

DESENLACES CLÍNICOS EN ARTRITIS REUMATOIDEA TRATADA CON *INFLIXIMAB*

Hospital de San José, 2007-2008

Iván A. Perdomo A. MD*, Víctor Hugo Nieto MD**, Rossana Mejía MD***, Oscar Ruiz MD****

Resumen

Objetivo: describir los resultados clínicos obtenidos en los pacientes con artritis reumatoidea que recibieron *infiximab* durante el período enero de 2007 a octubre de 2008. **Pacientes y métodos:** se revisaron 240 historias clínicas de enfermos con AR atendidos en el lapso correspondiente, de las cuales 73 tenían información disponible que cumpliera los criterios de inclusión y exclusión. Se analizaron las características clínicas y sociodemográficas, el comportamiento de la respuesta terapéutica si la hubo y el tiempo de aparición, el uso de medicamentos coadyuvantes y el desarrollo de eventos adversos. **Resultados:** se describieron 73 pacientes, de los cuales el 89,04% fueron mujeres con edad promedio de 49.7 años y evolución de la AR de 12.0 (\pm 8.8) años, quienes recibieron 3 mg/k de *infiximab* con un número promedio de dosis de 9.1. Se obtuvo respuesta terapéutica en 52,05% a las 24.15 (\pm 19.5) semanas de tratamiento. En contraste, los pacientes restantes que aun no tenían mejoría y continuaban con el tratamiento, llevaban con el medicamento un promedio de 26.65 (\pm 22.5) semanas. La terapia fue suspendida en 29 pacientes: 11 (15,06%) de manera temporal y 18 (24,65%) permanente. **Conclusiones:** el *infiximab* redujo la actividad inflamatoria en más de la mitad de los enfermos del presente estudio con una baja frecuencia de efectos adversos. Dicha respuesta se documentó con el control en las articulaciones dolorosas e inflamadas. No hubo relación positiva con los marcadores inflamatorios, aclarando el bajo reporte de los mismos en las historias clínicas revisadas.

Palabras clave: artritis reumatoidea, terapia biológica, *infiximab*, factores de necrosis tumoral.

Abreviaturas: AR, artritis reumatoidea; FNT-a, factor de necrosis tumoral; CAR, Colegio Americano de Reumatología.

CLINICAL OUTCOMES IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH *INFLIXIMAB* - San José Hospital, 2007 - 2008

Abstract

Goal To describe the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis who received *infiximab* from January of 2007 to October of 2008 by showing: **Patients and methods** A total of 240 medical records of patients with rheumatoid arthritis treated during this period were reviewed. 73 of this records met the inclusion and exclusion criteria. Information about clinical and socio-demographic, characteristics as well as the behaviour of therapeutic response, if it occurred, and the time of appearance of it, the use of adjuvant medicines and the occurrence of adverse events were extracted.

Fecha recibido: febrero 18 de 2008 - Fecha aceptado: abril 3 de 2009

* Residente de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

** Residente de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

*** Jefe del Servicio de Reumatología, Hospital de San José. Instructora Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

**** Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

Results: 73 patients were described, of which 89.04% were female with an average age of 49.7 years old with 12.0 (± 8.8) years of RA progression who received 3 mg per kilo of infliximab with an average number of doses of 9.1.

Therapeutic response was seen in 52,05% of patients between the 24.15 (± 19.5) weeks of treatment. In contrast the remaining subjects who still had no therapeutic response and were still receiving infliximab was notice that the treatment lasted ± 26.65 weeks. Treatment was discontinued in 29 patients: 11 (15,06%) temporarily and it was suspended permanently in 18 patients. **Conclusions:** Treatment with infliximab decreased inflammatory activity in more than half the patients that were observed in this study showing few side effects. This response was measured by monitoring painful and swollen joints which had no direct relation with acute phase reactants despite the lack of information in most of the clinical reports reviewed.

Key words: (DeCS - Heath Sciences Descriptors): rheumatoid arthritis, biological therapy, infliximab, tumor necrosis factor, prognosis.

