

ORIGINALES

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral

J. Gulín Dávila¹ y M. A. González-Gay²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. ²Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Resumen

Objetivo: Evaluar la incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con fármacos anti-TNF α , durante el primer año de tratamiento con dichos fármacos.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo, realizado en un hospital general, de una muestra de pacientes que recibieron su primer anti-TNF α , dentro de las indicaciones autorizadas, para tratar una enfermedad reumática. El seguimiento de cada paciente se realizó durante 2 años: el año previo a recibir el fármaco y el primer año tras iniciar la terapia con el mismo. Se consideraron los procesos infecciosos graves que ocasionaron hospitalización. Se realizó un estudio de cohortes antesdespués. Se calculó la tasa de incidencia como el número de eventos (infecciones) por cada 100 habitantes/año en el primer año de tratamiento y en el año previo (período control). Se calculó el riesgo relativo.

Resultados: Fueron incluidos 196 pacientes. Se documentaron 12 procesos infecciosos graves durante el primer año de tratamiento, con un riesgo relativo de 2,4. El agente biológico más relacionado con la infección fue adalimumab. Todos los pacientes que sufrieron infección habían sido tratados de forma previa o concomitante con metotrexato y el 90,6% con glucocorticoides. La principal localización de la infección fue el aparato respiratorio (58,3%), y los gérmenes, los gram positivos (58,3%).

Conclusiones: El uso de anti-TNF α , principalmente adalimumab, lleva asociado un riesgo de sufrir procesos infecciosos graves, principalmente a nivel de tracto respiratorio, producidos por gérmenes gram (+). El uso de otros tratamientos inmunosupresores tales como metotrexato y glucocorticoides parece incrementar la predisposición a sufrir procesos infecciosos.

PALABRAS CLAVE

Factor de necrosis tumoral; adalimumab; etanercept; infliximab; infecciones; tuberculosis

Infectious events during the first year of treatment with an antagonist of the tumor necrosis factor

Abstract

Objective: To assess the incidence of severe infections in patients treated with anti-TNF- α drugs, during the first year of treatment with these drugs.

Materials and method: Retrospective observational study carried out at a general hospital from a sample of patients receiving their first anti-TNF- α drug, according to approved indications, to treat a rheumatic disease. Each patient follow-up lasted for 2 years: the year before receiving the drug and the year after starting on this therapy. We considered those severe infectious events requiring hospital admission. A cohort study was performed before-after. The incidence rates of number of events (infections) per 100,000 inhabitants/year for the first treatment year and the previous year (control period) were calculated. The relative risk was calculated.

Results: We included 196 patients. Twelve severe infectious events were recorded during the first treatment year, with a relative risk of 2.4. The biological drug most frequently associated to infection was Adalimumab. All patients having an infection had been previously or concomitantly treated with Methotrexate, and 90.6% with glucocorticosteroids. The main location of the infection was the respiratory system (58.3%), and the gram-positive microorganisms were the most frequent (58.3%).

Conclusions: The use of anti-TNF- α drugs, and mainly Adalimumab, represents a risk factor for suffering severe infections, mainly at the respiratory tract, produced by gram-positive microorganisms. The use of immunosuppressive drugs such as Methotrexate and glucocorticosteroids seems to increase the risk for such events.

KEYWORDS

Tumor necrosis factor; adalimumab; etanercept; infliximab; infections; tuberculosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaime.gulin.davila@sergas.es (Jaime Gulín Dávila).

Introducción

La incorporación de los medicamentos de origen biotecnológico al arsenal terapéutico ha supuesto una auténtica ventana a la esperanza en el paciente con patología inflamatoria de origen autoinmune, especialmente en sus manifestaciones más incapacitantes, como artritis reumatoide (AR), espondiloartropatías (EA), artritis psoriásica (AP) y artritis idiopática juvenil (AJ). Todas ellas se basan en un mecanismo fisiopatológico que implica una activación persistente e inadecuada del sistema inmune¹. Se trata de un proceso enormemente complejo con aspectos todavía sin dilucidar que implica a la inmunidad celular, donde adquieren un papel especialmente relevante las células B y T, macrófagos y citoquinas, sobre todo, IL-1, IL-6 y TNF α .

