



Investigación original

Artritis reumatoide: manifestaciones extraarticulares y comorbilidades

Carolina Díaz Cuña^{a,*}, Sandra Consani^a, Sofía Rostan^a, Lucía Fernández^a,
Emilia Moreira^b y Raimon Sanmartí^c

^a Clínica Médica, Hospital Maciel, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^b Clínica Quirúrgica, Hospital Maciel, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^c Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2020

Aceptado el 24 de marzo de 2021

On-line el 16 de julio de 2021

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Comorbilidad

Infecciones

Cardiovascular

Neoplasias

R E S U M E N

Introducción: La artritis reumatoide (AR) se asocia con manifestaciones extraarticulares (MEx) y comorbilidades tales como infecciones, eventos cardiovasculares y neoplasias, las cuales se han relacionado con una mayor morbimortalidad.

Metodología: Estudio analítico, observacional, retrospectivo, 2012-2019. Se estudiaron las MEx y las comorbilidades en pacientes con AR establecida, asistidos en servicio de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) del Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

Resultados: Ochenta y tres casos, media de edad $59,1 \pm 11$ años, 87% sexo femenino; 30% de AR solapadas; 84% de los casos con FR positivo; 73% con anti-CCP positivo; 10,8% de AR seronegativas. Manifestaciones extraarticulares: 38%; la EPI fue la más frecuente. Una mayor proporción de los que desarrollaron MEx presentaron FR y anti-CCP positivo. Infecciones: se observaron en el 55,4%; 41,3% graves; 95,7% infecciones no oportunistas. Las más frecuentes fueron las urinarias y las respiratorias. El microorganismo causal más habitual fue *Escherichia coli*. Se observaron 6 pacientes con infecciones oportunistas (tuberculosis pulmonar y herpes zoster). El uso de corticoides fue factor de riesgo para las infecciones (OR: 3,974; IC95%: 1,39-11,36; $p=0,008$). La SFZ actuó como factor protector (OR: 0,313; IC95%: 0,104-0,943; $p=0,033$). Eventos cardiovasculares: se evidenciaron en seis pacientes, el 50% presentaban una alta actividad. No se halló aumento del riesgo con los fármacos recibidos. Neoplasias: se hallaron 5 casos, no hubo asociación significativa entre el riesgo de neoplasia y los fármacos utilizados.

Conclusiones: Las MEx y las comorbilidades son frecuentes en pacientes con AR, lo cual conlleva una gran morbilidad. El riesgo de infecciones es multifactorial, y en ello influyen los glucocorticoides y la actividad de la enfermedad. Es importante su sospecha para realizar una búsqueda y un tratamiento oportunos.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: caroldiazcu@gmail.com (C. Díaz Cuña).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.03.015>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Rheumatoid arthritis: Extra articular manifestations and comorbidities**A B S T R A C T****Keywords:**

Rheumatoid arthritis
Comorbidity
Infections
Cardiovascular
Neoplasms

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) can present extra-articular manifestations (ExM) and comorbidities such as infections, cardiovascular events, and malignancies, which have been associated with increased morbidity and mortality.

Methodology: Analytical, observational, retrospective, 2012-2019. Extra-articular manifestations and comorbidities were studied in patients with established RA, attended in the EAS service of Maciel Hospital, in Montevideo, Uruguay.

Results: 83 cases, mean age 59.1 ± 11 , 87% female sex. RA overlapping 30%, 84% of cases with positive RF, 73% with positive anti-CCP, seronegative RA 10.8%. Extra-articular manifestations: 38%, ILD was the most frequent. A higher proportion of those who developed extra-articular manifestations had RF and positive anti-CCP. Infections: observed in 55.4%, 41.3% serious, 95.7% were non-opportunistic infections. The most frequent were urinary and respiratory. The most common causal microorganism was *Escherichia coli*. Six patients with opportunistic infections were observed (pulmonary tuberculosis and herpes zoster). The use of corticosteroids was a risk factor for infections (OR: 3.974; 95% CI: 1.39-11.36; $P = .008$). SFZ was a protective factor (OR: .313; 95% CI: 0.104-.943; $P = .033$). Cardiovascular events: evidenced in 6 patients, 50% had high activity. No increased risk was found with the drugs received. Neoplasms: 5 cases were found, there was no significant association between the risk of malignancy and the drugs used.

Conclusions: Extra-articular manifestations and comorbidities are frequent in RA patients, adding great morbidity. The risk of infections is multifactorial, influencing glucocorticoids and disease activity. Suspicion is important to carry out a search and timely treatment.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que compromete sobre todo las articulaciones, pero puede presentar múltiples manifestaciones extraarticulares (MEx) con distinta severidad. Se ha evidenciado que la severidad de las MEx está en relación directa con el tiempo de evolución y con la actividad de la enfermedad^{1,2}. En las distintas cohortes existe una amplia variabilidad en su frecuencia, oscilando entre el 18 y el 41%³⁻⁵. La importancia de reconocer las MEx en el marco de la práctica clínica se vincula al aumento de la morbimortalidad en esta población. En un estudio de cohorte prospectiva realizado en Estados Unidos, con un seguimiento de 40 años, se evidenció que los pacientes con AR tienen mayor mortalidad que la población general, y se encontró como fuerte predictor de mortalidad la presencia de MEx, con un HR de 4,4⁶. Otros estudios han demostrado una disminución en la sobrevida asociada a una mayor frecuencia de infecciones y enfermedad cardiovascular (CV) en pacientes con MEx⁷.