Introducción

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la sinovial causando daño articular y destrucción ósea. La inflamación persistente lleva a la formación de panus por efecto prolongado, con destrucción del cartílago y del hueso originando erosiones articulares.¹ Su expresión clínica es variable. Un porcentaje de los enfermos tiene una evolución relativamente benigna, mientras otro desarrolla gran destrucción articular, deformaciones, incapacidad funcional marcada con morbimortalidad aumentada comparada con la población general.

Las terapias con drogas antirreumáticas modificadoras de la AR pueden inducir remisión, reducir la gravedad del curso de la enfermedad, el grado de invalidez y la mortalidad, en especial si se utilizan al comienzo de la afección. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que no responde a estos medicamentos. Para ellos se ha intentado con éxito el uso de antagonistas del FNT-a. Las citoquinas juegan un papel central en la patogenia de las enfermedades inflamatorias crónicas como la AR. El FNT-a derivado de macrófagos es una de ellas, responsable de la regulación de las interacciones entre las células del sistema inmune como fibroblastos y las endoteliales. Se expresa en cantidades aumentadas en el suero y líquido sinovial de pacientes con AR, promueve la liberación de otras citoquinas inflamatorias como la interleuquina IL-1, IL-6 e IL-8 y estimula la liberación de proteasas. La importancia clave del FNT-a en la patogénesis de la AR ha sido demostrada debido a que su bloqueo resulta en una mejoría de la enfermedad.²

Desde el punto de vista clínico se han diseñado dos mecanismos para bloquear el FNT-a; uno es mediante el uso de su receptor soluble, con el etanercept (Enbrel®), lo que

evita que el FNT-a se una al receptor de membrana celular. Otro es la utilización de anticuerpos monoclonales contra el FNT-a. Estos pueden ser quiméricos (humano 75% y murino 25%) como el *infliximab* (*Remicade*®) o humanizados como el *adalimumab* (*Humira*®). La eficacia del primero es similar a la del etanercept. Cerca del 70% de los enfermos con AR experimenta una disminución importante de la actividad inflamatoria a las ocho o doce semanas de uso en cohortes reportadas.²

En la última década la introducción de las terapias biológicas con anticuerpos anti-FNT-a produjo una mejoría muy importante en la calidad de vida de pacientes con AR, que eran refractarios al tratamiento con drogas inmunosupresoras convencionales. El uso de estos agentes biológicos ha demostrado una disminución del dolor y del número de articulaciones inflamadas, con mejoría de la capacidad funcional. Según los criterios de respuesta al tratamiento del CAR los estudios de eficacia de *infliximab* combinado con metotrexate analizados a las 54 semanas, muestran una mejoría que fluctúa entre 42% y 59% de aquellos con AR refractaria a metotrexate. Además se retrasó la aparición de erosiones radiológicas y la disminución del espacio articular en AR.^{2,3,4,5} Esta información se ha obtenido en especial en poblaciones anglosajonas y asiáticas,⁶ con un contexto diferente al nuestro; hemos querido realizar un estudio en nuestra población para describir los efectos del tratamiento con *infliximab* en los pacientes con AR que reciben diferentes medicamentos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexate. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar nuestra experiencia clínica con el uso de *infliximab* en 73 pacientes con AR que recibían distintos fármacos antirreumáticos incluyendo metotrexate.

