

Infecciones en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos anti-TNF α

Alberto Alonso Ruiz

Servicio de Reumatología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

Las infecciones son más frecuentes en los pacientes afectos de artritis reumatoide (AR). La capacidad de los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) (infiximab, etanercept y adalimumab) para aumentar el riesgo de infecciones ha sido motivo de discusión durante los últimos años. Sólo en dos de los ensayos clínicos que han permitido la comercialización del infiximab y del adalimumab, se observó una mayor incidencia de infecciones graves. No se observó mayor incidencia de tuberculosis (TB) en los ensayos. Sin embargo, más tarde se han publicado estudios no controlados que muestran mayor incidencia de infecciones y de TB en pacientes con AR que reciben anti-TNF α . La discordancia entre los ensayos clínicos iniciales y los estudios no controlados posteriores ha sido el motivo de la realización de metaanálisis que estudian la frecuencia de infecciones en pacientes con AR que reciben fármacos anti-TNF α . Los tres metaanálisis publicados muestran un incremento del riesgo de infecciones en los pacientes con AR en tratamiento con infiximab y con adalimumab, especialmente cuando se administran dosis altas. El riesgo no parece estar aumentado con etanercept, probablemente debido a que no se han utilizado dosis superiores a las recomendadas en los ensayos analizados. El aumento en el riesgo de infecciones no fue detectado en los ensayos clínicos, pero el metaanálisis aumenta la potencia estadística y permite demostrar el incremento del riesgo de infecciones. Existe una relación causal entre la administración de fármacos anti-TNF α y el desarrollo de infecciones que cumple todos los criterios de causalidad.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Anti-TNF α . Infección.

Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis Undergoing Anti-TNF α Drug Therapy

Infections are more frequent in patients with rheumatoid arthritis (RA). The capacity of the anti-TNF drugs (infiximab, etanercept, and adalimumab) to increase the risk of infections has been a motive of discussion during the past years. Only in two of the trials that have allowed the marketing of the infiximab and adalimumab more serious infections were observed. TB was not observed in the trials. Nevertheless, later they have been published not controlled studies that show infections and TB in patients with RA that receive anti-TNF α drugs. The disagreement between the trials and the not controlled studies has been the motive of the accomplishment of metaanalysis which study the frequency of infections in patients with RA that receive anti-TNF α drugs. The three metaanalysis published show an increase of the risk of infections in patients with AR in treatment with infiximab and with adalimumab, specially when they administer high doses. This risk does not seem to increase with etanercept, probably due to the fact that doses superior to the recommended ones have not been used in the analyzed trials. Increased risk of infections was not detected in the trials, but the metaanalysis increases the statistical power and allow demonstrating increased risk of infections. A causal relation exists between the administration of anti-TNF α and the development of infections, fulfilling all the criteria of causality.

Key words: Rheumatoid arthritis. Anti-TNF α . Infection.

Esta revisión ha sido presentada en el I Simposio de infección y patologías microcristalinas, de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (Cádiz, 8 de marzo de 2008).

Correspondencia: Dr. A. Alonso Ruiz.
Servicio de Reumatología. Hospital de Cruces.
48903 Baracaldo. Vizcaya. España.
Correo electrónico: alonsoru@teleline.es

Introducción

Los pacientes afectos de artritis reumatoide (AR) tienen una incidencia de infecciones elevada¹. La enfermedad es un factor de riesgo en sí misma, si bien otros factores pueden influir: limitación funcional, comorbilidad y especialmente la administración de algunos fármacos². El riesgo de infecciones está elevado en los pa-

cientes que reciben glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y metotrexato³. El descubrimiento de que una citocina producida por los macrófagos, el factor de necrosis tumoral (TNF), tiene un papel central en la patogenia de la AR y ha dado lugar a la introducción de los fármacos anti-TNF α (infiximab, etanercept y adalimumab). La evidencia de su eficacia en el tratamiento de la AR ha supuesto un avance importante en el manejo de la enfermedad. Entre los efectos adversos descritos en pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF α , destacan por su frecuencia y gravedad las infecciones. A pesar de que el TNF tiene un papel muy importante en la defensa del organismo contra las infecciones, la constatación de este efecto adverso ha sido posterior a la comercialización de estos fármacos y continúa siendo un tema controvertido.

