.28 [IC 95% 2.67-4.07].

Por otra parte, autores canadienses, describieron mayor riesgo de procesos infecciosos pulmonares, siendo de hecho, una de las principales causas de mortalidad en pacientes con AR,

junto a enfermedades cardiovasculares y cáncer (Figura 1). De acuerdo a este estudio el riesgo de mortalidad por enfermedades respiratorias e infecciones respiratorias fue cinco veces mayor que la población general en pacientes menores de 45 años (4), pero también elevado en todos los grupos de edad. Las infecciones respiratorias, para este análisis, serían la principal infección sistémica grave en pacientes con AR (5). Las posibles explicaciones de este mayor de riesgo incluyen la alteración en el funcionamiento de los sistemas de defensas del huésped de las vías respiratorias, lo que haría que los pacientes sean particularmente susceptibles a las infecciones respiratorias, además de describirse al tratamiento inmunosupresor como un factor que eleva aún más el riesgo (6).

Figura N° 1

Riesgo de mortalidad estimado (SMR) en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, por grupo etario, para las 3 principales causas de muerte



Fuente: Widdifield J, Paterson JM, Huang A, Bernatsky S. Causes of Death in Rheumatoid Arthritis: How Do They Compare to the General Population? *Arthritis Care Res. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 Dec;70(12):1748-55.*

El papel del esquema de tratamiento convencional en el riesgo de infección

Una revisión sistemática, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de

eventos adversos graves comparando leflunomida, metotrexate y sulfasalazina (siendo estos fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad: FARME o DMARD por sus siglas en inglés). Siendo que los eventos adversos graves

oscilaron entre 1% y 8%, con diferencias en 2 puntos porcentuales o menos entre estos medicamentos en cada estudio. Los eventos adversos graves incluyeron sepsis no letal (mas frecuente para leflunomida), elevaciones de aminotransferasa (mas frecuentes para leflunomida y metotrexate), neumonitis o neumonía (mas frecuente en pacientes bajo tratamiento con metotrexato) y agranulocitosis (sulfasalazina) (7).

De acuerdo a datos de metanálisis Cochrane, los retiros de tratamiento a 2 años atribuidos a eventos adversos fueron del 8,2% para leflunomida, del 5,9% para metotrexato (riesgo relativo, 1,19 [IC, 0,89 a 1,6]) y del 15% para sulfasalazina (riesgo relativo de leflunomida frente a sulfasalazina, 0,77 [IC, 0,45 a 1,33]) (8).

Es muy interesante el análisis de una cohorte canadiense, que buscó determinar la frecuencia de exposición farmacológica asociada al riesgo de infección, siendo los fármacos más frecuentemente asociados: glucocorticoides (27.8% de casos versus 5.3% de controles) y metotrexato (13.2% de casos versus 3.5% de

controles). Y, desglosando, entre los DMARD sintéticos, los OR más altos fueron para ciclofosfamida (OR 2.54, IC 95% 1.24–5.22), azatioprina (OR 2.48, IC 95% 1.94–3.18) y metotrexato, en una relación dosis-respuesta: para dosis bajas de metotrexato (<10mg/semana) (OR 2.38, IC 95% 2.22–2.56) y dosis altas de metotrexato (>10mg/semana) (OR 2.97, IC 95% 1.90 - 4.64). Sin embargo, el análisis comparativo es aun mas interesante, ya que, se encontraron estimaciones más altas en OR para la exposición a glucocorticoides que frente DMARD considerados comúnmente como fármacos inmunosupresores (Cuadro 1). Es decir, los corticoides tienen más fuerte asociación al riesgo de infecciones que los mismos fármacos “inmunosupresores”. De acuerdo a los análisis retrospectivos multivariable, planteados en un estudio de Dixon y col. (14), existe asociación estadísticamente significativa entre la exposición a glucocorticoides y todos los casos de infección grave (p <0,0001). Smitten et al (2), definieron infección grave en paciente AR como “aquel proceso infeccioso que requiere hospitalización o antibióticos parenterales ambulatorios”.