Los fármacos que actúa bloqueando la actividad del TNF α constituyen la primera línea dentro de las terapias biológicas, siendo los más ampliamente utilizados. Sus principales características se resumen en la tabla 1²⁻⁶.

Los medicamentos biológicos son armas altamente específicas contra los procesos autoinmunes. Es precisamente la especificidad en lo que recae su gran utilidad, ya que limita la acción a la diana del fármaco y disminuye la toxicidad, sin embargo, la elevada complejidad de los mecanismos inmunológicos hace que el bloqueo afecte a numerosos procesos fisiológicos, produciendo un efecto neto inmunosupresor. No podemos olvidar que una situación de inmunosupresión es dejar una puerta abierta a procesos infecciosos.

Fármacos anti-TNF α e infecciones

La artritis reumatoide, en sí misma, proporciona al paciente una mayor predisposición a sufrir procesos

infecciosos⁷. La farmacoterapia de la AR lleva asociado un incremento en la tasa de infecciones, tanto con los inmunosupresores clásicos (glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y metotrexato)⁸ como con los anti-TNF α ⁹. El grupo BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología) en su última actualización, señala a las reacciones adversas como principal causa de suspensión de tratamiento (42%), y dentro de las mismas, las infecciones (39%)¹⁰.

El incremento en el riesgo de sufrir procesos infecciosos podría considerarse una característica común de los anti-TNF α , sin embargo, la incidencia de procesos infecciosos graves no es homogénea para todos los fármacos del grupo. Los meta-análisis de Bongartz¹¹, Chen¹², Alonso-Ruiz¹³ y Wiens¹⁴ concluyen que adalimumab e infliximab llevan asociado un mayor riesgo, principalmente cuando se utilizan a dosis elevadas; en el caso de etanercept, su asociación con los procesos infecciosos no se demostró con significación estadística¹⁵. En el caso de certolizumab pegol y golimumab, últimos anti-TNF α comercializados su asociación con procesos infecciosos está aún por definir¹⁶⁻¹⁷.

Infecciones bacterianas

La pérdida de actividad de las citoquinas, principalmente el TNF α , puede afectar a la capacidad defensiva del organismo frente a bacterias intracelulares, especialmente aquellas con capacidad para formar granulomas (por ejemplo: *Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*)^{8,18}.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* cuenta con un importante aval científico, siendo conocida desde los primeros ensayos clínicos de los anti-TNF α ¹⁹. El grupo

Tabla 1. Fármacos anti-TNF α comercializados en España

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab Pegol
Nombre comercial y presentación	REMICADE® Viales 100 mg	ENBREL® Jeringa precargada 25 y 50 mg	HUMIRA® Jeringa precargada/pluma 40 mg	SIMPONI® Jeringa precargada 50 mg	CIMZIA® Jeringa precargada 200 mg
Composición	Anticuerpo monoclonal quimérico	Proteína de fusión recombinante	Anticuerpo monoclonal recombinante humano	Anticuerpo monoclonal recombinante humano	Fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante
Mecanismo de acción	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF
Indicaciones autorizadas	AR, EA y AP	AR, EA, AP y AJ	AR, EA, AP y AJ	AR, EA y AP	AR
Posología habitual	3-7 mg/kg cada 6-8 semanas	50 mg semanales	40 mg quincenales	50 mg mensuales	200 mg quincenales
Administración	Perfusión IV	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea

AR: Artritis Reumatoide. EA: Espondilitis Anquilosante. AP: Artritis Psoriásica. AJ: Artritis Juvenil. IV: intravenosa.

español BIOBADASER registró, hasta enero de 2006, 15 casos de tuberculosis de un total de 5.198 pacientes tratados con anti-TNF α , con un ratio de 172 casos/100.000 pacientes-año. Infliximab se asocia a mayor riesgo de infección, manifestándose habitualmente al poco tiempo de comenzar el tratamiento (aproximadamente 6 semanas). La incidencia fue más baja y con aparición más tardía (tiempo medio de 12 meses desde el inicio del tratamiento) en los individuos que recibieron etanercept²⁰.