Métodos

Se revisaron 240 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de AR según los criterios del CAR, que venían siendo manejados por el grupo del Hospital de San José con *infiximab* y medicamentos modificadores de la enfermedad durante el período enero de 2007 a octubre de 2008. Se incluyeron en la búsqueda aquellos con AR establecida según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (1987), mayores de 14 años, que estuvieran recibiendo uno o más medicamentos modificadores de la enfermedad (metotrexate, leflunomide, hidroxicloroquina, cloroquina, sulfazalazina, D penicilamina y ciclosporina) y con falla terapéutica con cualquiera de los medicamentos modificadores de la enfermedad o terapia biológica previa, certificada por especialista en reumatología. Se excluyeron los que padecían patología diferente a AR que hubieran recibido terapia biológica durante el período de estudio. Sólo 73 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y sus historias tenían la suficiente información establecida en el protocolo de investigación, el cual fue autorizado por el Departamento de Epidemiología y la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

De estos 73 pacientes se obtuvo información correspondiente a sus características clínicas y sociodemográficas, medicamentos coadyuvantes que recibieron, frecuencia de eventos adversos durante la infusión, seguimiento, tiempo de respuesta y promedio de semanas en los que se obtuvo mejoría clínica, anotando el número de articulaciones comprometidas según el NAT44⁷ y los marcadores inflamatorios. Luego se relacionaron las diferencias entre los pacientes que obtuvieron respuesta terapéutica y los que no.

La mejoría clínica fue dada por los criterios del CAR evaluados por los reumatólogos del Hospital de San José, medida compuesta por siete índices: número de articulaciones dolorosas (a la palpación), número de articulaciones inflamadas, valoración global de actividad de la enfermedad por el médico, evaluación global de actividad de la enfermedad por parte del paciente, graduación del dolor efectuada por el enfermo, determinación de la capacidad funcional (como el Health Assessment Questionnaire) y reactantes de fase aguda (PCR o VSG).

La respuesta CAR 20 se definió como mejoría del 20% en los dos primeros ítems y del 20% en tres de cualquiera de los cinco restantes.⁸

Resultados

De los 73 pacientes incluidos en el estudio, 89,04% (65) fueron mujeres y el 10,96% (8) hombres. La edad media fue 49.7 años (+/- 13.4 años), con una mínima de 20 y máxima de 79 años. El tiempo promedio de evolución de la AR fue de 12.01 (+/- 8.4) años, en los que no presentaron respuesta terapéutica fue 10.07 años (+/- 7.11) y en los que obtuvieron mejoría 13.77 (+/- 9.31). No se encontró diferencia importante a nivel de promedios, pero sí en los valores medianos (8.5 contra 14 años de evolución), observando que con mayor mediana se presentaba respuesta terapéutica.

Respecto a las comorbilidades presentes al inicio de la terapia biológica, las enfermedades inmunológicas asociadas con AR como síndrome de Sjögren, psoriasis, espondilitis anquilosante y miastenia gravis, no tuvieron alta frecuencia en la población evaluada. El 39,7% (29) de los pacientes no padecían comorbilidad reportada en la historia clínica. Las más frecuentes se anotan en la **Tabla 1.**

Comorbilidades	Porcentaje
Hipertensión arterial	23,2
Hepatitis medicamentosa	10,96
Osteoporosis	9,59
Anemia	9,59
Hipotiroidismo	9,59

El número de dosis recibidas de *infiximab* fue en promedio de 9.1 (± 6.25), con mínima de una y máxima de treinta y tres. Esto se explica por la variedad de pacientes incluidos en el estudio, algunos de los cuales llevaban años con terapia biológica, mientras en otros fue reciente la iniciación.