Incidencia de infecciones en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α incluidos en ensayos clínicos y en estudios no controlados

Si revisamos los ensayos clínicos que han permitido la comercialización del infiximab⁴⁻⁶, etanercept⁷⁻¹⁰ y adalimumab¹¹⁻¹⁵ (tabla 1), nos encontramos que en gran parte de los ensayos no se hace referencia al número de infecciones que los pacientes tuvieron. En todos los ensayos se facilita el número de infecciones graves, ex-

cepto en el ensayo de Bathon et al⁹. Sólo en los ensayos de St. Clair et al⁵ (infiximab) y Keystone et al¹⁴ (adalimumab), se observa una mayor incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes que reciben un fármaco anti-TNF α . No se observó tampoco una mayor incidencia de tuberculosis (TB) en estos pacientes. Así pues, la conclusión de la mayor parte de los ensayos fue que no había mayor riesgo de infecciones. Después de su comercialización, comenzaron a publicarse estudios no controlados que mostraron una mayor incidencia de infecciones en pacientes con AR que reciben anti-TNF α ^{16,17}. Probablemente, esta discordancia se debe a que los pacientes incluidos en los ensayos no son representativos de la población de AR, el número de pacientes incluidos es escaso y el período de seguimiento es corto.

En 2003, Gomez-Reino et al¹⁸ publicaron el análisis de BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología) de los pacientes en tratamiento con infiximab y etanercept. Hasta febrero de 2002, se registraron en BIOBADASER 1.540 pacientes. Se registraron 17 casos de tuberculosis en pacientes tratados con infiximab, lo que representa una incidencia muy superior a la incidencia de TB en la población española. En los primeros 5 meses de 2002, después de la publicación de unas guías oficiales para la prevención de TB en pacientes tratados con biológicos, sólo se registró 1 nuevo caso de TB. En 2005, Carmona et al¹⁹

TABLA 1. Infecciones en los ensayos con pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNF α

Ensayo	Infecciones			Infecciones graves		
	Anti-TNF α	Control	p	Anti-TNF α	Control	p
Infiximab						
Lipsky et al ⁴	224/320 (72%)	53/88 (60%)	NS	22/340 (6%)	7/88 (8%)	NS
St. Clair et al ⁵	414/751 (55%)	141/298 (44%)	< 0,05	40/751 (5%)	6/298 (2%)	< 0,05
Westhovens et al ⁶	NF	NF		24/721 (3%)	6/363 (2%)	NS
Etanercept						
Moreland et al ⁷	NF	NF		0/154	0/80	NS
Weinblatt et al ⁸	30/59 (51%)	19/30 (63%)	NS	0/59	0/30	NS
Bathon et al ⁹	NF	NF		NF	NF	
Van der Heijde et al ¹⁰	285/454 (63%)	147/228 (64%)	NS	47/454 (10%)	25/228 (11%)	NS
Adalimumab						
Weinblatt et al ¹¹	NF	NF		2/209 (1%)	0/62	NS
Van de Putte et al ¹²	NF	NF		10/434 (2%)	0/110	NS
Furst et al; STAR ¹³	166/318 (52%)	157/318 (49%)	NS	4/318 (1%)	6/318 (2%)	NS
Keystone et al ¹⁴	269/419 (64%)	111/200 (55%)	< 0,05	16/419 (4%)	1/200 (1%)	< 0,05
Breedveld et al ¹⁵	NF	NF		12/542 (2%)	7/257 (3%)	NS

NF: no facilitado; NS: no significativo; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

recogieron los datos de TB en BIOBADASER y en EMECAR, y compararon la incidencia de TB previa a la puesta en marcha de las guías de prevención (incidencia pre) en pacientes tratados con anti-TNF α con la incidencia posterior (incidencia pos). La incidencia pre era 22,6 veces más alta que en la población española y 6,2 veces más alta que en los pacientes con AR de la base de datos EMECAR. La incidencia pos disminuye un 83% y alcanza a la incidencia observada en el EMECAR. Los 3 fármacos anti-TNF α están relacionados con desarrollo de TB. Sin embargo, el riesgo es mayor con infliximab (144 casos/100.000 pacientes-año) que con etanercept (35/100.000 pacientes-año). El riesgo con adalimumab parece ser intermedio²⁰.

Metaanálisis de las infecciones en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF

La discordancia entre las conclusiones de los ensayos clínicos⁴⁻¹⁵ y los datos obtenidos en estudios no controlados posteriormente a la comercialización de los fármacos anti-TNF α ¹⁶⁻²⁰ han sido el motivo de utilizar el metaanálisis para evaluar nuevamente un posible aumento de incidencia de infecciones. Se han publicado

tres metaanálisis que estudian la frecuencia de infecciones en pacientes con AR que reciben fármacos anti-TNF α ²¹⁻²³. En la tabla 2 se presenta un resumen de los resultados.