Por otro lado, el riesgo de tener MEx se relaciona con: actividad de la enfermedad, hábito de fumar, sobre todo en pacientes con vasculitis, positividad y títulos de factor reumatoide (FR) y anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP), como también factores genéticos (alelo HLA-DRB1). El alelo HLA-DRB1 se asocia con el síndrome de Felty y las vasculitis; sin embargo, sería un factor protector en enfermedad pulmonar intersticial (EPI)⁸⁻¹¹.

El rol de los biológicos, en particular los anti-TNF, en el riesgo de ocurrencia de MEx es controvertido. Desafortunadamente, algunos estudios muestran un mayor riesgo de desarrollo de vasculitis y EPI¹¹⁻¹³.

Las infecciones en la AR (oportunistas y no oportunistas) son más frecuentes que en la población general; el riesgo es 2 veces mayor en el caso de las infecciones no oportunistas. Los factores que incrementan el riesgo de infección severa son: edad avanzada, MEx, comorbilidades (EPOC, EPI, enfermedad renal crónica [ERC]), actividad de la enfermedad y fármacos inmunosupresores (glucocorticoides, fármacos modificadores de la enfermedad [FAME] sintéticos y FAME biológicos)^{1,14}. Las infecciones difieren en el grado de severidad, y las formas leves son las más observadas. Los sitios afectados con mayor frecuencia son el respiratorio, el urinario, así como la piel y los tejidos blandos^{1,14}.

En los distintos registros internacionales se ha documentado un mayor riesgo de infecciones con el uso de glucocorticoides, incluso a dosis bajas, y el riesgo se incrementa al doble si se utilizan a altas dosis. Uno de los beneficios del uso de FAME sintéticos o biológicos es el mitigar los riesgos asociados a los glucocorticoides^{14,15}.

Con respecto al uso de terapias biológicas, el registro de datos británico (BSRBR) refiere un riesgo de infecciones que se multiplica por 4, sobre todo en los primeros 3 a 6 meses de su uso¹⁴. Dentro de las infecciones oportunistas, la tuberculosis es la más asociada. El registro de datos de base alemán muestra que el riesgo de incidencia de infecciones

con FAME biológicos es mayor que con FAME no biológicos. A su vez, deja claramente de manifiesto que el aumento del riesgo de infecciones crece de manera directamente proporcional al aumento de dosis de glucocorticoides en ambos grupos¹⁶.

En lo que concierne a eventos cardiovasculares (ECV), los pacientes con AR presentan un 50% más de riesgo que la población general. Esto se explica por un aumento de los factores de riesgo CV clásicos, la actividad de la enfermedad y la inflamación crónica. Así, tener una AR determina un riesgo aterogénico aumentado similar a la diabetes mellitus (DM)^{1,17}. Se ha demostrado que los índices de riesgo vascular aplicados a la población general subestiman el riesgo CV para AR. Esto ha motivado a la comunidad científica a crear riesgos adaptados a esta población. Las últimas recomendaciones Eular refieren que se debe multiplicar el riesgo cardiovascular tradicional $\times 1,5$ o utilizar el score QRISK2¹⁷.

Un metaanálisis¹⁸ publicado en el 2011, que incluye 66.000 pacientes, muestra al metotrexato (MTX) como factor protector para ECV, con una reducción del riesgo del 21% en los casos tratados con este fármaco. Esto se ha atribuido a la disminución del estado inflamatorio crónico vinculado con la enfermedad. Datos muy similares fueron hallados con la hidroclicloroquina (HCQ). Los anti-TNF demostraron una disminución significativa de riesgo, sobre todo en pacientes respondedores a estas terapias. En contraste, los corticoides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incrementan el riesgo de ECV^{18,19}.

Por último, no podemos soslayar el riesgo de neoplasias asociadas a esta enfermedad. Las revisiones de la literatura muestran un riesgo incrementado que se relaciona con la mayor actividad y el tiempo de evolución de la enfermedad, como también con los tratamientos recibidos. Se ha observado que el riesgo de linfomas es mayor que en la población general, de modo tal que 2/3 de estos corresponden a linfoma difuso de células B. Asimismo, se ha evidenciado un leve incremento del riesgo de carcinoma broncopulmonar y menor riesgo de cáncer colorrectal (por consumo de AINE), de próstata, mama, ovario o endometrio. En cuanto al rol de las terapias biológicas en las neoplasias, muchos ensayos clínicos han demostrado que no existen diferencias estadísticamente significativas del riesgo de malignidad si se compara con controles. Sin embargo, una base de registros sueca muestra un 50% de aumento de riesgo de desarrollo de melanoma en pacientes con biológicos¹.

No existen trabajos de revisión ni estudios epidemiológicos en Uruguay referentes a las MEx, así como tampoco en lo que respecta a las comorbilidades, lo que ha motivado el interés de los autores por abordar este tema.

