

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título del Trabajo de Fin de Grado: Complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedades sistémicas y reumáticas tratados con terapia biológica: estudio retrospectivo de 10 años.

Autor: Nabil Slaoui Berezak

Tutores: Félix Gutiérrez Rodero/ María Del Mar Masiá Canuto

Departamento y Área: Medicina clínica

Curso académico: 2021/2022

Convocatoria: Febrero

Resumen

Introducción: las terapias biológicas han supuesto un gran avance en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Pese a que existen varios estudios, los resultados son heterogéneos, probablemente, debido la prevalencia de enfermedades, las características de la población, el tipo de tratamiento utilizado y las características del centro sanitario. Nuestra hipótesis es que la aplicación de estrategias preventivas y un estrecho control de los pacientes que están bajo tratamiento inmunosupresor, disminuye el riesgo de infecciones. **Objetivo:** analizar la frecuencia y las características de las infecciones que ocurren en los pacientes que reciben terapias biológicas por una enfermedad sistémica y/o reumática, teniendo en cuenta los tratamientos biológicos más empleados, el tipo de microorganismos, las estrategias de prevención utilizadas y las características de base de los pacientes. **Método:** estudio analítico retrospectivo (2010-2020) examinando historias médicas existentes de pacientes que han recibido tratamiento biológico hospitalario y ambulatorio en el Servicio de Medicina Interna/ Reumatología del Hospital General Universitario de Elche, a través del programa Abucasis. La variable infección se dicotomizó y se analizó su asociación con las variables: profilaxis, cribado, toma de corticoides/ fármacos modificadores de enfermedad (FAME), ajustando por duración del tratamiento biológico, grupo de enfermedades, efecto del fármaco, edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, dislipemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y enfermedad renal. Análisis bivariado y regresión logística multivariante. Programa SPSS; $P < 0,05$. **Resultados:** Se analizaron 658 pacientes, 213 tuvieron una infección, el número medio (DS) de infecciones fue de 1,6 (0,6), la duración media del tratamiento biológico fue de 32 meses (23,52), el tiempo medio de diagnóstico tras comenzar con el tratamiento fue de 12,18 meses (4,52) y la duración media del tratamiento de la infección fue de 9,52 días (2,89). El 48,8% ($n=104$) de las infecciones se localizó en el aparato respiratorio. En el análisis multivariante: la toma de corticoides/ FAME, cribado y profilaxis se asociaron de manera significativa con el evento de tener una infección. Las OR ajustadas fueron: toma de corticoides de 1,09 (1,02-1,54), toma de FAME de 1,31 (1,05-1,87), toma de ambos de 4,32 (3,50-6,10), cribado de 0,80 (0,19-0,91), profilaxis de 0,85 (0,35-0,92). El test de dosis-respuesta resultó significativo de modo que por un mes más de toma de corticoides/ FAME aumenta la probabilidad de tener una infección un 5 %. **Conclusiones:** La mayoría de las infecciones en los pacientes que están bajo tratamiento biológico se diagnostican de manera clínica y las infecciones oportunistas son excepcionales. Existe una asociación entre la toma de fármacos biológicos y la aparición de infecciones en las que la profilaxis y cribado tienen un efecto protector. Esta asociación guarda un carácter diferencial en función de la duración del tratamiento inmunosupresor tradicional, el estado de salud y los hábitos de los pacientes.

Palabras Claves: tratamiento biológico, infecciones, inmunidad, cribado, profilaxis.

Abstract

Introduction: biological therapies have represented a great advance in the treatment of autoimmune diseases. Although there are several studies, the results are heterogeneous, probably due to the prevalence of diseases, the characteristics of the population, the type of treatment used and the characteristics of the health center. Our hypothesis is that the application of preventive strategies and close control of patients who are under immunosuppressive treatment, reduces the risk of infections

Objective: analyze the frequency and characteristics of infections that occur in patients receiving biological therapies for a systemic and / or rheumatic disease, taking into account the most commonly used biological treatments, the type of microorganisms, the prevention strategies used and the characteristics of patient base. **Method:** retrospective analytical study (2010-2020) examining existing medical records of patients who have received inpatient and outpatient biological treatment at the Internal Medicine/ Rheumatology Service of the General University Hospital of Elche, through the Abucasis program. The infection variable was dichotomized and its association with the variables: prophylaxis, screening, taking corticosteroids / disease modifying drugs (DMARD), adjusting for duration of biological treatment, disease group, drug effect, age, sex, body mass index, smoking, diabetes, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease, respiratory disease and kidney disease. Bivariate analysis and multivariate logistic regression. SPSS program; $P < 0.05$. **Results:** 658 patients were analyzed, 213 had an infection, the mean number (DS) of infections was 1.6 (0.6), the mean duration of biological treatment was 32 months (23.52), the mean time of diagnosis After starting treatment, it was 12.18 months (4.52) and the mean duration of infection treatment was 9.52 days (2.89). 48.8% ($n = 104$) of the infections were located in the respiratory system. In the multivariate analysis: taking corticosteroids / DMARDs, screening and prophylaxis were significantly associated with the event of having an infection. The adjusted ORs were: intake of corticosteroids of 1.09 (1.02-1.54), intake of DMARD of 1.31 (1.05-1.87), intake of both 4.32 (3.50 -6.10), screening 0.80 (0.23-0.91), prophylaxis 0.85 (0.19-0.92). The dose-response test was significant in such a way that for one more month of taking corticosteroids / DMARDs the probability of having an infection increases by 5%. **Conclusions:** Most infections in patients undergoing biological treatment are diagnosed clinically, and opportunistic infections are rare. There is an association between the taking of biological drugs and the appearance of infections in which prophylaxis and screening have a protective effect. This association is differential in character depending on the duration of the traditional immunosuppressive treatment, the health status and the habits of the patients.

Keywords: biological treatment, infections, immunity, screening, prophylaxis.