El grupo BIOBADASER también estudió las infecciones por *Listeria monocytogenes*²¹ y por *Salmonella* no typhi¹⁸. La incidencia de esta infección fue superior a la observada en la población general y también a la observada en pacientes tratados con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES); no obstante, los resultados pueden tener cierta relación con la edad y la presencia de comorbilidades²¹. El caso de las infecciones por *Salmonella* no typhi los resultados no reflejaron un incremento en la incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados con FAMES ni en comparación con la población general; sin embargo la tasa de complicaciones sugieren una relación entre la actividad antagonista del TNF α y la diseminación y complicación del proceso infeccioso¹⁸.

En los últimos años se han publicado casos de infecciones graves, incluido artritis séptica por *Staphylococcus aureus* en pacientes a tratamiento con infliximab. También se han descrito neumonías (incluidos casos de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y *Legionella pneumophila*) e infecciones en vías respiratorias inferiores⁸.

Infecciones víricas

La seguridad en el uso de terapias biológicas en pacientes con infecciones víricas latentes o crónicas como hepatitis y herpesvirus ha sido sometida a continuo debate. Diversos estudios han demostrado la seguridad en el uso de anti-TNF α en infecciones crónicas por VHC, sin embargo se han asociado a un mayor riesgo de reactivación de infección por VHB²², especialmente en individuos con antígeno de superficie HBsAg positivo, en los que se han descrito casos de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron infliximab. En relación a la familia de los herpesvirus, el riesgo de reactivación de virus linfotróficos (Epstein-Barr Virus = EBV, Citomegalovirus=CMV, virus herpes HHV-6 y HHV-7) en condiciones de inmunosupresión ha sido demostrado²³.

Infecciones fúngicas

Las infecciones oportunistas por hongos destacan por su gravedad más que por su incidencia. Tsiodras et al recogieron, hasta 2008, 281 casos de infecciones fúngicas invasivas en pacientes a tratamiento con anti-TNF α (226 con infliximab, 44 con etanercept y 11 con adalimumab); los principales gérmenes aislados fueron *Histo-*

plasma sp. (30%), *Candida* sp. (23%), *Aspergillus* sp. (23%), *Coccidioides* sp (11%) y *Cryptococcus* sp (11%). El patrón de infección más común fue la neumonía en la que 29 casos (10%) terminaron con desenlace fatal²⁴. Conviene resaltar la mortalidad en infecciones invasivas por *Histoplasma* sp, que se sitúa próxima al 20%²⁵.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la incidencia de infecciones que requieren hospitalización en pacientes tratados con fármacos anti-TNF α , durante el primer año de tratamiento con dichos fármacos, en un hospital general de segundo nivel de 750 camas con un área de influencia de aproximadamente 250.000 habitantes entre 2006 y 2010.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital general de segundo nivel de todos los pacientes que recibieron su primer anti-TNF α , dentro de las indicaciones autorizadas, para tratar una enfermedad reumática de origen autoinmune.

Criterios de inclusión y exclusión

- Se incluyeron en el estudio pacientes adultos diagnosticados de AR, APS y EA tratados con un anti-TNF α entre enero de 2006 y junio de 2010.
- Fueron excluidos pacientes que habían sido tratados previamente con otro anti-TNF α . También fueron excluidos los pacientes tratados con golimumab o certolizumab pegol, al tratarse de fármacos no incluidos en la guía farmacoterapéutica y no ser terapias biológicas de primera línea durante el período de estudio.

Fuentes de información

Los datos de los pacientes se recuperaron a través de los registros de terapias biológicas del Servicio de Farmacia:

- Software SILICON®: aplicativo de prescripción electrónica.
- Software FARMIS-ONCOPHARM®: aplicativo de prescripción oncológica y mezclas intravenosas.
- Protocolos individualizados de elaboración de mezclas intravenosas.
- Autorizaciones de medicamentos de alto impacto económico.

Se revisaron todas las historias clínicas a través del aplicativo informático IANUS®. Los datos fueron recogidos

en una tabla de EXCEL® para su posterior análisis estadístico mediante el software SPSS®. Se aceptó significación estadística si $p < 0,05$.