El objetivo general fue estudiar las MEx y las comorbilidades de la AR en los pacientes asistidos en la consulta ambulatoria de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) del Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. Los objetivos específicos fueron caracterizar y valorar la frecuencia de las MEx; correlacionar las MEx con la actividad de la enfermedad y con el fenotipo serológico; estudiar la frecuencia de complicaciones infecciosas, así como ECV, y valorar su asociación con la actividad de la enfermedad y los tratamientos recibidos; además, analizar la frecuencia de las neoplasias y su relación con los tratamientos recibidos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, en el período comprendido entre el 1 de diciembre del 2012 y el 1 de diciembre del 2019. La población de estudio fueron pacientes con AR establecida, asistidos en la consulta externa del servicio de EAS del Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. Se seleccionaron 83 pacientes que cumplían los criterios de AR, de un total de 339 pacientes con enfermedades inmuno-mediadas asistidos en la consulta ambulatoria. Se consideró caso a los pacientes con AR definida por los criterios clasificatorios 2010 del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (ACR/Eular), que tuvieran al menos 2 consultas en dicho centro²⁰. Los criterios de inclusión fueron: pacientes que cumplieran criterios clasificatorios de AR, en tanto que los criterios de exclusión fueron: pacientes que concurren en menos de dos oportunidades a la consulta y aquellos que presentaran otras causas no inmunológicas que explicaran las MEx. Se definieron las siguientes variables:

- MEx: nódulos reumatoides, manifestaciones respiratorias tales como pleuritis, EPI (definida por tomografía axial computarizada [Tacar] y prueba funcional respiratoria con DLCO), neumotórax y bronquiectasias (definida por Tacar), pericarditis, vasculitis (confirmada por biopsia), neuropatía (confirmada por estudio eléctrico), manifestaciones oculares confirmadas por oftalmólogo (escleritis, epiescleritis), manifestaciones hematológicas (anemia inflamatoria, neutropenia, trombocitopenia), síndrome de Felty y fiebre de origen desconocido (FOD), definido por los criterios de Durack y Street^{1-5,21}.
- Eventos cardiovasculares: ataque isquémico transitorio (AIT) y ataque cerebrovascular (ACV) no fatal, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, muerte cardiovascular.
- Neoplasia maligna: diagnóstico confirmado por anatomía patológica.
- Infección grave: infección que requirió hospitalización y medicación intravenosa, o bien determinó la muerte del paciente^{14,22,23}.
- Infección oportunista: la producida por patógenos específicos o presentaciones que sugieran la probabilidad de alteración inmunitaria en el contexto de la terapia administrada^{22,24}.

El cálculo de la dosis promedio de glucocorticoides se confeccionó con base en un promedio en los últimos 6 meses previos a la infección, evento cardiovascular o neoplasia. Los datos fueron recolectados por 4 médicos internistas que realizan la asistencia en dicha consulta. Se les asignó un código aleatorio para el resguardo de la confidencialidad.

Se obtuvieron datos del registro de historias clínicas electrónica, tales como edad, sexo, HTA, DM, consumo de tabaco, ERC, MEx, FR y anti-CCP, DAS28 (en 3 momentos: previo al diagnóstico de la enfermedad, luego de 6 meses del FAME no biológico y luego de 6 meses del FAME biológico), comorbilidades infecciosas (no oportunistas/oportunistas), neoplasias, ECV (AIT/ACV, IAM) y tratamientos recibidos durante la comorbilidad.

En los pacientes sin comorbilidades (infecciones, ECV, neoplasia) se registró el tratamiento recibido al momento de la recolección de los datos. En los pacientes con comorbilidades se registró el tratamiento recibido en el momento de la comorbilidad. Los pacientes fueron tratados de acuerdo con nuestra práctica clínica habitual, siguiendo las recomendaciones de la estrategia *treat to target* de Eular²⁵.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados y las pruebas de hipótesis no paramétricas para evaluar la asociación entre variables. Las variables cualitativas fueron representadas en tablas, utilizando frecuencias absolutas y frecuencias relativas porcentuales, como también en gráficos de barra estratificados (2 variables simultáneamente). Las variables cuantitativas se representaron utilizando como medidas de resumen la media y su desviación estándar (previamente estudiada la normalidad mediante los test Kolgomorov-Smirnov o Shapiro-Wilk). Para el contraste de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student, mientras que en las cualitativas se utilizó la prueba chi cuadrado, y en caso de valores esperados menores a 5, se empleó el test exacto de Fischer. Se calculó el *odds ratio* (OR) para las variables de interés, y las que resultaron significativas se incluyeron en el modelo multivariado por regresión logística binaria. Se consideraron significativos valores $p < 0,05$. El *software* utilizado fue Microsoft Excel e IBM SPSS versión 22.0.

Aspectos éticos

La investigación se realizó respetando el marco uruguayo legal vigente, según las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki actualizada en el 2013. Los pacientes consintieron voluntariamente en participar en el estudio y los datos fueron manejados de manera confidencial. El estudio fue aceptado por el comité de ética.

Resultados

Se incluyeron 83 casos de AR establecida de una población de 339 pacientes con EAS asistidos en la consulta externa. La AR fue la segunda enfermedad más frecuente luego del lupus eritematoso sistémico (LES) en dicha población. El 87% (72) correspondía al sexo femenino y el 13% (11) al sexo masculino. La media de edad fue de 59,1 años, la desviación estándar de ± 11 , con un rango entre 27 y 80 años. La duración media de la enfermedad antes de iniciar el primer tratamiento con FAME fue de 8 meses $\pm 18,4$, con una media de seguimiento de $10 \pm 9,7$ años. Se encontró solapamiento con otras EAS en el 30% (25) de los casos. Las enfermedades más asociadas fueron LES, con el 48% (12), y síndrome de Sjögren (SS), con el 40% (10).