Cuadro N° 1
Riesgo de infección asociado a diferentes fármacos antirreumáticos

Fármaco	Casos	Controles	OR ajustado
Metotrexate			
< 10 mg/ semanal	2,661 (12.9)	3,513 (3.4)	2.38 (2.22–2.56)
>10mg / semana	64 (0.3)	63 (0.1)	2.97 (1.90–4.64)
Hidroxicloroquina	2,290 (11.1)	3,025 (2.9)	2.21 (2.05–2.38)
Sulfasalazine	356 (1.7)	629 (0.6)	1.16 (0.98–1.37)
Azatioprina	242 (1.2)	182 (0.2)	2.48 (1.94–3.18)
Ciclofosfamida	33 (0.2)	19 (0)	2.54 (1.24–5.22)
Prednisona (dosis dependiente)			
Baja: <5mg	2,091 (10.2)	2,519 (2.4)	3.96 (3.67–4.27)
Media: 6–9 mg / día	541 (2.6)	562 (0.5)	4.28 (3.70–4.96)
Alta: 10 – 19 mg/día	1,526 (7.4)	1,167 (1.1)	5.98 (5.42–6.59)
Muy alta: >20	1,569 (7.6)	1,195 (1.2)	7.57 (6.87–8.34)

Fuente: Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. *Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 Mar;65(3):353–61.*

Si bien la dosis de corticoide determina, por tanto, el riesgo de infecciones debemos tomar en cuenta también el tiempo de administración corticoidea. Este análisis demostraría que el riesgo de infección varía sustancialmente con la dosis, así como la duración del tratamiento con glucocorticoides, y que, incluso, el momento de la interrupción tiene un impacto notable en el riesgo de infección (Cuadro 2) (14). Se han realizado revisiones sistemáticas para abordar la eficacia de la terapia GC, así como múltiples resultados de seguridad de estudios controlados aleatorizados (ECA) en poblaciones con AR, y si bien existen documentos en los que se busca establecer esta asociación, son

contradictorios unos de otros, algunos señalando el evidente riesgo a procesos infecciosos, así como aquellos que no establecen un riesgo relativo que justifique eliminar a los GC del esquema terapéutico actual. Es muy importante destacar, que, en el curso de búsqueda bibliográfica no se encontró estudios realizados en nuestro medio.

Debido a que se encontró una interacción significativa entre el uso concurrente de DMARD y corticosteroides en análisis preliminares no ajustados ($P < 0.001$), lo que indica que el impacto de los DMARD en el riesgo de infección varió de acuerdo a si los pacientes tomaban o no corticosteroides actualmente.

Cuadro N° 2

OR ajustado (IC 95% - Dosis de corticoide expresado en dosis de equivalencia a prednisolona) para la asociación entre patrones de administración de glucocorticoides durante los últimos 3 años y el riesgo de infección grave

Modelo de administración corticoidea	OR ajustado
5mg, desde hace 7 días.	1.03 (1.02 to 1.11)
5mg, desde hace 28 días.	1.11 (1.08 to 1.26)
5mg, desde hace 3 meses.	1.30 (1.21 to 1.45)
5mg, desde hace 6 meses.	1.46 (1.31 to 1.65)
5mg, desde hace 1 año.	1.55 (1.41 to 1.88)
5mg, desde hace 3 años.	2.00 (1.69 to 2.26)
30mg, desde hace 7 días.	1.18 (1.13 to 1.86)
30mg, desde hace 28 días.	1.84 (1.58 to 4.00)
30mg, desde hace 3 meses.	4.82 (3.12 to 9.29)
30mg, desde hace 6 meses.	9.81 (5.13 to 19.92)

Modificado de: Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd; 2012 Jul;71(7):1128-33.