Variables de estudio

Las variables analizadas se clasificaron en los 4 grupos siguientes:

1. *Datos demográficos*: edad al inicio de la terapia anti-TNF α y sexo.
2. *Datos relacionados con la enfermedad*: diagnóstico, cirugía ortopédica previa y comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, linfopenia y neutropenia).
3. *Datos relacionados con la farmacoterapia*: fármaco anti-TNF α tratamiento previo con esteroides, número de FAMES previos y tratamiento previo o concomitante con metotrexato.
4. *Datos relacionados con los procesos infecciosos*: localización de la infección y germen causante.

Período de estudio

El seguimiento de cada paciente se realizó durante 2 años: el año previo a recibir el fármaco y el primer año tras iniciar la terapia con el mismo.

Diseño. Estudio de los procesos infecciosos

Se consideraron los procesos infecciosos que ocasionaron hospitalización. Se realizó un estudio de cohortes antes-después. Se calculó la tasa de incidencia como el número de eventos (infecciones) por cada 100 habitantes / año en el primer año de tratamiento y en el año previo (período control). Se calculó el riesgo relativo.

Resultados

De los 233 pacientes reclutados para el estudio fueron incluidos finalmente 196. Los 37 restantes fueron rechazados al no completar un año de tratamiento con el anti-TNF α por causas ajenas a procesos infecciosos.

Características de los pacientes

El 61,7% fueron mujeres (38,3% hombres). La edad media al inicio del tratamiento con el primer anti-TNF α fue de $51,9 \pm 13,9$ años. La distribución de la población por enfermedades fue la siguiente: 52,6% artritis reumatoide, 29,1% espondilitis anquilosante y 18,4% artritis psoriásica. El 11,7% de los pacientes tuvo antecedente de cirugía ortopédica. El 34,2% de los pacientes presentó al menos una comorbilidad. La frecuencia de aparición de comorbilidades fue la siguiente: 13,7% obesidad, 12,2% linfopenia, 11,7% diabetes mellitus y 2,6% neutropenia.

Características del tratamiento

El fármaco más empleado en la población a estudio fue etanercept (40,3%), seguido de infliximab (30,6%) y adalimumab (29,1%). El 55,1% de los pacientes fue tratado previamente con glucocorticoides por vía sistémica. Recibieron metotrexato de forma previa o concomitante con el anti-TNF α el 78,1% de los pacientes. Un 92,3% recibió al menos un FAME antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF α . El promedio de FAMES recibido fue de 1,67 y un 51% fue tratado con al menos 2 fármacos.

Estudio de los procesos infecciosos

Se documentaron 12 procesos infecciosos que causaron hospitalización en pacientes tratados con fármacos anti-TNF α , con una tasa de incidencia de 6,1 casos por 100 habitantes / año. En el grupo control, se produjeron 5 casos de infección grave, con una tasa de incidencia de 2,5 casos por 100 habitantes / año. El riesgo relativo de sufrir una infección grave asociado al tratamiento con anti-TNF α fue 2,4.

El agente biológico que más se asoció a infecciones durante el primer año de tratamiento fue adalimumab con 12,6 casos por 100 habitantes / año, seguido de infliximab (6,7) y etanercept (1,6).

En lo referente a factores de riesgo de infección, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con infecciones graves y los pacientes que no sufrieron procesos infecciosos (Tabla 2), con la excepción del tratamiento previo con esteroides.

La principal localización de las infecciones fue respiratoria y los gérmenes implicados fueron mayoritariamente gram (+). Las características de los procesos infecciosos se recogen en la tabla 3.

Discusión

Los resultados del estudio demuestran que los fármacos anti-TNF α duplican ($RR=2,4$) el riesgo de sufrir procesos infecciosos. La incidencia de infección hallada en nuestra muestra (6,1 casos por 100 habitantes / año) es similar a la registrada en los últimos datos aportados por el grupo BIOBADASER en 2012 (5,3 casos por cada 100 habitantes / año)²⁶.