Con respecto a la actividad de la enfermedad medida por medio del DAS28 en las distintas fases del tratamiento, el 5% (4) presentaba actividad leve, el 35% (29), moderada actividad, y el 52% (43), alta actividad al diagnóstico, con una media de DAS28 de $5,36 \pm 1,47$. A los 6 meses del tratamiento con FAME no biológico, el 10% (8) estaba en remisión, el 11% (9) presentaba actividad leve, en el 28% (23) se observaba moderada

actividad, mientras que en el 32% (27) había alta actividad. Luego de 6 meses de FAME biológico, el 16% (13) estaba en remisión, el 11% (9) presentaba actividad leve, en el 10% (8) se reportaba moderada actividad y en el 7% (6) había alta actividad. La media de DAS28 fue de $4,54 \pm 1,69$ y $3,43 \pm 1,77$ para las fases de tratamientos con FAME sintéticos y biológicos, respectivamente.

En relación con el fenotipo serológico, se halló un 84% (65) de casos con FR positivo y un 73% (38) con CCP positivo, en tanto que 10,8% (9) fueron catalogadas como AR seronegativas.

Las comorbilidades más frecuentes fueron: HTA, que correspondió al 47,0% (39); tabaco, 16,9% (14); DM, 12% (10); dislipemia, 12% (10); obesidad, 8,4% (7); EPOC, 4,8% (4), y ERC, 3,6% (3).

Con referencia a los tratamientos, el 49,4% (41) recibía glucocorticoides; el 45,8% (38), HCQ; el 68,7% (57), MTX; el 20,5% (17), leflunomida (LFU), y el 21,7% (18), sulfasalazina (SFZ). Las terapias biológicas fueron indicadas en el 34,9% (29), distribuidas de la siguiente manera, en orden de frecuencia: 10,8% (9), tocilizumab; 10,8% (9), rituximab; 8,4% (7), adalimumab, y 4,8% (4), etanercept. El 56,6% (47) de los casos recibía tratamiento combinado con 2 o más fármacos (se excluyó la HCQ en el análisis). La media de dosis de glucocorticoides para la población general fue de $10,3 \pm 4,4$; para los infectados, $10,2 \pm 4,4$, y para los no infectados, $10,4 \pm 5,1$.

Manifestaciones extraarticulares

Se observaron en un 38% (32) de los casos. La más frecuente fue la EPI, con 11 pacientes, seguida de la polineuropatía, con 6 casos. Se evidenciaron 6 pacientes con 2 o más MEx concomitantes (tabla 1). Al analizar únicamente las AR no asociadas con otras EAS, no se encontró asociación entre actividad de la enfermedad y MEx ($p = 0,473$).

Se observó una mayor proporción de casos con FR positivo —90,5% (29)— y anti-CCP positivo —82,4% (26)— que desarrollaron MEx, con respecto al subgrupo sin MEx —81,8% (42) y 75% (38), respectivamente—, aunque esto no tuvo significancia estadística.

Tabla 1 – Frecuencia y tipo de MEx en la artritis reumatoide

Manifestación extraarticular	Frecuencia absoluta
EPI	11
Polineuropatía	6
Anemia inflamatoria	5
Serositis o derrame pericárdico/pleural	4
Nódulos reumatoideos	4
Epiescleritis o escleritis	3
Neutropenia/síndrome de Felty	3
Bronquiectasias	2
Vasculitis reumatoide	2
Trombocitopenia	1
Neumotórax	1
Fiebre de origen desconocido	1

EPI: enfermedad pulmonar intersticial.

En los casos con MEx, 7 pacientes fueron fumadores activos; no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (OR: 2,667; IC 95%: 0,827-8,6; $p=0,093$).

La presencia de MEx se relacionó con las distintas comorbilidades, con los siguientes resultados: 19 pacientes se infectaron ($p=0,408$), únicamente un caso tuvo ECV ($p=0,667$), y 3 pacientes presentaron neoplasias ($p=0,142$).

Infecciones

Las infecciones se observaron en el 55,4% (46) de los casos. En el 95,7% (44) fueron infecciones no oportunistas, con una única infección en el 45,5% (20), mientras que los restantes presentaron 2 o más infecciones no oportunistas. Las infecciones más frecuentes correspondieron en el 41,3% (19) a infecciones del tracto urinario, y en el 37,0% (17) a infecciones del tracto respiratorio, seguidas de infecciones de la piel y los tejidos blandos y digestivas.

Las infecciones oportunistas se presentaron en 6 pacientes y correspondieron a tuberculosis pulmonar (2) y herpes zoster (4). Los pacientes con tuberculosis pulmonar recibían tratamiento con MTX, glucocorticoides y etanercept. Los casos de herpes zoster recibían tratamiento con corticoides, MTX, HCQ y rituximab. En todos los casos de infecciones oportunistas los pacientes recibían combinación de fármacos.

Del total de los infectados (infecciones no oportunistas y oportunistas), 4 casos presentaron infecciones virales y bacterianas en concomitancia.

Se identificó el microorganismo causal en el 24,1% (20) de los casos, siendo los más frecuentes *Escherichia coli* (9), *Haemophilus influenzae* (4), *Streptococcus pneumoniae* (2), *Enterobacter cloacae* (2), *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus* spp. (2).