El metaanálisis de Bongartz et al²¹ estudió las infecciones graves y el desarrollo de tumores en 9 ensayos que incluyeron a 3.493 pacientes afectados de AR tratados con un anti-TNF α monoclonal (infiximab o adalimumab) y 1.512 tratados con placebo. Se excluyó del análisis el etanercept. Había 126 pacientes con infecciones graves en el grupo de los pacientes que recibían un fármaco anti-TNF α y 26 en el grupo control. Las conclusiones de este metaanálisis fueron que se incrementa el riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab o con adalimumab (*odds ratio* [OR] = 2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-3,1), con un NND (número de pacientes necesario para que se produzca daño) de 59 (39-125). El riesgo parece superior con dosis altas (OR = 2,3; IC del 95%, 1,5-3,6) (tabla 2). Sólo 12 de las 126 infecciones eran granulomatosas: 12 TB, 1 histoplasmosis, 1 coccidiomicosis. Las conclusiones de este metaanálisis han levantado una cierta controversia debido a la dificultad de valorar un incremento de efectos adversos raros con un número de ensayos escaso y de corta duración²⁴.

TABLA 2. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos anti-TNF α . Resumen de los datos obtenidos por metaanálisis

Metaanálisis; fármacos anti-TNF α	Infecciones	Infecciones graves
Bongartz T et al ²¹ ; infliximab, adalimumab	No estudiado	Todas las dosis, OR = 2,0 (1,3-3,1)* NND = 59 (39-125) Dosis altas, OR = 2,3 (1,5-3,6)* Dosis bajas, OR = 1,8 (1,1-3,1)*
Chen YF et al ²² ; infliximab, adalimumab, etanercept	Infiximab (no estudiado) Adalimumab Todas las dosis, RR = 1,19 (1,08-1,31)* Dosis recomendadas, RR = 1,18 (1,07-1,26)* Etanercept Dosis recomendadas, RR = 1,01 (0,83-1,24)	Infiximab Todas las dosis, RR = 2,74 (1,12-6,70)* NND = 25 (16,7-100) Dosis recomendadas, RR = 1,32 (0,74-2,35) Adalimumab Todas las dosis, RR = 2,27 (1,00-5,18)* Dosis recomendadas, RR = 2,35 (1,03-5,34)* Etanercept Dosis recomendadas, RR = 0,77 (0,37-1,48)
Alonso-Ruiz A et al ²³ ; infliximab, adalimumab, etanercept	Anti-TNF α (todas las dosis), RR = 1,08 (0,95-1,22) Infiximab, RR = 1,17 (1,05-1,31)* NND = 10 (7-24) Adalimumab, RR = 1,11 (0,99-1,23) Etanercept, RR = 0,96 (0,85-1,07)	Anti-TNF α (todas las dosis), RR = 1,35 (0,84-2,16) Infiximab, RR = 1,76 (0,91-3,40) Adalimumab, RR = 1,24 (0,56-2,75) Etanercept, RR = 0,94 (0,38-2,32)
		Análisis combinado sólo con infliximab y adalimumab RR = 1,49 (1,01-2,20)* NND = 61 (41-126)
		Análisis con infliximab a dosis altas RR = 2,34 (1,27-4,32)* NND = 40 (26-91)

NND: número de pacientes necesario para que se produzca daño; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; OR: *odds ratio* con límites de confianza del 95%; RR: riesgo relativo con límites de confianza del 95%.

*p < 0,05.

El metaanálisis de Chen et al²² es un complejo y extenso documento que analiza la eficacia, la seguridad y la razón coste/efectividad de las fármacos anti-TNF α en la artritis reumatoide. Incluye 29 ensayos (9 con adalimumab, 11 con etanercept y 9 con infliximab), a pesar de que su revisión se realizó en febrero de 2005, debido a que se incluyeron estudios de corta duración y estudios en los que el fármaco anti-TNF α fue administrado por vías diferentes de las recomendadas. En conjunto, hay gran heterogeneidad en los ensayos incluidos. El análisis muestra un riesgo aumentado de infecciones con infliximab y adalimumab, tanto con todas las dosis como con las dosis recomendadas (tabla 2).