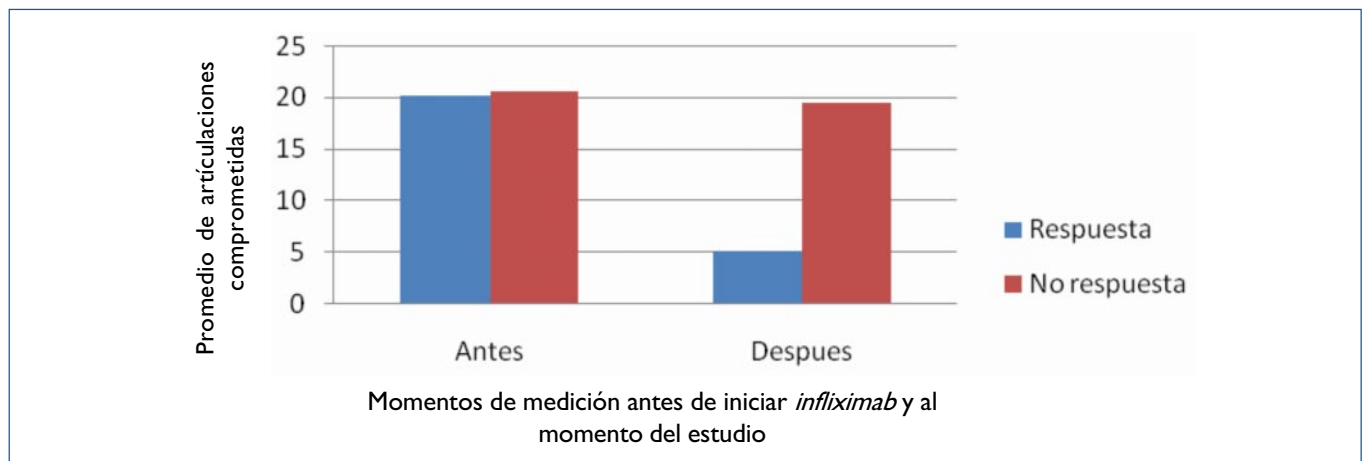
Los medicamentos modificadores de la enfermedad se utilizaron con una frecuencia similar antes y después del inicio de administrar *infiximab*. El metotrexate fue el más empleado siguiendo en orden de frecuencia la sulfasalazina, leflunomide, cloroquina y sales de oro. (**Tabla 2**). Los esteroides lo fueron en similar número de pacientes antes y después del inicio del *infiximab*, siendo la prednisona el más utilizado con un 69,86% (51) y un 71,2% (52) respectivamente. Sólo un paciente recibió deflazacort.

En el momento del registro el 52,05% de los pacientes habían tenido respuesta terapéutica, definida como mejoría en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y/o negativización de los marcadores inflamatorios con-

signados en la historia clínica por el reumatólogo tratante. El número de semanas en las cuales se obtuvo fue de 24.15 (+/- 19.5) en promedio, con un mínimo de seis y máximo de 70 semanas. Por el contrario, los pacientes restantes que no presentaron respuesta terapéutica con *infiximab* tuvieron un tiempo de tratamiento promedio de 26.65 (+/- 22.5), con un mínimo de dos y máximo de 86 semanas.

El número de articulaciones comprometidas antes de iniciar el *infiximab* fue en promedio de 20 (+/- 7), con un mínimo de seis y un máximo de 44, que es el valor máximo en la clasificación del NAT 44. Después de la administración del *infiximab* hubo una disminución promedio de 12 (+/- 8) articulaciones con un mínimo de cero y un máximo de 30. Al inicio de las infusiones con *infiximab*, tenían un promedio de 20.05 articulaciones afectadas (+/- 5.7) con un máximo de 33 y un mínimo de 6. Los que mejoraron tenían un promedio de 20.1 articulaciones lesionadas (+/- 8.7) con un máximo de 44 y un mínimo de seis. No hubo diferencias clínicas en ambos grupos. En los que no se alcanzó la respuesta, el número de articulaciones comprometidas al momento del registro fue 19.42 (+/- 4.98) con un máximo de 30 y un mínimo de 12, observando un compromiso similar antes y después del inicio de la terapia biológica, lo contrario ocurrió en los que mejoraron observando una disminución del compromiso articular a 5.18 articulaciones (+/- 4.63) con máximo de 20 y un mínimo de cero. Se anotó una mejoría del 74,2% siguiendo los cálculos del ACR20 en el número de articulaciones comprometidas, contra un 3,1% de los que no obtuvieron respuesta terapéutica. Estos hallazgos se muestran en la **Gráfica 1**.