Hubo un 41,3% (19) de pacientes que presentaron infecciones graves, en una sola oportunidad 13 pacientes y en 2 oportunidades 5 pacientes.

Del total de los pacientes, el 39,8% (33) presentaba enfermedad activa; de estos, el 45% (21) tuvo infecciones y el 32% (12) no se infectó.

Al comparar los subgrupos con infección (en el momento que presentaron la comorbilidad) y sin infección, se encontró diferencia significativa en el uso de corticoides, y el riesgo de infecciones aumentó con respecto a los que no lo reciben (OR: 3,974; IC 95%: 1,39-11,36; $p=0,008$). La SFZ actuó como factor protector al disminuir el riesgo (OR: 0,313; IC 95%: 0,104-0,943; $p=0,033$) (tabla 2). Se observó, además, una tendencia (aunque no estadísticamente significativa) a una menor tasa de infecciones en pacientes tratados con FAME que en los que no estuvieron.

Evento cardiovascular

Se evidenció ECV en 6 pacientes; se destaca que el 100% de los casos correspondió a IAM no fatal. No se halló aumento en el riesgo de estos eventos vinculado a los fármacos recibidos. Los 6 pacientes que presentaron ECV habían recibido en algún momento de su enfermedad tratamiento glucocorticoide; de todas maneras, la relación entre ambas variables no se demostró como significativa ($p>0,1$). De los pacientes que tuvieron ECV, 3 presentaban una alta actividad de la enfermedad. No se

Tabla 2 – Comparación entre el subgrupo de infectados y el de no infectados

	Infectados n = 46	No infectados n = 37	p
Edad, años	59,4 ± 11,3	58,7 ± 12,5	0,813
Sexo femenino	43 (93,5%)	29 (78,4%)	0,055
HTA	22 (47,8%)	17 (45,9%)	0,865
DM	4 (8,7%)	6 (16,2%)	0,329
Dislipemia	7 (15,2%)	3 (8,1%)	0,5
EPOC	3 (6,5%)	1 (2,7%)	0,625
Obesidad	4 (8,7%)	3 (8,1%)	1
ERC	1 (2,2%)	2 (5,4%)	0,583
Tabaquismo	9 (19,6%)	5 (13,5%)	0,464
Hidroxicloroquina	19 (41,3%)	19 (51,4%)	0,361
Metotrexato	28 (60,9%)	29 (78,4%)	0,087
Leflunomida	6 (13,0%)	11(29,7%)	0,061
Sulfasalazina	6 (13,0%)	12 (32,4%)	0,033
Glucocorticoides	20(43,5%)	6 (16,2%)	0,008
Biológicos	14 (30,4%)	15 (40,5%)	0,337
Combinación de fármacos	28 (60,9%)	19 (51,4%)	0,384
Enfermedad activa	21 (45,7%)	12 (32,4%)	0,221

DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial.

encontró asociación entre actividad de la enfermedad y ECV ($p=0,59$).

Neoplasias

Se observó que 5 pacientes presentaban una neoplasia maligna. Los tipos de neoplasias encontradas y su histología fueron: labio (carcinoma epidermoide de labio), ovario (carcinoma epitelial de ovario, subtipo seroso), cuello uterino (carcinoma escamoso de cuello uterino), colorrectal (adenocarcinoma de colon) y piel (carcinoma basocelular de piel, a nivel de la cara). De los pacientes que presentaron neoplasias, ninguno había recibido terapia biológica, 2 recibieron tratamiento con glucocorticoides y MTX, y 3 de ellos recibieron SFZ. No hubo asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de neoplasia y los distintos fármacos utilizados.

Discusión

En el periodo de nuestro estudio, la AR fue la segunda EAS más frecuente en el total de los pacientes asistidos en un centro de referencia de EAS de un hospital general. La mayoría de los casos correspondió a mujeres, con una media de edad de 59 años. El 84% de los pacientes presentó FR positivo, en tanto que el 73% tuvo anti-CCP positivo. Hallamos un alto porcentaje de datos perdidos, debido probablemente a las dificultades en el acceso a las técnicas serológicas en nuestro centro.

El FAME más utilizado para el tratamiento fue el MTX, seguido de la SFZ y la LFU, estos 2 últimos muy similares en frecuencia. La HCQ se utilizó con una alta frecuencia, dado el alto porcentaje de los pacientes que presentaron solapamiento con LES y SS. Los glucocorticoides se utilizaron en casi el 50% de los casos. Las terapias biológicas más utilizadas fueron los anti-TNF. Más del 55% de los pacientes presentó combinación de fármacos, correspondiendo muchos de estos a un biológico

más un FAME convencional, con el fin de reducir los mecanismos de inmunogenicidad generados por los biológicos.

Manifestaciones extraarticulares

Múltiples estudios dejan de manifiesto una gran variabilidad en la frecuencia de las MEx, lo cual se debe a la zona geográfica, la etnia y la definición de MEx empleada por los distintos autores³⁻⁵. En este estudio, el 38% de los casos presentó MEx, siendo similar a lo hallado en las series internacionales^{1,2}. En cuanto al tipo de MEx, la EPI fue la más frecuente (3%), más de lo encontrado en la literatura. Destaca en tal sentido una frecuencia del 0,75% en una cohorte mexicana de 617 pacientes³ y del 6,3% en una cohorte italiana con un tamaño muestral de 587 personas⁴. La mayor frecuencia de EPI en esta serie se podría deber a que el hospital es un centro de referencia en neumología e intersticiopatías. Los nódulos reumatoides presentaron un bajo porcentaje, en comparación con otras series, debido probablemente al subregistro de las MEx no severas³⁻⁵.