Índice

1. Introducción, Hipótesis de trabajo y Objetivos.....	5
1.1 Hipótesis.....	6
1.2 Objetivos	6
1.2.1 Objetivo principal	6
1.2.2 Objetivos secundarios	6
2. Material y métodos.....	7
Variables de tratamiento y medicación administrada.....	7
Variables de objeto de estudio	8
Variables sociodemográficas y médicas	9
Análisis estadístico	9
3. Resultados.....	10
4. Discusión	12
5. Conclusiones	15
6. Conflicto de intereses y Financiación	16
7. Bibliografía	16
8. Tablas y figuras	20
Tabla 1: características generales de los pacientes con infección versus no infección	20
Tabla 2: características de la enfermedad sistémica/reumatológica de los pacientes con infección versus no infección.....	21
Tabla 3: características del tipo de las infecciones.....	22
Tabla 4: Asociación entre infección y toma de corticoides/FAME, cribado, profilaxis y grupo de enfermedad	23
Figura 1: Diagnósticos médicos de las infecciones	24
Panel 1: Criterios de inclusión y exclusión	24
Panel 2: Definición de las variables de estudio.....	25
9. Anexos	26
9.1 Informe comité de ética	26
9.2 Aprobación Aemps.....	26
9.3 Código de Investigación Responsable	26

1. Introducción, Hipótesis de trabajo y Objetivos

En las últimas décadas el uso de las terapias biológicas como recurso terapéutico de distintas enfermedades, como por ejemplo infecciones, déficit de inmunidad y neoplasias, ha supuesto un avance importante en el control y tratamiento de estas [1]. Actualmente, se estima que más del tercio de las personas afectadas por una enfermedad inmunológica reciben algún tipo de tratamiento biológico [2]. Son varias las herramientas utilizadas para la inmunomodulación, entre las cuales se encuentran las citocinas, los anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, factores de crecimiento y células previamente activadas [3].

Estas terapias poseen importantes ventajas en comparación con las terapias inmunosupresoras clásicas como por ejemplo los corticoesteroides y agentes alquilantes [4]: interfieren de manera específica con vías de activación o regulación de la respuesta inmune y poseen una alta afinidad y especificidad [5]. Sin embargo, su uso implica una serie de problemas [6,7]. Por una parte, aumenta el riesgo de infecciones en comparación con las terapias convencionales. Y, por otra, existe un desconocimiento a largo plazo de los efectos del bloqueo o inhibición persistente de células inmunitarias, citocinas o sus receptores que juegan un papel primordial en la defensa contra las infecciones o contra el cáncer [8,9].

Aunque a menudo se realizan técnicas de cribado y detección precoz y, en ocasiones, se emplea profilaxis con el fin de prevenir las distintas infecciones en los pacientes que reciben terapia biológica, la prevalencia de estas sigue siendo alta ya que oscila entre el 3-14 % en función de los estudios analizados [7,10]. Pese a que existen varios estudios sobre el riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes que reciben medicación biológica, los resultados son heterogéneos, probablemente, debido a la prevalencia de enfermedades, las características de la población, el tipo de tratamiento utilizado y las características del centro sanitario [11].

En nuestro entorno existe escasa información sobre qué infecciones son las más frecuentes y si la incidencia y el perfil clínico de los procesos infecciosos está experimentando cambios a lo largo del tiempo con la implantación de nuevos protocolos de cribado, detección precoz y profilaxis. Las terapias biológicas han sufrido una gran expansión en los últimos años, y sus receptores son dianas terapéuticas que están en constante cambio, ya que cada día se conocen más moléculas y se realizan nuevas investigaciones [12]. Por ello, se hace necesario el estudio de las complicaciones que pueden producirse en los pacientes tratados en función de las características de la población con el fin de adaptar los protocolos de profilaxis y guías para poder actuar de manera eficiente minimizando los daños para el paciente y los gastos para la administración.

1.1 Hipótesis

Nuestra hipótesis es que la aplicación de estrategias preventivas y un estrecho control de los pacientes que están bajo tratamiento inmunosupresor, disminuye el riesgo de infecciones.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo principal

- Estudiar la frecuencia y características de las infecciones que ocurren en pacientes que reciben terapias biológicas por una enfermedad sistémica y/o reumática.

1.2.2 Objetivos secundarios

- Analizar la relación entre la implementación de técnicas de prevención y la aparición de infección en los pacientes que están bajo tratamiento inmunosupresor biológico.

- Explorar si la toma de inmunosupresores tradicionales antes de la toma de fármacos biológicos aumenta el riesgo de tener infecciones.

- Analizar las diferencias entre los grupos de pacientes que sufren infecciones y los que no.

- Describir las infecciones que se producen y los microorganismos que las causan.

2. Material y métodos

Se realizó un estudio analítico de carácter retrospectivo, examinando las historias médicas existentes a través del programa Abucasis de pacientes que han recibido tratamiento biológico hospitalario y ambulatorio en el Servicio de Medicina Interna/Reumatología del Hospital General Universitario de Elche (SMIRHGUE). La población de estudio pertenece al departamento de salud de Elche/Crevillente. Se reservó la confidencialidad de las historias clínicas según la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley 3/2008 del 5 diciembre). Se obtuvo la aprobación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posteriormente fue aprobado por el Comité de Ética del HGUE (expediente: NSB-ADA-2020-01//COMINFBIO) y cuenta con el Código de Investigación Responsable (TFG.GME.FGRMDMMC.NSB.210917). Se calculó el tamaño muestral mínimo (200 pacientes) en función de la prevalencia esperada del 14 %, asumiendo un error aleatorio del 5 %, una precisión del 3 % y la potencia estadística fue del 80 %.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con enfermedades reumáticas y sistémicas que recibieron terapia biológica en algún momento del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020, y que reunían los criterios de inclusión y exclusión (**panel 1**).

Variables de tratamiento y medicación administrada

El servicio de farmacia del HGUE nos facilitó la información necesaria sobre aquellos pacientes a los que se les administró terapia biológica durante el periodo estudiado. Las variables recogidas fueron: enfermedad reumatológica que se categorizó en función del grupo de enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, espondiloartropatias, artrosis, vasculitis y otras enfermedades), tipo de tratamiento biológico como variable categórica que hace referencia al nombre genérico del fármaco (adalimumab, golimumab, cetrolizumab, etc.), efecto del fármaco como variable categórica (anti-TNF, anti-L1, anti-L6, etc.) y duración del tratamiento como variable continua que recoge en meses el tiempo de suministro del fármaco.