Medicamento	Antes %	Posterior %
Metotrexate	83,5	76,7
Sulfasalazina	45,2	42,4
Leflunomide	43,8	39,7
Cloroquina	38,3	28,7
Sales de oro	10,96	2,74
Ciclosporina	5,4	2,74
D-penicilamina	2,74	2,74
Azatioprina	2,74	2,74
Ciclofosfamida	1,37	1,37



Gráfica 1. Número de articulaciones comprometidas al inicio y al final de los pacientes que recibieron *infiximab*.

Observando otros criterios clínicos importantes, como el cambio en los marcadores inflamatorios (VSG y PCR), es de anotar que no hubo información en la historia clínica de todos los pacientes y por ello sólo se pudo evaluar PCR en 46,57% y VSG en 35,61%. Se recolectaron 34 pacientes con PCR positiva antes de administrar *infiximab*. En los pacientes que no obtuvieron respuesta se encontraron registradas en la historia clínica trece valores de PCR, de las cuales doce permanecieron positivas y una se volvió negativa en el momento del registro (**Tabla 3**). En los que mejoraron se encontraron 21 reportes de las cuales once cambiaron a negativo y diez permanecieron positivas al momento del registro. (**Tabla 4**). En cuanto a los datos de VSG, se recuperaron 26 antes del uso de la terapia biológica con *infiximab*, distribuidas así: 24 positivas y dos negativas. En los que no mejoraron se encontraron registrados once valores de

VSG: uno que era negativo al principio se volvió positivo al momento del registro, nueve permanecieron positivos y uno cambió a negativo. En los que obtuvieron respuesta se encontraron quince registros, de los cuales siete permanecieron positivos, siete cambiaron a negativo y uno que era negativo al inicio se volvió positivo durante la observación. (**Tablas 5 y 6**).

Se suspendió el *infiximab* a 29 (34,93%) pacientes, fue temporal en 18 (24,65%) y permanente en once (15,06%). De los 35 que no mejoraron, respuesta, la suspensión fue temporal en 5,71% (2) por infección respiratoria y reacción dermatológica y permanente 45,72% (16) por tuberculosis (1), reacción alérgica (1), hipersensibilidad a la infusión (2) y los restantes por falta de respuesta. De los 38 que mejoraron, la suspensión fue permanente en el 5,26% (2) por toxidermia e hipersensibilidad a la infu-

Tabla 3. Comportamiento de los valores de PCR en pacientes que no obtuvieron respuesta terapéutica

Comportamiento de PCR	Frecuencia	Porcentaje
Permanencia positiva	12	92,31
Cambio a negativa	1	7,69
Total	13	100

Tabla 4. Comportamiento de los valores de PCR en pacientes que obtuvieron respuesta terapéutica

Comportamiento de PCR	Frecuencia	Porcentaje
Permanencia positiva	10	47,62
Cambio a negativa	11	52,38
Total	21	100

Tabla 5. Comportamiento de los valores de VSG en pacientes que no obtuvieron respuesta terapéutica

Comportamiento de VSG	Frecuencia	Porcentaje
Permanencia positiva	9	81,82
Cambio a negativa	1	9,09
Cambio a positiva	1	9,09
Total	11	100

Tabla 6. Comportamiento de los valores de VSG en pacientes que obtuvieron respuesta terapéutica

Comportamiento de VSG	Frecuencia	Porcentaje
Permanencia positiva	7	81,82
Cambio a negativa	7	9,09
Cambio a positiva	1	9,09
Total	15	100

sión, y temporal 23,68% (9) por infección urinaria (2), infección respiratoria (2), tuberculosis (1), neumonía (1), sepsis de origen dental (1), estudio de masa anexial (1) y úlcera sobreinfectada.

En total 16 pacientes (21,91%) desarrollaron efectos adversos. Los más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio en 9,59% (7), de los cuales dos fueron tuberculosis y uno neumonía y el resto infecciones respiratorias altas; la hipersensibilidad a la infusión se presentó en el 4,11% (3), infecciones del tracto urinario en el 4,11% (3), toxidermia 2,74% (2) y sepsis dental en el 1,37%(1) (Tabla 7).