En la serie analizada se observó una tendencia según la cual a mayor actividad de la enfermedad, mayor riesgo de presentar MEx, aunque esto no tuvo significancia estadística, seguramente por el bajo tamaño muestral. Para este análisis incluimos únicamente las AR puras, dado que un alto porcentaje de la población solapaba otra EAS (LES, SS), y estas enfermedades tienen manifestaciones a nivel articular y analítico (PCR, VES) que podrían ser un factor de confusión. Un mayor porcentaje de pacientes con positividad de FR y anti-CCP desarrolló MEx, lo que está en consonancia con lo hallado en otras cohortes¹⁰.

Algunos trabajos sugieren que las MEx se asocian con el hábito de fumar, fundamentalmente para las vasculitis⁹. Si bien en nuestra serie no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ser fumador activo y MEx, los 2 pacientes que presentaron vasculitis reumatoide eran fumadores.

Las MEx presentan mayor mortalidad, lo que algunos autores explican por el mayor riesgo de infecciones y enfermedad CV de estos pacientes^{6,7}. En nuestra serie, el 59% de los pacientes se infectó, y solamente un paciente presentó un ECV. Es de destacar que si bien no fue significativo, 2/3 de los pacientes con neoplasias tuvieron MEx.

Infecciones

Las infecciones son frecuentes en pacientes con AR. En el presente estudio se observó en el 55%, similar a lo reportado en las series internacionales^{1,14}. Dentro de estas, la enorme mayoría estuvo representada por infecciones no oportunistas, y es de destacar que más de la mitad de nuestros pacientes presentaron 2 o más infecciones. Asimismo, el 42% de las infecciones fueron graves^{14,22,23}.

Las infecciones urinarias fueron las más frecuentes, seguidas de las respiratorias, de piel y tejidos blandos y las digestivas, similar a lo encontrado en otras series. Los datos de otras cohortes establecen diferencias entre los sitios de infección en los pacientes ambulatorios y los hospitalizados. Las infecciones urinarias y de piel son más frecuentes en pacientes ambulatorios, mientras que las infecciones res-

piratorias se observan con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados^{1,14,23,26}.

Con respecto a los microorganismos causales, las distintas series señalan que las bacterias son las más frecuentemente aisladas, seguidas de los virus y los hongos. Los microorganismos inespecíficos son similares a los hallados en la población general^{14,22,23}. Se identificó el microorganismo causal en más de la mitad de los casos de nuestra serie, siendo los más frecuentes *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*, coincidiendo con el perfil microbiológico de los focos infecciosos más frecuentes. Se registraron 6 pacientes con infecciones oportunistas, que correspondieron a tuberculosis pulmonar y herpes zoster. Los trabajos muestran que la prevalencia de tuberculosis es más alta en los sujetos con AR que en la población general. En la mayoría de los casos, la tuberculosis en pacientes tratados con inmunosupresores se debe a la reactivación de una infección latente. En cuanto a la presentación clínica, si bien la tuberculosis pulmonar es la forma más encontrada, como en los casos de esta serie, se ha visto que las formas extrapulmonares son más frecuentes y más graves que en la población general²⁷. Los pacientes que presentaron tuberculosis pulmonar recibían tratamiento con MTX, corticoides y etanercept. Los glucocorticoides y los FAME aumentan el riesgo de tuberculosis²⁸. La tuberculosis es la infección oportunista mayoritariamente asociada a fármacos anti-TNF, y los anticuerpos monoclonales presentan tres veces más riesgo que las proteínas de fusión^{29,30}. En lo que respecta a los anti-TNF, algunos trabajos muestran que el riesgo de tener una infección oportunista es significativamente alto en los primeros 6 meses de tratamiento y con el uso de más de 2 fármacos inmunosupresores. Esta relación se hizo más fuerte para infecciones oportunistas causadas por patógenos intracelulares³¹.

Las infecciones virales y fúngicas también predisponen a mayor morbimortalidad. Un metaanálisis³² realizado en la Clínica Mayo evidenció que las EAS (LES y AR) presentan 2 veces más riesgo de infección por herpes zoster que en la población general. Dicho riesgo se atribuyó a la propia EAS y a los fármacos inmunosupresores. Un estudio realizado por Curtis et al.³³ compara el riesgo de herpes zoster en 3 grupos: pacientes tratados con tofacitinib en monoterapia, tofacitinib más glucocorticoides, y tofacitinib más MTX. Después de realizar un análisis multivariado (usando tofacitinib en monoterapia como referencia), los autores concluyen que la exposición a los glucocorticoides aumenta al doble el riesgo de herpes zoster, sin haber un claro aumento del riesgo para el MTX. En nuestro estudio se registraron 4 casos de herpes zoster tratados con glucocorticoides, MTX y biológicos, lo que muestra similitud con lo publicado internacionalmente²⁹. No se registraron infecciones micóticas.