Variables de objeto de estudio

Las variables son cribado, que se categorizó en función de los estudios realizados (1= Mantoux, 2= serología, 3= ambos, 4= nada); cribadodict, dicotomizando la variable cribado (1= no cribado, 2= sí cribado, independientemente del número y tipo); profilaxis, como variable cualitativa en función de la profilaxis recibida (1= vacuna gripe, 2= vacuna neumococo, 3= tuberculosis latente, 4= vacuna *Haemophilus influenzae*, 5= vacuna hepatitis, 6= combinación de las categorías anteriores, 7= ninguna); profilaxisdict, dicotomizando la variable profilaxis (1= no profilaxis, 2= sí profilaxis independientemente del número y tipo); infección, definida como la codificación en la historia electrónica (Abucasis), por parte de alguno de sus médicos, de cualquier proceso infeccioso incluido en los criterios de inclusión, y analizada como una variable dicotómica (1= si ha tenido alguna infección independientemente del tipo o número, 2= no han tenido ninguna infección); número total de infecciones, como variable continua; localización de infección como variable categórica; diagnóstico sintromico de infección, que se categorizó en función del diagnóstico (infección respiratoria, infección urinaria, infección prostática, infección de la piel, etc.); microbiología de la infección, como variable cualitativa que indica el microorganismo causante de la infección confirmado por el laboratorio; diagnóstico médico final de la infección, que lo definimos como variable categórica en función del diagnóstico (tuberculosis pulmonar, neumonía comunitaria, candidiasis, etc.); tiempo de diagnóstico, que indica los meses que pasan desde el comienzo del tratamiento hasta el diagnóstico de la infección; desenlace, que recoge de manera cualitativa la evolución de la infección (1= resolución de la infección, 2= seguimiento, 3= muerte); tratamiento de la infección, que indica el tratamiento recibido (1=oral, 2= intravenoso, 3= intratecal, 4= intraóseo); tipo de tratamiento, que indica el grupo al cual pertenece el fármaco recibido para tratar la infección (1 = antibiótico, 2= antiviral, 3 = antifúngico); duración del tratamiento de la infección en días; tipo de estancia, que se categorizó de la siguiente manera (1=ambulatorio, 2= ingreso en planta, 3= ingreso en UCI) y gravedad de la infección que se categorizó en función de los criterios de gravedad que utilizaron otros

estudios [13] y de la Sociedad Española de Reumatología (1= leve, 2= grave). Éstos fueron la necesidad de hospitalización o la instauración de antibióticos intravenosos o muerte.

Variables sociodemográficas y médicas

Se analizaron variables sociodemográficas y de antecedentes médicos (**panel 2**): edad, sexo, tabaquismo, alcohol, drogas, centro de tratamiento, diabetes, dislipemia, hipertensión, índice de masa corporal (IMC), enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad renal crónica y enfermedad respiratoria crónica, toma de corticoides/ fármacos modificadores de enfermedad (FAME) y duración del tratamiento con corticoides/ FAME.

Análisis estadístico

Aplicamos el test de Kolmogórov-Smirnov para comprobar la normalidad de las variables. Se realizó un análisis estadístico descriptivo comparando el grupo de pacientes que tuvieron infección y los que no, en función de variables médicas, sociodemográficas y de tratamiento administrado. Para analizar estas diferencias utilizamos, por un lado, el análisis de la varianza para las variables continuas mediante el test T-student y, por otro, pruebas de Chi-cuadrado para las variables categóricas. En un segundo análisis, nos centramos en el grupo de pacientes con infección realizando un análisis descriptivo-univariante con valores de media, desviación estándar (DE) y proporciones. Para medir la asociación entre infección y salud se llevó a cabo un análisis de regresión logística simple y multivariante. En los modelos simples, la variable dependiente fue infección, y se comprobó su asociación con la toma de corticoides/ FAME, tratamiento biológico, efecto del fármaco, cribado y profilaxis. Las variables que fueron significativas en los modelos simples se incluyeron en los multivariantes y se ajustó por duración del tratamiento biológico, grupo de enfermedades, efecto del fármaco, edad, sexo, IMC, tabaquismo, diabetes, dislipemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria e enfermedad renal. Analizamos las distintas interacciones en todos los modelos para comprobar la modificación de efecto con el test de Likelihood. Además,

se realizó un análisis de tendencia con las variables sin categorizar para medir el efecto dosis-respuesta con la prueba χ^2 .

Las bases de datos se han creado utilizando Microsoft office Excel, versión 2020, y el análisis estadístico se realizó con el software SPSS, versión 25. Las pruebas estadísticas aplicadas fueron bilaterales y la significación se estableció en 0,05.

3. Resultados

De los 724 pacientes recogidos, se analizaron 658 (90,88%) que cumplían los criterios de inclusión/exclusión. 406 (61,7%) son mujeres y 252 (38,3%) hombres, la media de edad de los pacientes es 56,8 años (13,6), la duración media del tratamiento biológico fue de 19,21 meses (19), mientras que la del tratamiento con corticoides/ FAME fue de 27,6 meses (21,7). 213 (32,4%) pacientes tuvieron una infección, mientras que 445 (67,6%) no tuvieron ninguna. El número medio de infecciones fue de 1,6 (0,6) con un valor mínimo de uno y máximo de cuatro.

Analizando las diferencias entre los pacientes con infección versus no infección, en **la tabla 1 y 2** observamos como las diferencias de medias y proporciones fueron significativas para las siguientes variables: tabaquismo, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, duración del tratamiento, tiempo de toma corticoides/ FAME, toma de corticoides/ FAME, tratamiento biológico, efecto del fármaco, cribado y profilaxis.

En lo que refiere al grupo de pacientes con infección; en **la tabla 3** contemplamos que la media de edad es de 58,20 años (13,61), el IMC medio es de 27,47 (14,70), la duración media del tratamiento biológico fue de 32 meses (23,52), el número de infecciones media es de 1,6 (0,60), el tiempo medio de diagnóstico tras comenzar la toma del tratamiento biológico es de 12,18 meses (4,52) y la duración media del tratamiento de la infección fue de 9,52 días (2,89).

204 (95,80%) pacientes recibieron profilaxis para la gripe, siendo de 193 (91,62%) el número para neumococo, 53 (24,90%) para hepatitis, 117 (54,90%) para *Haemophilus spp* y 23 (10,80%) para la tuberculosis latente. El número de infecciones en el aparato respiratorio fue de 104 (48,80%), mientras que para en el aparato genital, piel, aparato nervioso, locomotor e infección sistémica fue de 58 (27,29%), 48 (22,50%), 1 (0,47%), 1 (0,47%) y 1 (0,47%), respectivamente.

Los diagnósticos sindrómicos fueron: infección respiratoria (n=107, 50,15%), infección de piel (n=46, 21,69%), infección urinaria (n= 31, 14,55%), infección prostática (n=13, 6,10%), infección vaginal (n=14, 6,57%), infección ósea (n= 1, 0,47%) e infección del sistema nervioso central (n=1, 0,47%). En la **figura 1** y **tabla 3**, podemos observar que los diagnósticos finales más frecuentes, se distribuyen de forma que 37 (17,37%) pacientes tuvieron una faringitis, 31 (14,55%) una neumonía, 30 (14,08%) una celulitis y 22 (10,32%) una bronquitis. A 175 (82,20%) pacientes se les diagnosticó de manera clínica, mientras que *Staphylococcus aureus* se aisló en 16 (7,50%) pacientes, *Escherichia coli* en 15 (7,02%), *Candida spp* en 6 (2,32 %) y *Mycobacterium tuberculosis* en 1 (0,47%).