Existen diferencias en el riesgo infeccioso según utilizamos un fármaco u otro. En nuestra muestra, los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (adalimumab o infliximab), tuvieron una tasa de infecciones claramente superior a etanercept (12,6 y 6,7 casos por 100 habitantes / año, en los anticuerpos frente a 1,6 cuando el fármaco fue etanercept). Nuestros resultados siguen la línea de los estudios previos⁷⁻¹⁵, en los que ya se advierte un incremento en el riesgo infeccioso asociado al uso de anti-TNF α , exceptuando el caso de etanercept, cuya asociación no se pudo demostrar con sig-

Tabla 2. Factores de riesgo de infección

	Pacientes con infecciones graves (n=12) Nº casos (%)	Pacientes sin infecciones graves (n=184) Nº casos (%)	P *
Edad al inicio del tratamiento ($\mu \pm sd$)	56,2 $\pm$ 10,8	51,6 $\pm$ 14,1	0,37
Mujeres	8 (66,6)	113 (61,4)	0,71
Cirugía ortopédica previa	8,3%	11,9%	0,71
Patología:			
AR	9 (75)	94 (51,1)	0,27
EA	2 (16,7)	55 (29,9)	
APS	1 (8,3)	35 (19)	
Comorbilidades:			
Diabetes Mellitus	0 (0)	23 (12,5)	0,19
Obesidad	1 (8,3)	26 (14,1)	0,57
Linfopenia	2 (16,7)	22 (11,9)	0,63
Neutropenia	0 (0)	5 (2,7)	0,56
Uso previo de esteroides	10 (90,9)	98 (53,3)	0,01
Nº FAMES	1,75	1,62	0,36
Uso previo o concomitante de metotrexato	12 (100)	141 (76,6)	0,06

AR: Artritis Reumatoide. EA: Espondilitis Anquilosante. APS: Artritis Psoriásica. FAMES: Fármacos anti-artríticos modificadores de la enfermedad.

Tabla 3. Localización del proceso infeccioso y agente causal según el fármaco

Microorganismo productor de la infección	n	Fármaco, localización de la infección y números de casos (n)		
		Etanercept	Adalimumab	Infliximab
Bacterias Gram +	7			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4		Neumonía (4)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	Artritis séptica (1)		Infección oftálmica (1) Bursitis rodilla (1)
Bacterias Gram –	1			
<i>Escherichia coli</i>	1			Infección urinaria (1)
Micobacterias	3			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2		Tuberculosis pulmonar (2)	
<i>Mycobacterium bovis</i>	1		Tuberculosis pulmonar (1)	
Virus	1			
<i>Herpes zoster</i>	1			Infección cutánea (1)

nificación estadística. ¿Cuál es la explicación? En este sentido nos aventuramos a postular varias teorías: la vía de administración intravenosa, que en sí misma constituye una vía de entrada a microorganismos, podría explicar el mayor riesgo en el caso de utilizar infliximab; sin embargo, los datos demuestran que el problema de la infección no solamente afecta a este fármaco, sino también a adalimumab, por lo que hemos de buscar otra explicación y atribuir el riesgo infeccioso a las propiedades comunes entre ambos fármacos y que los diferencian de etanercept; infliximab y adalimumab son

anticuerpos monoclonales, mientras que etanercept es una proteína de fusión. Parece lógico, por tanto, que la estructura molecular y la selectividad por las diferentes formas del TNF α jueguen un papel importante a la hora de limitar la eficacia de la inmunidad en el control de la infección.

El tipo de infecciones que se asocian a las terapias biológicas, son producidas por patógenos intracelulares y oportunistas. Habitualmente hablamos de procesos de reactivación de infecciones crónicas por agentes que permanecen latentes o acantonados en el organismo. Por

este motivo, conocer bien el historial previo del paciente, en cuanto a patologías infecciosas se refiere, es fundamental antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos; en este sentido, diversos autores y sociedades han propuesto recomendaciones. La Sociedad Española de Reumatología (SER) propone realizar una radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF α ; además, aconseja la administración de isoniazida durante un período de 9 meses en aquellos individuos con signos sugestivos de una infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*²⁷. En nuestro estudio, en contra de lo que recoge la bibliografía, las micobacterias no son los principales agentes responsables de infección. La explicación probablemente esté en el hecho de que la mayor parte de la bibliografía disponible hasta la fecha, corresponde a estudios que recogen pacientes con inicios de tratamiento previos a 2005, cuando la aplicación de métodos de cribado de patología tuberculosa no era una práctica tan frecuente como lo es en la actualidad.