Hay que tomar en cuenta, que se encontró una interacción significativa entre el uso concurrente de DMARD y corticosteroides en análisis no ajustados ($P < 0.001$), lo que indica que el impacto de los DMARD en el riesgo de infección varió de acuerdo a si los pacientes tomaban o no corticosteroides, planteando la posibilidad que el efecto sobre el riesgo de infecciones se deba incluso a la concomitancia crónica en

el uso de estos fármacos. De hecho, algunos autores incluso señalan una necesaria división al estudiar este tema, siendo que se asignan como: a) DMARD no inmunosupresores: hidroxycloroquina, sulfasalazina; y b) DMARD con potencial capacidad inmunosupresora: metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida, ciclofosfamida. Según el análisis de estos autores, después de controlar las

covariables anteriores, el uso actual de DMARD en pacientes que no estaban recibiendo corticosteroides se asoció con una pequeña disminución en el riesgo de infección; esta disminución fue estadísticamente significativa, pero la significación clínica fue incierta (RR 0.90, IC 95% 0.88-0.93). (15)

Además, es indudable el papel de las comorbilidades en el riesgo a procesos infecciosos. Como se discutió anteriormente, las estimaciones del riesgo de infecciones graves generalmente se basan en promedios sobre los pacientes y el tiempo de seguimiento. Permiten una estimación aproximada del riesgo de un tratamiento en general, pero son inadecuados para evaluar el riesgo de pacientes individuales en un determinado momento, p. cuando se deben tomar decisiones de tratamiento. El registro alemán de biológicos RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy) realizó un primer intento para superar esta limitación y permitir evaluar el riesgo de los pacientes en función de su estado actual. Cabe destacar que estos riesgos fueron constantes durante el tiempo en que los pacientes estuvieron expuestos a estos medicamentos y permitieron la estimación de riesgos absolutos (tasas de incidencia), como se muestra en la Cuadro 3. De acuerdo a este estudio asociar dosis altas de GC al esquema de tratamiento eleva considerablemente el riesgo de infecciones independiente del DMARD usado. (18)

FARME biológicos, ¿fármacos modernos con mayor margen de seguridad?

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (bDMARD) incluyen medicamentos que se dirigen a células o citocinas específicas que desempeñan un papel en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. A partir de ahora nos referiremos a ellos como productos biológicos. Los productos biológicos se usan, una vez que la terapia o las terapias no biológicas

iniciales no logran controlar la actividad de la enfermedad. Los productos biológicos utilizados para el tratamiento de la AR incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF; etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, adalimumab) y productos biológicos que no iTNF, incluidos interleucina-1 (anakinra), receptor de interleucina-6 (tocilizumab), CD80 / 86 (abatacept) y linfocitos B (rituximab) (21).

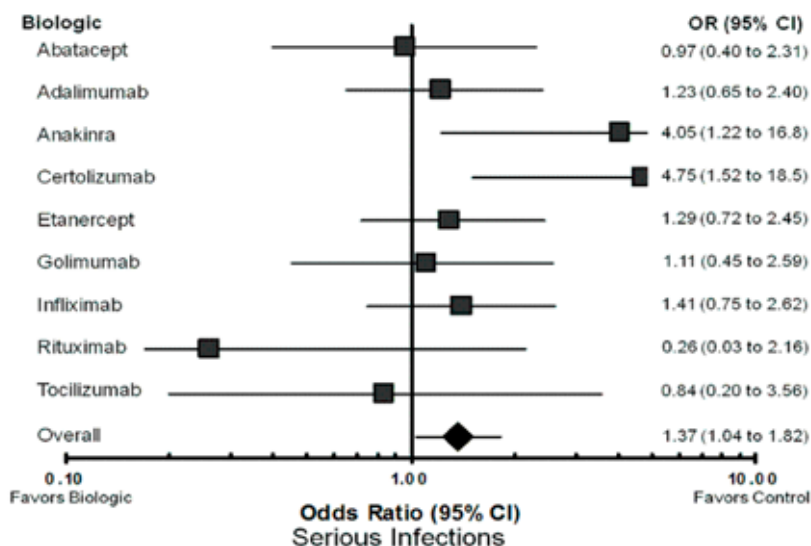
La complejidad molecular y farmacológica de los FARME biológicos, favorece la aparición de reacciones adversas al medicamento (RAM), que deben controlarse constantemente en los estudios de seguridad posteriores a la comercialización.