Discusión

Con la terapia biológica actual se estableció un nuevo estándar en el manejo de los pacientes con AR refractaria al manejo habitual con drogas antirreumáticas modificadoras. Los antagonistas del FTN-a como el *infiximab* poseen un potente efecto antiinflamatorio logrando reducir la aparición de las erosiones articulares y modificar la calidad de vida. Esto le ha valido la

postulación como una de las terapias en el manejo temprano de la AR. Aunque su eficacia quedó demostrada en varios estudios clínicos, no deja de preocupar la asociación con ciertos eventos adversos, entre ellos reacciones anafilácticas, infecciones, reactivación de TBC, cáncer y enfermedad autoinmune.

Este estudio mostró una respuesta terapéutica favorable al *infiximab* en más del 50% de los pacientes que no habían respondido al manejo con otras drogas modificadoras de la enfermedad, de las cuales la más utilizada fue metotrexate, conforme las indicaciones dadas por el CAR y la Sociedad Colombiana de Reumatología. La respuesta se presentó en promedio a las 24 semanas, demostrada por la franca disminución en el recuento articular en el momento del registro, frente al compromiso antes del uso del *infiximab*. Es de anotar que la prescripción de drogas modificadoras e incluso de corticoides no se modificó. Fue imposible establecer una correlación fidedigna entre los marcadores inflamatorios (PCR y VSG) y la respuesta terapéutica al *infiximab*, por el subregistro en las historias clínicas. La terapia fue suspendida en una baja proporción, siendo de manera permanente y asociada con efectos adversos sólo en seis

Tabla 7. Efectos adversos

Efecto adverso	Frecuencia	Porcentaje
Infección respiratoria alta	4	5,48
Infección urinaria	3	4,11
Hipersensibilidad a la infusión	3	4,11
TBC	2	2,74
Toxidermia	2	2,74
Neumonía	1	1,37
Sepsis de origen dental	1	1,37

casos, temporal en diez y por ausencia de respuesta en doce con modificación a otro agente biológico. Se presentó una baja frecuencia de efectos adversos, destacándose infección respiratoria alta, infección urinaria e hipersensibilidad a la infusión. No se observaron otros descritos en reportes como compromiso hematológico, cardíaco y neurológico entre otros. Comparando con la literatura disponible encontramos que los datos obtenidos en este estudio tienen una alta correlación con la edad de presentación de la enfermedad, siendo en nuestro estudio de 49 ± 13.4 años con respecto a 40 ± 10 años en estudios previos.^{2,9}

El promedio de semanas en las cuales se presentó la respuesta clínica favorable fue a las 24.6, diferente a los obtenidos en la revisión de Cochrane, de ocho a doce^{6,10} y al estudio ATTRACT donde se alcanzó una respuesta superior al 90% alrededor de las seis semanas. Esto podría explicarse por el tiempo de evolución en que se inicia la terapia biológica en nuestros pacientes. Los datos de toxicidad y tolerancia son similares con bajos efectos secundarios reportados, aunque al igual que en estos estudios el plazo es relativamente corto.¹⁰

En cuanto a los efectos adversos cabe resaltar que la frecuencia es baja comparada con otros estudios. Algunas series los reportan superiores al 50%, explicado por los múltiples medicamentos formulados. No se presentaron efectos adversos severos descritos como neoplasias hematológicas, anemia, pancitopenia, enfermedades desmielinizantes, neuropatía, empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva, aparición de autoanticuerpos o autoinmunidad.^{10,11,12,13,14,15,16} Esto puede deberse al bajo tiempo de seguimiento de algunos enfermos incluidos en este estudio.

El tiempo de uso recomendado para lograr una efectividad terapéutica adecuada es de dos a tres años, requiriendo que sea de manera continua.^{9,17,18} Por esta razón en nuestro estudio encontramos algunos que a pesar de no tener respuesta terapéutica continúan recibiendo el medicamento.