Es de destacar que en todos los casos de infecciones oportunistas en nuestra cohorte, los pacientes recibían combinación de fármacos, lo cual conlleva un mayor riesgo³¹.

Estos datos muestran la importancia de realizar un cribado oportuno de infecciones en pacientes con EAS y la profilaxis correspondiente (vacunas, búsqueda de tuberculosis latente). Es importante lograr definir la periodicidad con la cual debemos realizar la búsqueda de tuberculosis latente en zonas endémicas como Uruguay.

Se ha señalado a la actividad de la enfermedad como un factor de riesgo independiente de desarrollo de complicacio-

nes infecciosas en pacientes con EAS^{8,14}. En nuestra cohorte se encontró una mayor proporción de pacientes infectados con enfermedad activa, lo que si bien no tuvo significancia estadística, probablemente se deba al bajo tamaño muestral.

En nuestra población, al comparar los subgrupos de infectados y no infectados, el fármaco que se asoció en forma independiente a mayor riesgo de infecciones fueron los glucocorticoides (4 veces más riesgo). Según los registros de datos internacionales (europeos y americanos), el riesgo de infecciones varía según los tratamientos recibidos. El uso de glucocorticoides sistémicos aumenta el riesgo de infecciones entre 1,5 y 2 veces, incluso cuando se emplean a bajas dosis (prednisona 5 mg/día). Este riesgo aumenta a veces con el uso de prednisona a dosis mayores de 15-20 mg/día¹⁶. Cada incremento en la dosis de corticoides multiplicó el riesgo de sufrir una infección grave, siendo la dosis media para la ocurrencia de estas de 7,5 mg/día³⁴. Los corticoides sistémicos son un factor de riesgo modificable de infecciones graves.

Es de destacar que en nuestro trabajo fueron similares las proporciones de pacientes infectados con fármacos biológicos y sin estos. En cuanto al riesgo de biológicos e infecciones, las series internacionales muestran resultados contradictorios. Por un lado, el registro español de biológicos, Biobadaser, muestra que el 35% de los eventos adversos son infecciones³⁵. En concordancia, el registro alemán Rabbit muestra que el riesgo de infecciones con biológicos es mayor a los tratamientos no biológicos, y este riesgo se incrementa en forma directamente proporcional al aumento de la dosis de glucocorticoides en ambos grupos¹⁶. Sin embargo, estudios más recientes cuestionan dicho riesgo, y luego de ajustar factores de confusión (glucocorticoides, actividad de la enfermedad, edad, comorbilidades), no observan un claro aumento del riesgo en comparación con FAME no biológicos³⁶⁻³⁸. Esto último se encuentra en consonancia con lo observado en nuestro estudio.

Hubo una tendencia (aunque no significativa) a una menor tasa de infecciones en pacientes tratados con FAME sintéticos respecto a los que no. El registro Corrona evidencia que el MTX presenta mayor riesgo de infecciones en comparación con otros FAME no biológicos. Pese a esto, un metaanálisis publicado en el 2017, que compara el riesgo de infecciones entre terapias biológicas versus terapias biológicas con MTX, no muestra diferencias significativas en las tasas de infecciones entre ambos grupos¹⁵. Una hipótesis para explicar dicho hallazgo es que no debemos olvidar que hay otros factores que influyen en el incremento del riesgo, siendo uno de estos la actividad de la enfermedad. Por otro lado, en nuestro trabajo la SFZ actuó como factor protector, disminuyendo el riesgo de infección en un 70%. La SFZ pertenece al grupo de las sulfonamidas, utilizadas en la práctica clínica como bactericidas. Algunos trabajos la postulan como protectora de las infecciones junto con la HCQ³⁹.

Eventos cardiovasculares

La frecuencia de ECV fue del 7,2% y correspondió en su totalidad a IAM no fatal. Registros internacionales como el Corrona muestran un 6,2% de ECV, valor muy similar al de nuestro estudio. El aumento de riesgo de ECV que presentan estos

pacientes se debe a la actividad de la enfermedad y a los fármacos recibidos. En este estudio no se halló aumento del riesgo de dichos eventos vinculado a los fármacos. Todos los pacientes que presentaron ECV habían recibido en algún momento de su enfermedad tratamiento glucocorticoide. De los pacientes que presentaron ECV, la mitad se encontraba en fallo terapéutico, por lo cual tenían una alta actividad de la enfermedad, y eran más propensos a presentar complicaciones de placa de ateroma.

Neoplasias

Por último, tuvimos una baja frecuencia de neoplasias: ninguna de las halladas fue de las más habitualmente asociadas en la literatura a la propia enfermedad (linfomas), ni al tratamiento¹. En el presente estudio no se encontró a los FAME como factor de riesgo independiente de desarrollo de neoplasias.

Nuestro estudio tuvo debilidades. Por un lado, las derivadas del diseño del estudio, dado que es un trabajo retrospectivo, lo que lleva indefectiblemente a un sesgo de información. Esto, probablemente determinó un subregistro de infecciones no graves y MEx no severas en las historias clínicas. Pese a ello, debemos destacar que la principal limitación fue el bajo tamaño muestral, una de las grandes debilidades de nuestro estudio. Otra limitación que puntualizar es la dificultad en el registro de dosis acumulada de corticoides y el tiempo de administración de estos últimos.