En reportes clásicos, al respecto de complicaciones infecciosas, se citaba a la diarrea (7% a 18% de los pacientes) e infecciones del tracto respiratorio superior (9% a 24%) como los eventos adversos más frecuentes (9). Hacia los años 2010, los estudios de extensión a largo plazo y la vigilancia posterior a la comercialización, no vieron un aumento sustancial de reportes de procesos infecciosos (10-12), sin embargo un interesante análisis publicado por Cochrane en el 2011, (que contempló adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, anakinra, tocilizumab, abatacept y rituximab), usando una base de 160 estudios controlados aleatorizados (RCT), con 48,676 participantes, encontró que: Al usar la dosis estándar, en comparación con el control, los biológicos como grupo, evaluados contra control, se asociaron con una tasa estadísticamente más alta de eventos adversos (EA) totales (odds ratio (OR) 1.28, (IC 95%) 1.09 a 1.50; riesgo de infecciones graves (OR, 1,37, IC 95%: 1,04 a 1,82), y riesgo reactivación de TB (OR 4,68; IC 95%: 1,18 a 18,6). Siendo que Certolizumab (OR 4.75, IC 95% 1.52 a 18.65) y anakinra (OR 4.05, IC 95% 1.22 a 16.84) fueron los dos biológicos con un riesgo estadísticamente significativamente mayor de infecciones graves en

comparación con el tratamiento de control, y que el biológico, más frecuentemente usado en nuestro medio, rituximab, al contrario tiene baja asociación hacia infecciones serias (OR 0.26, IC 95% 0,03 a 2,16) (Figura

2) (13). Dejando claro, necesidad de más investigación sobre la seguridad a largo plazo de los productos biológicos y una necesidad urgente de informes comparativos de seguridad de diferentes productos biológicos.

Figura N° 2
Forrest Plot: Comparativa entre biológicos para el riesgo de infecciones severas



Fuente: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Musculoskeletal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;33(2):CD008794.

El registro RABBIT, ya señalado previamente, consideró cambios variables en el tiempo en el estado funcional, el tratamiento con inhibidores de TNF y las dosis de GC. El análisis resultó en estimaciones de riesgos relativos y absolutos. En comparación con el tratamiento con DMARD sintéticos, se encontró un riesgo casi dos veces mayor (RR = 1.8; IC 95% 1.2, 2.7) de desarrollar infecciones graves para pacientes tratados con inhibidores de TNF. Se observaron dos (RR = 2.1; IC 95% 1.4, 3.2) a más de 4 veces (RR = 4.7; IC 95% 2.4, 9.4) de riesgo mayor para los pacientes que recibieron 7.5 - 14mg / día y \geq 15mg / día GC, respectivamente (Cuadro No. 3) (17). Sin embargo quizás la limitación a la aplicación radica en los tres factores determinados en el desarrollo de la

presente: edad > 60 años, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica o alto número de fracasos del tratamiento (en el entendido que la falla terapéutica a DMARD convencional constituye una indicación para plantear el inicio de tratamiento con DMARD biológico como los anti-TNF). Por ejemplo, un paciente con AR de 65 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene dos factores de riesgo (edad avanzada y EPOC) además de la AR. Suponiendo que este paciente sea tratado con metotrexate y GC de 7.5 mg / día, en 100 pacientes con dicho perfil de riesgo, se espera observar 5.4 infecciones graves por año. En el caso de que el tratamiento de este paciente sea insuficiente y la dosis de GC tenga que aumentarse a 15 mg / día, la tasa esperada sería de 12 infecciones graves

/ 100 pacientes - año. Este ejemplo describe el impacto de diferentes opciones de tratamiento, así como también, explica cómo los agentes anti-TNF pueden influir en el riesgo de infección. Es importante señalar que el puntaje de riesgo RABBIT fue validado e incluso utilizado en diferentes estudios (19, 20).

Ya para el presente una interesante revisión concluyó que, los productos biológicos se asociaron con un mayor riesgo de infecciones graves, en

comparación tanto con el no uso de productos biológicos como con el uso de los DMARD tradicionales, similar conclusión para infecciones hospitalarias. El riesgo de infecciones graves fue mayor en los primeros 6 meses de tratamiento biológico, estabilizándose en 24-36 meses. En la mayoría de los análisis, el infliximab (en algunos casos, también el adalimumab) se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves que el etanercept o el rituximab. (21)

Cuadro N° 3.