Sólo un paciente requirió seguimiento durante varios meses, mientras que el resto de infecciones se resolvieron de manera satisfactoria. El tipo de tratamiento más usado para tratar la infección fueron los antibióticos (n= 185, 86.86%), seguidos de antivirales (n=14, 6,62%) y antifúngicos (n=6, 2,82%). Sólo 8 (3.20%) pacientes no requirieron tratamiento. El modo de administración de los fármacos fue, mayoritariamente, oral (n=147, 69,01%), seguido de intravenoso (n=61, 28,64%) y tópico (n=5= 2,35%). A 190 (89.20%) pacientes se les atendió de manera ambulatoria, mientras que 12 (6,54%) requirieron un ingreso en planta y 11 (5,16%), en la unidad de cuidados intensivos. 163 (76,53%) pacientes tuvieron una infección leve, mientras que 50 (23,47%), una grave.

La toma de corticoides/ FAME, cribado y profilaxis se asoció de manera significativa con el evento de tener una infección; así, aquellos pacientes con infección tienen una OR de: toma de corticoides de 1,76 (1,35-2,87), toma de FAME de 5,05 (3,11-5,28), toma de ambos de 8,31 (6,12-10,32), cribado de 0,72 (0,15-0,83), profilaxis de 0,70 (0,11-0,83) (**Tabla 4**). Al ajustar por duración

del tratamiento biológico, grupo de enfermedades, efecto del fármaco, edad, sexo, IMC, tabaquismo, diabetes, dislipemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y enfermedad renal se mantuvieron los niveles de significación de modo que las OR ajustadas fueron: toma de corticoides de 1,09 (1,02-1,54), toma de FAME de 1,31 (1,05-1,87), toma de ambos de 4,32 (3,50-6,10), cribadodict de 0,80 (0,23-0,91), profilaxisdict de 0,85 (0,19-0,92).

La prueba de dosis-respuesta mostró que existe una tendencia creciente significativa del tiempo de la toma de corticoides/ FAME con la aparición de infección; con una OR de 1,05 (1,03-1,27), de modo que por un mes más de toma de corticoides/ FAME aumenta la probabilidad de tener una infección un 5%.

4. Discusión

Nuestros resultados muestran por una parte, que la mayoría de las infecciones han sido leves y que aquellas producidas por microorganismos oportunistas son raras. Y, por otra parte, que existe una asociación entre la aparición de infecciones en aquellos pacientes que toman algún tipo de tratamiento biológico por una enfermedad reumatológica/ sistémica y las estrategias de cribado y profilaxis aplicadas, la toma de corticoides/ FAME y el tiempo de toma de corticoides/ FAME. Además, esta asociación se ve influenciada por las características de base de los pacientes como el hábito tabáquico, la hipertensión, la diabetes, enfermedades crónicas (cardiovasculares y respiratorias) y la duración del tratamiento biológico. En concreto, se observa que aquellos pacientes que han tenido menor duración de toma de corticoides/ FAME, estrategias de profilaxis de cribado y profilaxis han tenido menos infecciones y, la mayoría, se han tratado de manera satisfactoria. Estos resultados sugieren que las estrategias de prevención y un control podrían contribuir a reducir de complicaciones infecciosas en estos pacientes.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. Los sesgos de recuerdo e información son inherentes a todos los estudios retrospectivos. El infrarregistro debido a la variabilidad de los pacientes o los

médicos a la hora de comunicar y/o registrar la información en las historias clínicas, especialmente en las infecciones menos graves, puede influir en los resultados finales; para minimizarlo, se han revisado otras bases de datos de manera paralela a Abucasis (Orion, anotaciones de enfermería, salud sexual, etc.). Analizar sólo la aparición de infección durante el tiempo de toma de los fármacos biológicos puede también afectar a los resultados. Para ello, hemos ampliado el tiempo 6 meses para poder detectar aquellas infecciones tardías. Los datos faltantes pueden perturbar los análisis; sin embargo, en nuestro caso utilizamos el método de análisis de datos completo, ya que la proporción de datos faltantes total es menor que 6 % [14]. A pesar de las limitaciones, observamos que la metodología utilizada nos permite abordar de una manera sencilla y con bajo coste los objetivos planteados en estudio planteados.

Nuestros hallazgos indican que cuando se emplean estrategias de prevención existe un número menor de infecciones en aquellos pacientes que están bajo tratamiento biológico; esto refuerza la conclusión de estudios anteriores de que la generalización de estas estrategias puede ser esencial para evitar la producción de infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos por la toma de fármacos biológicos [15–19].

Analizando la relación que existe entre la utilización de inmunosupresores tradicionales y la probabilidad de sufrir infecciones se observa, por una parte, que existe una asociación entre el evento infección y la toma de corticoides/ FAME, y es consistente con la de otros estudios [20–24]. Y, por otra, que en aquellos pacientes a los que se les haya administrado éstos antes de los fármacos biológicos, tienen mayor número de infecciones y que este riesgo se ve aumentado a medida que subimos de escalón terapéutico o si lo combinamos (corticoides- FAME- corticoides/FAME) [25–27].

Respecto al grupo de pacientes con infección, observamos que el tipo de profilaxis más usada es contra la gripe y el neumococo, la localización más frecuente de la infección es el aparato respiratorio. Además, el tratamiento más usado es el de los antibióticos orales y aproximadamente el 99 % de los

casos se han resuelto de manera satisfactoria; todo ello coincide con los resultados de otros estudios [13,23,26]. En la mayoría de las infecciones respiratorias no se ha realizado un análisis microbiológico debido su escasa efectividad y generalmente el diagnóstico se realizó en base a la clínica y al perfil epidemiológico estacional y poblacional [3]. La mayoría de los diagnósticos se realizan de manera clínica y las infecciones oportunistas son excepcionales, este resultado discrepa de los estudios publicados sobre este tema, debido a la no publicación de aquellos en los que no se cumple la hipótesis nula incurriendo en un sesgo de publicación [28].

A nivel global, el microorganismo más frecuentemente aislado es *S.aureus*; resultados que coinciden con los de otros estudios [18,26]. La duración media del tratamiento biológico fue de 32 meses (23,52) que en comparación con otros estudio se encuentra en el extremo alto [26,27,29], hecho que se podría explicar en parte debido a que España es un país donde existe un sistema sanitario de cobertura universal y un fácil acceso a los tratamientos biológicos. El tiempo medio que pasa hasta diagnosticar una infección desde que el paciente comienza con el tratamiento es de 12,8 meses (4,52). Resultado que difiere respecto a otros estudios. Por una parte, hay estudios que tienen un tiempo medio más largo, hecho que se podría explicar por las siguientes razones: los biológicos analizados son más antiguos, la gravedad de las enfermedades de base y el infrarregistro en las historia clínicas[25,27]. Y, por otra parte, otros obtienen tiempos medios cortos, explicado, posiblemente, por el uso de otras estrategias de profilaxis y cribado, por la mayor accesibilidad a los fármacos que puede favorecer su uso en casos menos graves y un mayores controles a los pacientes [10,26,29].