En cuanto a las fortalezas, destacamos que es el primer estudio en Uruguay sobre MEx y comorbilidades en AR. Todo esto constituye una motivación para la profundización del conocimiento en este tema, el desarrollo de nuevos estudios con carácter prospectivo y la fortificación de medidas para la disminución de la frecuencia de infecciones en esta población. Estrategias para este último punto podrían ser el uso de protocolos de cribado y profilaxis de infecciones en pacientes con AR, previamente al inicio del tratamiento inmunosupresor. Por último, los datos hallados fueron relevantes e incentivan a intentar disminuir la dosis de glucocorticoides utilizadas en nuestra práctica clínica habitual.

Conclusiones

La MEx y las comorbilidades (infecciones, ECV y neoplasias) son frecuentes en pacientes con AR y conllevan una mayor morbilidad. Es posible que el riesgo de infecciones y terapias biológicas se haya sobreestimado a lo largo de los años. No debemos olvidar en nuestra práctica clínica que el riesgo de infecciones es multifactorial, y que en este influyen los glucocorticoides (directamente proporcionales a la dosis), como también la actividad de la enfermedad. Por último, es de suma importancia la sospecha de MEx y comorbilidades para realizar una búsqueda y un tratamiento oportunos.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70:212-24, <http://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2018.1106>.
- Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:360-6, <http://dx.doi.org/10.1080/030097400447552>.
- Mercado U, Barbosa B. Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide. *Med Int Mex*. 2016;32:607-11.
- Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19:213-7, <http://dx.doi.org/10.1007/pl00006853>.
- Costa M, Silva P, Barreto M, Larocca T. Epidemiological profile of patients with extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis from the city of Curitiba, South of Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:679-94.
- Gabriel S, Crowson C, Kremers H, Doran M, Turesson C, O'Fallon W, et al. Survival in rheumatoid arthritis. A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:54-8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.10705>.
- Turesson C, McClelland R, Christianson T, Matteson E. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:70-5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.052506>.
- Nyhall-Wahlin BM, Petersson I, Nilsson J, Jacobsson L, Turesson C. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:416-20, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep004>.
- Nyhall-Wahlin BM, Jacobsson L, Petersson I, Turesson C. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:601-6, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.039172>.
- Goeldner I, Skare T, de Messias Reason I, Nisihara R, Silva M, da Rosa Utiyama S. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabaquism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol*. 2011;30:975-80, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1711-8>.
- Gorman J, David-Vaudey E, Pai M, Lum R, Criswell L. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3476-84, <http://dx.doi.org/10.1002/art.20588>.
- Nyhall-Wahlin BM, Petersson I, Jacobsson C, Geborek P, Nilsson J, Nilsson K, et al. Extra-articular manifestations in a community-based sample of patients with rheumatoid arthritis: Incidence and relationship to treatment with TNF inhibitors. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:434-7, <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2012.695803>.
- Myasoedova E, Crowson C, Carl Turesson C, Gabriel S, Matteson E. Incidence of extra-articular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: A population based study. *J Rheumatol*. 2011;38:983-9, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.101133>.
- Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis. Our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin N Am*. 2012;38:727-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.08.019>.
- Baradat C, Degboé Y, Constantin A, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: A systematic literature review and metaanalysis. *RMD Open*. 2017;3:1-7, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000352>.
- Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen H, 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? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1914-20, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.151043>.
- Agca R, Heslinga S, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes I, Peters M. 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;76:17-28, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
- Micha R, Imamura F, von Ballmoos MW, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.054>.
- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:518-31, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq316>.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al., 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81, <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin — reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
- Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1649-57, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu185>.
- Dao KH, Herbert M, Habal N, Cush JJ. Nonserious infections: Should there be cause for serious concerns? *Rheum Dis Clin N Am*. 2012;38:707-25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.08.016>.
- Winthrop KL, Novosad SA, Baddler JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biological therapies in immune-mediated inflammatory diseases: Consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2107-16, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841>.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:685-99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.08.016>.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93, <http://dx.doi.org/10.1002/art.10524>.
- Yun JE, Lee SW, Kim TH. The incidence and clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:127-32.

28. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:717-22, <http://dx.doi.org/10.1086/506935>.
29. Atzenia F, Masalab IF, Francoc M, Sarzi-Puttinid P. Infections in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:323-30, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000389>.
30. Souto A, Maneiro JR, Salgado E. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1872-85, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu172>.
31. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, Esteve M, Rodríguez-Carballeira M, Lacasa JM, et al. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: The importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:331-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-008-0628-x>.
32. Kawai K, Yawn B. Risk factors for herpes zoster: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1806-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.009>.
33. Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, et al. Risk for herpes zoster in tofacitinib treated rheumatoid arthritis patients with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1249-54, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23769>.
34. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martínez-Berriotxoa A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:109, <http://dx.doi.org/10.1186/ar2764>.
35. Descalzo M, Carmona L. Grupo de Estudio Biobadaser Biobadaser 2.0: análisis y tendencias en 2009. *Reumatol Clin*. 2010;6:240-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2010.04.002>.
36. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1101-36, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>.
37. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol*. 2015;42:372-8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140853>.
38. Morgan CL, Emery P, Porter D. Treatment of rheumatoid arthritis with Etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: Long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology*. 2014;53:186-94, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket333>.
39. Gregoria F, Sylvanob M, Didierb H, Cema G. The perioperative use of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:1-14, <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2017.14563>.