Los estudios de la combinación de *infiximab* con leflunomide o metotrexate han reportado resultados que varían desde una seguridad terapéutica hasta un alto porcentaje de reacciones adversas.¹⁹ En nuestro estudio

encontramos que a pesar de recibir múltiples medicamentos asociados con el *infiximab*, el margen de seguridad es adecuado por la baja presencia de efectos adversos.

Las fortalezas de nuestra presentación estuvieron dadas por las características de la población analizada ya que no se habían realizados estudios previos en la población colombiana; estas características están dadas por el tiempo de evolución de la enfermedad y los múltiples medicamentos modificadores de la enfermedad que recibieron antes del inicio, y en conjunto con el *infiximab* que no se había administrado antes. Otra fue el tipo de escala utilizada para mirar el compromiso articular (NAT44), que permite valorar el compromiso en tobillos y pies, que se afectan en el 50% de los casos y no se evalúan en otras escalas. Dentro de las debilidades tenemos que hubo una alta pérdida de pacientes, que dificulta la evaluación completa de indicadores de respuesta como la VSG y la PCR, por tanto la información que se desprende de este análisis debe ser tomada con precaución. Los estudios futuros deberán garantizar la pertinencia del registro oportuno y la estandarización de la información en las historias clínicas de esta patología y de otras relacionadas, ya que puede proporcionar una información más completa que permita caracterizar de manera adecuada a los pacientes con AR que reciben *infiximab* en nuestra institución.

Referencias

1. Ducoulombier V, Solau E, Coquerelle P. Long – term results of Infiximab therapy in rheumatoid arthritis: Experience acquired by the North-Pas-de-Calais hospital network . Joint Bone Spine. 2007 Jan;74(1):56-9
2. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infiximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1594-602.
3. Godinho F, Godfrin B. Safety of leflunomide plus infiximab combination therapy in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004 May-Jun; 22(3):328-30.
4. Williams RO. Pathogenesis and therapy of rheumatoid arthritis. Ernst Schering Found Symp Proc. 2006; 1:107-30.

5. Asociación Colombiana de Reumatología. Grupo de Expertos. Primer consenso colombiano sobre el tratamiento de la artritis reumatoide temprana. *Rev. Colomb.Reumatol.* 2002 diciembre; 9(4): 323-31.
6. Simon LS. The treatment of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Aug;18(4):507-38
7. Strady C, Brochot P, Ainine K, Jegou J, Remy G, Eschard JP, Jaussaud R. [Tuberculosis during treatment by TNFalpha-inhibitors]. *Presse Med.* 2006 Nov; 35(11 Pt 2):1765-72.
8. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, Shatin D, Saag KG. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumour necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr; 56(4):1125-33.
9. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, Navaux F, Zabraniecki L, Cantagrel A. Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 May-Jun; 22(3):328-30.
10. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003 Apr;17(2):345-63.
11. Siddiqui MA. The efficacy and tolerability of newer biologics in rheumatoid arthritis: best current evidence. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 19 (3): 308-13.
12. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Mar; 20(2):138-44.
13. Case JP. Old and New Drugs Used in Rheumatoid Arthritis: A Historical Perspective Part 1: The Older Drugs *American Journal of Therapeutics* 2001 8, 123–143.
14. John P. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 1: the older drugs. *Am J Ther.* 2001 Mar-Apr; 8(2):123-43.
15. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, Levin R, Solomon DH. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun; 56(6):1754-64.
16. Buch MH, Bingham SJ, Bryer D, Emery P. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jul; 46(7):1153-6.
17. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006 Sep 15; 43(6):717-22.
18. Maillard H, Ornetti P, Grimault L, Ramon JF, Ducamp SM, Saidani T, Tavernier C, Maillefert JF. Severe pyogenic infections in patients taking infliximab: a regional cohort study. *Joint Bone Spine.* 2005 Jul; 72(4):330-4.
19. Fuentealba C. ¿Cómo se debe evaluar al paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica?. *Reumatología.* 2003; 19(4):190-93.