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio puede tener implicaciones para el manejo de las infecciones por la toma de fármacos biológicos. En primer lugar, la realización de estrategias de prevención de manera sistémica a todos los pacientes independientemente de la duración del tratamiento puede tener un impacto positivo en la disminución de las infecciones oportunistas, haciendo que éstas sean ínfimas [9]. En segundo lugar, es importante realizar un seguimiento continuado de estos pacientes, ya que la aparición de las infecciones sigue un patrón de aparición

aleatorio y pueden aparecer tanto al inicio, durante y al final del tratamiento [15]. No obstante, son necesarios más estudios que comparen las distintas estrategias de prevención y su impacto en el riesgo de tener infecciones.

5. Conclusiones

- La mayoría de las infecciones en los pacientes que están bajo tratamiento biológico son leves y las infecciones oportunistas son excepcionales.
- Existe una asociación entre la toma de fármacos biológicos y la aparición de infecciones en las que la profilaxis y cribado tienen un efecto protector independientemente de la duración del tratamiento biológico, IMC, grupo de enfermedades, efecto del fármaco, edad, sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y enfermedad renal.
- La toma de inmunosupresión tradicional antes de la toma de tratamiento biológico aumenta el riesgo de tener infección. Esta asociación tiene un carácter diferencial en base a la duración del tratamiento y el tipo de tratamiento (corticoides, FAME, corticoides-FAME).
- Analizando las diferencias entre los pacientes con infección versus no infección, se obtuvieron diferencias significativas para: tabaquismo, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, duración del tratamiento, tiempo de toma corticoides/ FAME, toma de corticoides/ FAME, tratamiento biológico, efecto del fármaco, cribado y profilaxis.
- Una tercera parte de los pacientes analizados han tenido algún tipo de infección, el grupo de fármacos biológicos más usado son los Anti-TNF seguidos de los Anti-L6 y el grupo de enfermedades reumatológicas más frecuente ha sido las espondiloartropatías seguido de artritis reumatoide.
- La mayoría de los pacientes con infección recibieron algún tipo de profilaxis y se les hizo algún tipo de cribado. Buena parte de las infecciones se produjeron en el aparato respiratorio

(faringitis y neumonías) y se consideraron de gravedad leve. El tratamiento más usado son los antibióticos vía oral y sólo un paciente requirió seguimiento de varios meses.

- Casi todos los diagnósticos se hicieron de manera clínica, mientras que *S.aureus* y *E.coli* se aislaron en casi una décima parte de los pacientes con infección.

6. Conflicto de intereses y Financiación

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

7. Bibliografía

1. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jun 17;33(3):e00035-19.
2. Carballido JM, Regairaz C, Rauld C, Raad L, Picard D, Kammüller M. The Emerging Jamboree of Transformative Therapies for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:472.
3. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, Smolen JS, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. 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 [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Jun;24 Suppl 2:S21–40.
4. Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, Litzow MR, Hogan WJ, Wolf R, Alkhateeb H, Kansagra A, Damlaj M, Patnaik MM. Safety and Efficacy of Infliximab Therapy in the Setting of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2017 Sep;23(9):1478–84.
5. Snast I, Bercovici E, Solomon-Cohen E, Avni T, Shitenberg D, Hodak E, Pavlovsky L. Active Tuberculosis in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapy: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Aug;20(4):483–91.
6. Widmann G, Nguyen VA, Plaickner J, Jaschke W. [Adverse effects of immunotherapy: Clinical aspects, radiological and nuclear medicine results]. *Radiol.* 2017 Oct;57(10):840–9.
7. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a

network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

8. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016 Oct;14(10):1385-1397.

9. Atzeni F, Batticciotto A, Masala IF, Talotta R, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Infections and Biological Therapy in Patients with Rheumatic Diseases. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2016 Apr;18(3-4):164-7.

10. Rood JW, Du Toit R. A retrospective review of the adverse effects of biological therapy and reasons for its discontinuation in a resource-limited setting. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd*. 2020 Nov 27;110(12):1231-7.

11. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017 Mar 1;35(9):1216-26.

12. Fucà G, de Braud F, Di Nicola M. Immunotherapy-based combinations: an update. *Curr Opin Oncol*. 2018 Sep;30(5):345-51.

13. Strand V, Ahadiéh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, Checchio T, Tensfeldt TG, Hoffman E, Riese R, Boy M, Gómez-Reino JJ. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 15;17:362.

14. Bennett DA. How can I deal with missing data in my study? *Aust N Z J Public Health*. 2001;25(5):464-9.

15. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, Salzberger B. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Jun;24 Suppl 2:S71-82.

16. Wang X, Zhou F, Zhao J, Zhou R, Huang M, Li J, Wang W, Xu S, Xia B. Elevated risk of opportunistic viral infection in patients with Crohn's disease during biological therapies: a meta analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;69(11):1891-9.

17. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Jun;58(12):1649-57.

18. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, Sarsour K, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr;78(4):456–64.
19. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med*. 2019 Dec;40(4):721–39.
20. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitis GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DPM, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17–28.
21. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le-Loët X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2010 May;77(3):246–51.
22. Chiu Y-M, Chen D-Y. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Feb;16(2):207–28.
23. Gupta P, Tripathy KP, Padhan P, Behera PK. Spectrum of infections occurring in patients with inflammatory arthritis on biological versus conventional Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs. *J Assoc Physicians India*. 2020 Jan;68(1):71.
24. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, Baldwin K, Bannuru RR, Belani KK, Bowie WR, Branda JA, Clifford DB, DiMario FJ, Halperin JJ, Krause PJ, Lavergne V, Liang MH, Meissner HC, Nigrovic LE, Nocton JJJ, Osani MC, Pruitt AA, Rips J, Rosenfeld LE, Savoy ML, Sood SK, Steere AC, Strle F, Sundel R, Tsao J, Vaysbrot EE, Wormser GP, Zemel LS. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology, and American College of Rheumatology: 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Neurology*. 2021 Feb 9;96(6):262–73.
25. Young B, Tambyah PA. Infectious disease trends among immunocompromised hosts. *Singapore Med J*. 2012 Apr;53(4):223–9; quiz 230.
26. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 10;3:CD012591.
27. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, Ghogomu ET,

Coyle D, Clifford T, Tugwell P, Wells GA. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jul 18;386(9990):258–65.