La edad y las comorbilidades de los pacientes son un aspecto importante y que contribuye al desarrollo de infecciones en pacientes con enfermedades crónicas, más aún si cabe que aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor de algún tipo; no podemos olvidar que muchos de los pacientes que reciben terapias biológicas, también están siendo tratados con metotrexato o corticoides. Además, estas terapias son de comercialización reciente, por lo que un porcentaje grande de los tratados, presentan edad avanzada. No obstante, estudios recientes demuestran que el uso de anti-TNF α lleva asociados efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y metabólico que puede mitigar, en cierta medida, el efecto de las comorbilidades²⁸⁻³⁰. Nuestro estudio presenta limitaciones por el pequeño tamaño muestral, y no es fácil poder establecer una relación clara entre las comorbilidades, el uso de otros fármacos y una mayor tasa de infección. Por ello, debemos ser cautelosos con la significación estadística obtenida.

Trabajar en el desarrollo del conocimiento en este campo es fundamental de cara al futuro para contribuir a la optimización del uso de las terapias biológicas, de ahí la gran importancia de la colaboración entre diferentes profesionales sanitarios en el descubrimiento y notificación de reacciones adversas.

En conclusión, el uso de anti-TNF α lleva asociado un riesgo de sufrir procesos infecciosos graves. Etanercept se postula como un fármaco más seguro que adalimumab e infliximab en cuanto a riesgo infeccioso. El uso de otros tratamientos inmunosupresores tales como metotrexato y glucocorticoides parece incrementar la predisposición a sufrir procesos infecciosos. Las bacterias gram (+) son los gérmenes habitualmente implicados en este tipo de infecciones, que se localizan fundamentalmente en el tracto respiratorio.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas 5ª Ed (186-190) 2008.
2. Marenco de la Fuente JL y Solís Díaz R. Antagonistas del TNF α Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clin*. 2009;5(51):71-6.
3. González-Gay MA, Agudo M. Fármacos antifactor de necrosis tumoral α en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamientos convencionales. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(15):684-5.
4. Clifton O, Bingham III, M.D. Emerging Therapeutics for Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):210-5.
5. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(4):976-86.
6. Rutgeerts P, Schreiber S, Feagan B, Keininger DL, O'Neil L, Fedorak RN; CDP870 Crohn's Disease Study Group. Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNF α , improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(3):289-96.
7. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):183-99.
8. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1157-60.
9. Alonso-Ruiz A. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos anti-TNF α . *Reumatol Clin*. 2008;4 Supl. 3:18-23.
10. Carmona L y Grupo de Estudio BIOBADASER. Actualización de BIOBADASER. *Reumatol Clin*. 2009;5(51):66-70.
11. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295 (19):2275-85.
12. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006;10(42):1-229.
13. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;17:9-52.
14. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010;30(4):339-53.
15. Salvana EM, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):274-90.
16. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs*. 2009;23(2):125-35.
17. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(5): 773-86.
18. Peña-Sagredo JL, Fariñas C, Perez-Zafrilla B, Cruz-Valenciano A, Crespo M et al; BIOBADASER and EMECAR Groups. Non-typhi Salmonella infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):920-5.
19. Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Supl. 3:S194-8.
20. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor

- antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61.
21. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, Giménez-Ubeda E, Muñoz-Fernández S et al; Biobadaser group. *Listeria monocytogenes* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):854-9.
 22. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1217-28.
 23. Torre-Cisneros J, Del Castillo M, Castón JJ, Castro MC, Pérez V, Collantes E. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44 (9):1132-5.
 24. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):181-94.
 25. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Joseph Wheat L. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):85-92.
 26. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafrilla B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc).* 2011;137(12):533-40.
 27. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1766-72.
 28. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193(1):153-9.
 29. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, de Matias JM, Martin J, Dessein PH, Llorca J. Short-term effect of anti-TNF-alpha therapy on nitric oxide production in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):452-8.
 30. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1821-4.