Tasas de incidencia estimadas de infecciones graves por 100 pacientes-año. RABBIT SCORE.

Fármaco / Dosis de prednisona	Numero de factores de riesgo CI 95%			
	Ninguno	Uno	Dos	Tres
DMARDs				
0 a < 7,5mg día	0.9 (0.6, 1.4)	1.5 (1.0, 2.2)	2.5 (1.5, 4.2)	5.3 (2.5, 11.4)
7,5mg – 14mg / día	2.0 (1.2, 3.2)	3.2 (1.9, 5.3)	5.4 (3.1, 9.3)	11.4 (5.8, 22.6)
≥ 15mg/día	4.4 (2.1, 9.2)	7.1 (3.3, 15.4)	12.0 (5.8, 24.8)	25.4 (10.8, 59.4)
Inhibidores de TNF				
0 a < 7,5mg día	1.7 (1.2, 2.3)	2.7 (2.0, 3.7)	4.6 (3.0, 7.1)	9.7 (4.5, 20.8)
7,5mg – 14mg/día	3.6 (2.3, 5.6)	5.8 (3.6, 9.4)	9.8 (5.8, 16.3)	20.7 (10.0, 42.8)
≥ 15mg/día	8.0 (3.9, 16.4)	12.9 (6.0, 27.7)	21.7 (10.7, 44.3)	45.9 (18.9, 111.7)

Fuente: Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 2011 Nov;70(11):1914–20.

Esto mismo se corrobora en la actualidad, siendo que en un estudio de cohorte observacional en Estados Unidos (publicacion bajo el auspicio del American College of Rheumatology), se vio que los farmacos biológicos (bDMARD o bFARME), iTNF y no iTNF se asociaron con un mayor riesgo de infeccion grave en comparacion con los DMARD convencionales. (iTNF (HR 1.33; IC 95% 1.05-1.68) y no iTNF (HR 1.48; IC 95% 1.02-2.16)). Como es de esperarse, la comorbilidad aumento el riesgo de infecciones, ademas la edad avanzada, la enfermedad pulmonar, una mayor discapacidad, una mayor actividad de la enfermedad y la exposicion acumulativa a GC fueron predictivos de infecciones graves. (16)

Un metaanálisis reciente de 106 ensayos controlados aleatorios (selección de estudios de 1992 a 2014, que incluyó a 42330 pacientes con AR) mostró un aumento del 31% en el riesgo de infecciones graves con dosis estándar de biológicos en pacientes con AR en comparación con los DMARD convencionales. Es decir, el riesgo existe pese al uso de una dosis estándar (23).

La estrecha relación entre la actividad de la enfermedad y el uso de GC, también se ha demostrado, nuevamente recalcando que el uso de GC está fuertemente asociado con un mayor riesgo de infecciones graves de una manera dependiente de la dosis y la duración.

A medida que nos embarcamos en una

nueva era de medicina de precisión, será cada vez más pertinente incluir no solo factores demográficos del paciente, sino también biomarcadores disponibles, factores de estilo de vida, tratamientos concomitantes que incluyen analgesia, factores ambientales, comportamientos y preferencias del paciente para personalizar completamente el tratamiento para individuos. Los avances hacia este objetivo deben estar respaldados por pruebas científicas sólidas y probablemente incorporar una variedad de fuentes de datos y nuevos vínculos con datos de exposición a medicamentos de buena calidad. Si bien este enfoque puede parecer ambicioso, una cuantificación mejorada de los riesgos y beneficios personalizados permitiría tomar decisiones mejor informadas, reducir la morbilidad y reducir los costos directos e indirectos asociados con estos medicamentos. Hasta el momento, no ha habido biomarcadores implementables que puedan predecir o ayudar a modificar el riesgo de infección grave. Un posible biomarcador farmacológico son los niveles séricos de fármacos biológicos, que previamente se ha demostrado que están asociados con la respuesta al tratamiento a largo plazo y la adherencia a los tratamientos biológicos.