28. Marks-Anglin A, Chen Y. A historical review of publication bias. *Res Synth Methods*. 2020 Nov;11(6):725–42.

29. Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7;20(29):9675–90.



8.Tablas y figuras

Tabla 1: características generales de los pacientes con infección versus no infección

	Infección n= 213	No infección n= 445	P*
Edad	media (DE) 58,52 (13,6)	media (DE) 56,08 (13,54)	0,841
IMC	media (DE) 27,47 (4,65)	media (DE) 28,47 (5,90)	0,202
Sexo	n (%)	n (%)	
Hombres	81 (38,10)	171 (38,43)	0,234
Mujeres	132 (61,90)	274 (61,57)	
Tabaquismo	n (%)	n (%)	
Sí	43 (20,18)	103 (23,14)	0,02
No	20 (9,38)	28 (6,29)	
No consta	150 (70,44)	314 (70,57)	
Alcohol	n (%)	n (%)	
Sí	31 (14,55)	93 (20,89)	0,086
No	17 (7,98)	24 (5,39)	
No consta	165 (77,47)	328 (73,72)	
Drogas	n (%)	n (%)	
Sí	0 (0,00)	5 (1,12)	0,284
No	4 (1,88)	5 (1,12)	
No consta	210 (98,12)	435 (97,76)	
Dislipemia	n (%)	n (%)	
Sí	129 (60,56)	242 (54,38)	0,294
No	84 (39,44)	203 (45,62)	
Diabetes	n (%)	n (%)	
Sí	89 (41,79)	139 (31,23)	0,021
No	124 (58,21)	306 (68,77)	
Hipertensión	n (%)	n (%)	
Sí	113 (53,05)	195 (43,59)	0,034
No	100 (46,95)	250 (56,41)	
Enfermedad cardiovascular	n (%)	n (%)	
Sí	113 (53,05)	180 (40,45)	0,03
No	100 (46,95)	265 (59,55)	
Enfermedad renal	n (%)	n (%)	
Sí	21 (9,86)	54 (12,13)	0,385
No	192 (90,14)	390 (87,87)	
Enfermedad Respiratoria	n (%)	n (%)	
Sí	64 (30,04)	130 (29,21)	0,024
No	149 (69,96)	315 (70,79)	

*p-valor correspondiente al test de chi-cuadrado y T-student

Tabla 2: características de la enfermedad sistémica/reumatológica de los pacientes con infección versus no infección

	Infección n= 213	No infección n= 445	P*
Duración del tratamiento	media (DE) 32,00 (23,52)	media (DE) 13,08 (12,57)	< 0,001
Tiempo de toma corticoides/FAME	media (DE) 36,35 (20,92)	media (DE) 23,27 (20,79)	0,01
Toma corticoides/FAME	n (%)	n (%)	0,003
Corticoides	10 (4,69)	18 (4,04)	
FAME	24 (11,27)	21 (4,72)	
Ambos	178 (83,57)	389 (87,4)	
Ninguno	1 (0,47)	17 (3,82)	
Grupo de enfermedades	n (%)	n (%)	0,342
Artritis reumatoide	97 (45,54)	202 (45,39)	
Espondiloartropatías	113 (53,05)	234 (52,58)	
Artrosis	0 (0,00)	3 (0,67)	
Vasculitis	1 (0,47)	4 (0,89)	
Otras enfermedades	2 (0,94)	2 (0,47)	
Tratamiento biológico	n (%)	n (%)	0,024
Adalimumab	60 (28,17)	141 (32,13)	
Etanercept	47 (22,07)	97 (21,80)	
Golimumab	43 (20,18)	64 (14,38)	
Certolizumab	24 (11,27)	58 (13,03)	
Tocilizumab	16 (7,51)	45 (10,13)	
Abatacept	13 (6,10)	7 (1,57)	
Secukinumab	5 (2,35)	21 (4,72)	
Anakinra	2 (0,94)	7 (1,57)	
Sarilumab	2 (0,94)	2 (0,45)	
Ixekizumab	1 (0,47)	1 (0,22)	
Cribadict	n (%)	n (%)	0,04
Sí	207 (97,18)	435 (97,75)	
No	6 (2,82)	10 (2,25)	
Profilaxisdict	n (%)	n (%)	0,017
Sí	206 (96,71)	413 (92,80)	
No	7 (3,29)	32 (7,29)	
Efecto del fármaco	n (%)	n (%)	0,01
Anti-TNF	180 (84,46)	361 (81,13)	
Anti-L6	16 (7,51)	44 (9,89)	
Anti-L7	7 (3,29)	3 (0,67)	
Anti-L17	6 (2,82)	23 (5,17)	
Anti-L1	2 (0,96)	6 (1,35)	
Anti-L12/23	2 (0,96)	8 (1,79)	

*p-valor correspondiente al test de chi-cuadrado y T-student

Tabla 3: características del tipo de las infecciones

Profilaxis gripe*	204 (95,80)	Edad	58,20 (13,61)
Profilaxis Neumococo*	193 (90,61)	IMC	27,47 (4,70)
Profilaxis Hepatitis*	53 (24,89)	Duración del tratamiento biológico	32 (23,52)
Profilaxis tuberculosis latente*	23 (10,80)	Número totales de infecciones	1,6 (0,60)
Profilaxis Haemophilus*	117 (54,90)	Tiempo de diagnóstico	12,18 (4,52)
Localización de la infección		Duración del tratamiento de la infección	9,52 (2,89)
Aparato respiratorio	104 (48,80)	Microbiología de la infección	
Aparato genital	58 (27,29)	No realizado	175 (82,20)
Piel	48 (22,50)	S. Aureus	16 (7,50)
Aparato nervioso	1 (0,47)	E. coli	15 (7,02)
Aparato locomotor	1 (0,47)	Cándida	6 (2,81)
Sistémica	1 (0,47)	TBC	1 (0,47)
Diagnóstico sindrómico		Desenlace	
Infección respiratoria	107 (50,15)	Resolución de la infección	212 (99,53)
Infección de piel	46 (21,69)	Seguimiento	1 (0,47)
Infección urinaria	31(14,55)	Muerte	0 (0,00)
Infección vaginal	14 (6,57)	Tratamiento de la infección	
Infección prostática	13 (6,10)	Oral	147 (69,01)
Infección ósea	1 (0,47)	Intravenoso	61 (28,64)
Infección del sistema nervioso	1 (0,47)	Tópico	5 (2,35)
Diagnóstico médico final		Tipo de tratamiento	
Faringitis	37 (17,37)	Antibióticos	185 (86,86)
Neumonía	31 (14,55)	Antivirales	14 (6,62)
Celulitis	30 (14,08)	Antifúngicos	6 (2,82)
Bronquitis	22 (10,32)	Sin tratamiento	8 (3,70)
Cistitis	17 (7,98)	Tipo de estancia	
Pielonefritis	13 (6,10)	Ambulatoria	190 (89,20)
Bacteriuria asintomática	13 (6,16)	Ingreso hospital	12 (5,64)
Herpes Zoster	12 (5,63)	UCI	11 (5,16)
Vaginitis	10 (4,70)	Gravedad de la infección	
Otitis	8 (3,75)	Leve	163 (76,53)
Sinusitis	5 (2,34)	Grave	50 (23,47)
Candidiasis	4 (1,88)		
Abceso	3 (1,46)		
Amigdalitis	2 (0,90)		
Impétigo candidiasico	2 (0,90)		
Bacteriemia	1 (0,47)		
Prostatitis	1 (0,47)		
Meningitis	1 (0,47)		
Osteomielitis	1 (0,47)		