Por lo tanto, en el futuro guiado por la evidencia, la monitorización biológica terapéutica del fármaco podría usarse para mantener los niveles terapéuticos del fármaco para preservar la eficacia del fármaco, mejorar las estrategias de adherencia, al tiempo que reduce el riesgo de infección en los pacientes.

(24, 25)

CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos obtenidos por medio de revisión bibliográfica, los pacientes con AR tienen mayor riesgo a procesos infecciosos, inherente a su enfermedad *per se*, y que esta puede ser más aún alta por exposición a fármacos del esquema convencional de tratamiento. La exposición a glucocorticoides demuestra un incremento de este riesgo, de manera independiente a otros factores, con una tendencia creciente mientras más altas sean las dosis usadas, así como el tiempo de prescripción sea más prolongado. Como muestran los datos el uso de dosis bajas (5mg) con retiro dentro de un tiempo prudente disminuye la posibilidad de infecciones. Teóricamente en pacientes de muy alto riesgo, los médicos podrían evitar el uso de DMARD y agentes biológicos (que tienen efectos inmunosupresores relativamente a largo plazo) a favor de los glucocorticoides, cuyos efectos inmunosupresores pueden resolverse más rápidamente tras la interrupción.

En conclusión, los datos recopilados indican que el uso de DMARD no biológicos, no aumenta el riesgo de infecciones leves o graves. El uso de corticosteroides, solos o concomitantemente con DMARD, se asocia con un riesgo significativamente mayor de infección. Estos resultados tienen implicaciones importantes para aconsejar a los pacientes con artritis sobre los riesgos y beneficios de los DMARD.

REFERENCIAS

1. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008 Aug 15;59(8):1074–81.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*. John Wiley & Sons, Ltd; 2002 Sep;46(9):2287–93.
3. Baum J. Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971; 14:135–7.

4. Widdifield J, Paterson JM, Huang A, Bernatsky S. Causes of Death in Rheumatoid Arthritis: How Do They Compare to the General Population? *Arthritis Care Res. John Wiley & Sons, Ltd*; 2018 Dec;70(12):1748–55.
5. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. John Wiley & Sons, Ltd*; 2013 Mar;65(3):353–61.
6. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd*; 2017 Oct;76(10):1700–6.
7. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med. American College of Physicians*; 2008 Jan 15;148(2):124–34.
8. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Musculoskeletal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. John Wiley & Sons, Ltd*; 2003;9 Suppl 1(1):CD002047.
9. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Rheumatology. J Rheumatol*; 2006 Dec;33(12):2398–408.
10. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd*; 2006 Jun;65(6):753–9.
11. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *The Journal of Rheumatology. J Rheumatol*; 2006 May;33(5):854–61.
12. Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P, Jacobsson LT, et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd*; 2005 Feb;64(2):246–52.
13. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Musculoskeletal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16*;33(2):CD008794.
14. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd*; 2012 Jul;71(7):1128–33.
15. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism. 2008 Aug 15*;59(8):1074–81.
16. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol. John Wiley & Sons, Ltd*; 2019 Sep;1(7):424–32.
17. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford). 2013 Jan*;52(1):53–61.
18. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd*; 2011 Nov;70(11):1914–20.
19. Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd*; 2014 Sep;73(9):1673–6.
20. Pieringer H, Hintenberger R, Pohanka E, Steinwender C, Meier J, Gruber F, et al. RABBIT risk score and ICU admission due to infection in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol. Springer London*; 2017 Nov;36(11):2439–45.
21. Singh JA. Infections With Biologics in Rheumatoid Arthritis and Related Conditions: a Scoping Review of Serious or Hospitalized Infections in Observational Studies. *Curr Rheumatol Rep. 2016 Oct*;18(10):61.
22. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases. 2011 May*;70(5):785–91.
23. Prof Jasvinder A Singh MBBS M, MSc CC, BA SN, MA TC, BSc MT, PhD RC, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-

analysis. The Lancet. Elsevier Ltd; 2015 May 10;:1-8.

24. *Meghna Jani, Anne Barton. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification?. Curr Opin Rheumatol 2019, 31:285-292.*
25. *Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Hyrich KL, Galloway JB. Biologic prescribing decisions following serious infection: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018 Dec 1;57(12):2096-100.*