Las variables categóricas se muestran el número de pacientes (porcentaje) mientras que en las variables continuas se muestra la media (desviación estándar). Todas las profilaxis son vacunas, excepto la profilaxis para la tuberculosis latente.

Tabla 4: Asociación entre infección y toma de corticoides/FAME, cribado, profilaxis y grupo de enfermedad

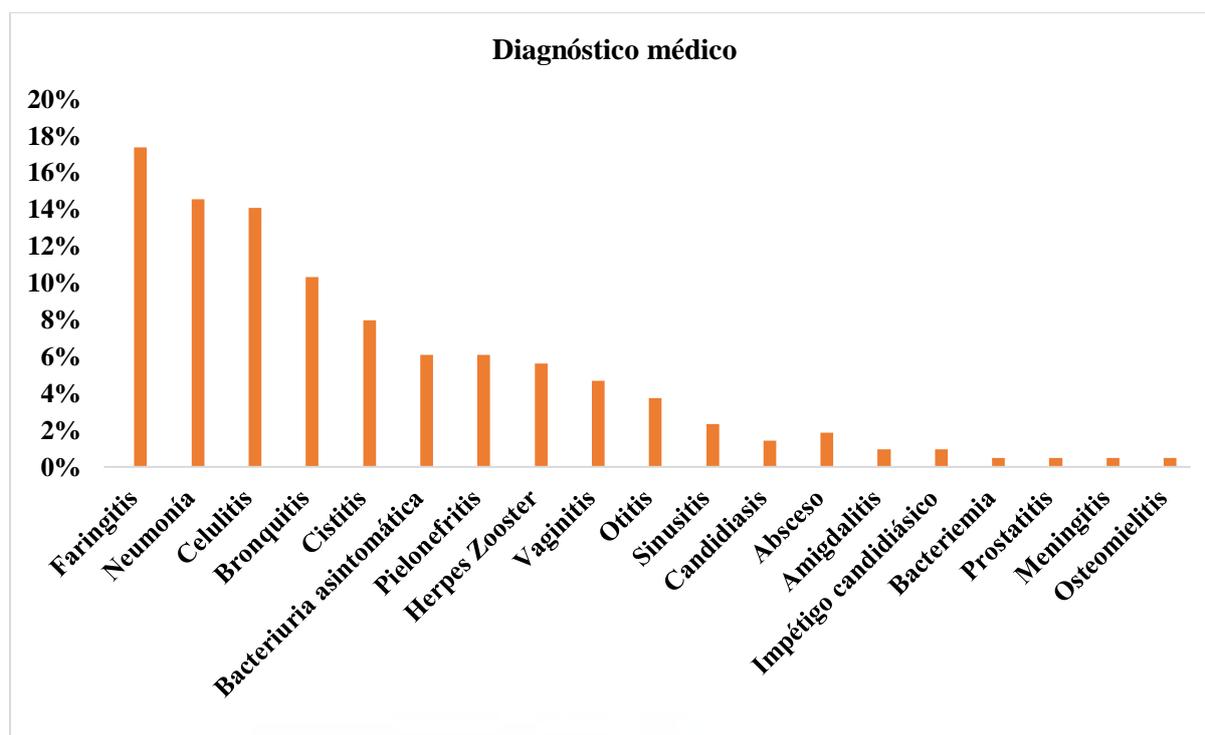
	OR (IC 95%)	Infección OR **(IC 95%)	χ^2 *
Toma de corticoides/FAME			
Ninguno	1,00	1,00	(P<0,001)
Corticoides	1,76 (1,35-2,87)	1,09 (1,02-1,54)	
FAME	5,05 (3,11-5,98)	1,31 (1,05-1,87)	
Ambos	8,31 (6,12-10,32)	4,32 (3,50-6,10)	
Dosis-Respuesta***		1,05 (1,03-1,27)	
Cribadodict			
No	1,00	1,00	(P=0,02)
Sí	0,72 (0,15-0,83)	0,80 (0,23-0,91)	
Profilaxisdict			
No	1,00	1,00	(P<0,001)
Sí	0,70 (0,11-0,83)	0,85 (0,19-0,92)	

* P-valor correspondiente a la prueba de tendencia ji cuadrado.

**OR modelo multivariante ajustado por duración del tratamiento biológico, grupo de enfermedades, efecto del fármaco, edad, sexo, IMC, tabaquismo, diabetes, dislipemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y enfermedad renal.

*** OR del test-dosis respuesta se estimó con la variable sin categorizar añadiéndola al modelo multivariante con todas las demás variable.

Figura 1: Diagnósticos médicos de las infecciones



Panel 1: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes con edad comprendida entre 18 y 80 años.	Tener algún tipo de inmunodeficiencia de otra causa congénita y adquirida. De entre las congénitas encontramos: inmunodeficiencia humoral, inmunodeficiencia celular, deficiencias de factores de complemento, neutropenia, alteración de fagocitosis y esplenectomía. Y, de entre las adquiridas destacamos: neoplasias, radioterapia, VIH, consumo de alcohol, malnutrición, diabetes mellitus (DM), deficiencia de enzimas, enteropatías perdedoras de proteínas y enfermedades renales.
Estar sometido a una terapia biológica debido a alguna enfermedad sistémica/ reumatológica.	Tomar fármacos que puedan alterar el sistema inmune.
Sufrir algún tipo de infección según la codificación CIE 10 (grupos A00-B99 y J00-J22) que no se explique por otro motivo que no sea el de estar sometido a una terapia biológica.	Tener una infección que se explica por algún tipo de exposición a un agente biológico.
	Tener más de 80 años.
	Tener menos de 18 años.

Panel 2: Definición de las variables de estudio

Variables sociodemográficas y médicas	
Variable	Significado
Sexo	variable dicotómica (1= mujer y 2= hombre).
Edad	variable continua (número de años).
Centro de tratamiento	Variable categórica con el nombre del hospital donde se trata. (Elche, Alicante, Vinalopó, La Fe).
Tabaquismo	variable cualitativa recogida en base al diagnóstico de “abuso de tabaco” que aparece en Abucasis (1= sí, 2 =no y 3 = no consta).
Alcohol	variable cualitativa recogida en base al diagnóstico de “abuso de alcohol” que aparece en Abucasis (1= sí, 2 =no y 3 = no consta).
Drogas	variable cualitativa recogida en base al diagnóstico de “abuso de drogas” que aparece en Abucasis (1= sí, 2 =no y 3 = no consta).
Diabetes	variable cualitativa (1= sí, 2 =no y 3 = no consta), se considera al paciente que tiene diabetes aquel que está bajo tratamiento.
Dislipemia	variable cualitativa (1= sí, 2 =no y 3 = no consta), se considera al paciente que tiene dislipemia aquel que está bajo tratamiento.
Índice de masa corporal	Variable continua
Índice de masa corporal 2	variables cualitativa que se categorizará en función del imc (peso insuficiente < 18.5, normopeso [18.5-24.9], sobrepeso grado I [25-26.9], sobrepeso grado II [27-29.9], obesidad tipo I [30-34.9], obesidad tipo II [35-39.9], obesidad mórbida > 40).
Enfermedad cardiovascular crónica	variable cualitativa (1= sí, 2 =no y 3 = no consta). Se define como aquellos pacientes con cualquier enfermedad cardiovascular de tres o más meses de duración y que estén bajo tratamiento de cualquier tipo.
Enfermedad respiratoria crónica	Variable cualitativa (1= sí, 2 =no y 3 = no consta). Se define como aquellos pacientes con cualquier enfermedad respiratoria de tres meses o más que estén bajo tratamiento de cualquier tipo.

Enfermedad renal crónica	variable cualitativa (1= sí, 2 =no y 3 = no consta). Se define aquellos pacientes con enfermedad renal que llevan más 3 meses y están bajo tratamiento de cualquier tipo.
Toma de corticoides/FAME	Variable cualitativa que se tipificará en función de si nuestro paciente tomó corticoides/FAME para tratar la enfermedad de base antes de recibir el tratamiento biológico. (1= corticoides, 2= FAME, 3= ambos, 4= ninguno)
Tiempo de toma de corticoides/FAME	Variable continua que define cuanto tiempo ha estado nuestro paciente tomando corticoides/FAME desde el diagnóstico de la enfermedad base hasta el comienzo con el tratamiento biológico (meses).

9. Anexos

9.1 Informe comité de ética

9.2 Aprobación Aemps

9.3 Código de Investigación Responsable



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Código de protocolo del promotor: NSB-ADA-2020-01//COMINFBIO

Título: “Complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedades sistémicas y reumáticas tratados con terapia biológica: estudio retrospectivo de 10 años”

Promotor: Dr. Nabil Slaoui Berezak

Investigadora Principal: Dr. Félix Gutiérrez Rodero

Versión y fecha Protocolo: Versión 1 01 Septiembre 2020

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del **Hospital General Universitario de Elche** en su reunión del 28 de Octubre de 2020 (Acta 9_2020), tras la evaluación realizada de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.
2. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de Abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), y Consejo de 27 de abril de 2016, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
3. Que el estudio está justificado y tiene calidad metodológica adecuada.

*Tras ser evaluada la documentación relativa al estudio de referencia, **Informe Favorable** aprobando la exención del Consentimiento informado solicitado, ya que está justificado ética y metodológicamente.*

Lo que firmo en Elche a 5 de Octubre de 2020



Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray
Secretaría CEIm HGU de Elche

Anexo I

Composición actual del CEIm del Hospital General Universitario de Elche:

Presidente

Dr. Andrés Navarro Ruiz – S. Farmacia

Vicepresidenta

Dra. María del Mar Masiá Canuto- S. Medicina Interna (UEI)

Jefatura técnica

Dña. Leticia Soriano Irigaray – S. Farmacia

Vocales

Facultativos Especialistas

Dr. Félix Gutiérrez Rodero- S. Medicina Interna (UEI)

Dr. Álvaro Rodríguez Lescure – S. Oncología médica

Dra. Rosa Martín Gomis – S. Farmacia

Dra. Vázquez Gomis- S. Pediatría

D^a. Eva de Miguel Balsa – S. Medicina Intensiva

Farmacología

Dr. Pedro Zapater Hernández

Enfermería

Dña. Carmen Rufete Cabrera

Bioestadística

D. José Vicente Segura Heras - Profesor titular Bioestadística

Miembros independientes del Centro

D. Alberto Martín Hidalgo - Miembro independiente del Centro

D. Fernando Vargas Torcal - Miembro independiente del Centro

Miembro Lego

D^a. Manuela Ángeles Peral Guilabert - Miembro ajeno a la profesión sanitaria y al Centro

D. Antonio Luis Ruiz Martínez - Miembro ajeno a la profesión sanitaria y al Centro

Ldo. Derecho

D. Francisco Reyes Sansano Medina - Licenciado en Derecho

El investigador principal (Dr. Félix Gutiérrez Rodero) y la investigadora colaboradora de dicho estudio (Dra. Mar Masiá Canuto), ambos miembros del CEIm del Hospital General Universitario no participaron en el momento de la deliberación. Para que conste donde proceda.



MINISTERIO
DE SANIDAD

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. GABRIEL ESTAÑ CEREZO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **14 de septiembre de 2020**, por **D. GABRIEL ESTAÑ CEREZO**, para la clasificación del estudio titulado **“COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y REUMÁTICAS TRATADOS CON TERAPIA BIOLÓGICA: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 10 AÑOS”**, con código **NSB-ADA-2020-01** y cuyo promotor es **Nabil Slaoui Berezak**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.





MINISTERIO
DE SANIDAD

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 16 de septiembre de 2020

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.





INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 18 de septiembre del 2021

Nombre del tutor/a	Félix Gutiérrez Rodero/ María Del Mar Masiá Canuto
Nombre del alumno/a	Nabil Slaoui Berezak
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedades sistémicas y reumáticas tratados con terapia biológica: estudio retrospectivo de 10 años.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210917120505
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.FGRMDMMC.NSB.210917
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedades sistémicas y reumáticas tratados con terapia biológica: estudio retrospectivo de 10 años**, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