El metaanálisis de Alonso-Ruiz et al²³ estudió la eficacia (con resultados a los 6 o a los 12 meses) y la seguridad de infliximab, adalimumab y etanercept, incluyendo ensayos con criterios muy estrictos (los ensayos debían estar publicados en su totalidad, la vía de administración debía ser la recomendada, la duración del ensayo debía ser de al menos 6 meses y alguno de los brazos de tratamiento debía ser con la dosis recomendada de anti-TNF α) con objeto de reducir la heterogeneidad. Se incluyeron 13 ensayos (4 con infliximab, 4 con etanercept y 5 con adalimumab). Sólo en 6 de los 13 ensayos se recogió el número de pacientes que presentaron una infección, y no se demostró una diferencia significativa en el número de infecciones que presentaron los pacientes en tratamiento con anti-TNF α frente al grupo control (riesgo relativo [RR] = 1,08; IC del 95%, 0,95-1,22). Sin embargo, en los pacientes tratados con infliximab, el número de infecciones fue superior (RR = 1,17; IC del 95%, 1,05-1,31) al grupo control, con NND = 10 (7-24) (tabla 2). El número de infecciones graves fue similar en el grupo de pacientes en tratamiento con un fármaco anti-TNF α y en los pacientes del grupo control, 1,35 (0,84-2,16). Sin embargo, si se analiza sólo infliximab y adalimumab utilizando un modelo de efectos fijos en vez de aleatorios, se alcanza significación estadística (1,49 [1,01-2,20]), con NND = 61 (41-126). Si analizamos conjuntamente a los pacientes que recibieron dosis de infliximab superiores a las recomendadas en los dos ensayos en que se describe este aspecto^{5,6}, se demuestra que se presentaron más infecciones graves que en el grupo control (2,34 [1,27-4,32]), con NND = 40 (26-91).

Causalidad de las infecciones en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α

Se considera que el ensayo clínico no es el mejor método para el estudio de seguridad de un fármaco, debido a que el número de pacientes incluidos puede ser insuficiente, la duración del ensayo es corta y los pacientes incluidos pueden no ser representativos de la práctica clínica habitual. Quizá por estos motivos no es raro,

TABLA 3. Criterios de causalidad de Agustin Bradford Hill

1. Precedencia temporal (la causa precede al efecto)
2. Fuerza de la asociación y significación estadística (la fuerza de la asociación se mide por la magnitud del riesgo relativo (RR#1). Cuanto más alejado esté el RR de la unidad, más fuerte es una asociación)
3. Gradiente biológico (gradiente dosis-respuesta: según aumenta la dosis del fármaco recibido, mayor es el riesgo de infección)
4. Plausibilidad biológica o coherencia (la relación entre una exposición y un efecto depende del grado de conocimiento biológico existente en ese momento)
5. Evidencia experimental (disminución o desaparición del efecto cuando se suprime la causa)
6. Consistencia o repetición de la asociación (repetición de la asociación en diferentes pacientes y circunstancias)

como ha sucedido con los fármacos anti-TNF α , que en los ensayos no se detecte un incremento en el número de infecciones y que después esto se demuestre en estudios no controlados, que suelen tener períodos de seguimiento más largos, con gran número de pacientes, en general más representativos de la práctica clínica habitual. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados tienen la ventaja de tener una adecuada selección aleatoria, que permite comparar grupos de pacientes con características similares, además de que el control y el seguimiento suelen ser muy cuidadosos. El metaanálisis puede incrementar la potencia estadística de los ensayos, analizando una muestra de pacientes mucho mayor. Es evidente que lo que no se demostraba en los ensayos clínicos analizados individualmente, es muy evidente en un metaanálisis basado en los mismos ensayos clínicos.

Se denomina causalidad a la forma de establecer la relación entre dos variables, una exposición y un efecto. En 1965, Agustín Bradford Hill²⁵ estableció sus criterios de causalidad, que permiten analizar de forma más completa la causalidad de un fármaco en el desarrollo de un efecto adverso. Si los aplicamos en el caso de las infecciones en pacientes con AR que reciben fármacos anti-TNF α (tabla 3), apreciamos como se cumplen todos los criterios de causalidad.

Los primeros dos criterios son absolutamente fundamentales. La precedencia temporal consiste en que la causa (administración del fármaco anti-TNF α) precede al efecto (infección). La asociación estadística se mide por la magnitud del RR, cuanto más alejado esté el RR de la unidad, más fuerte será la asociación. En los tres metaanálisis²¹⁻²³ se observan RR estadísticamente significativos (tabla 2), lo que demuestra que los pacientes con AR a quienes se administra un fármaco anti-TNF α tienen un riesgo elevado de infecciones graves.

El criterio del gradiente biológico consiste en que, según aumenta la dosis del fármaco recibido, mayor es el

riesgo de infección. Tanto en el metaanálisis de Bon-gartz et al²¹ como en el de Alonso-Ruiz et al²³ se demuestra que el riesgo de infecciones graves aumenta con dosis superiores a las recomendadas de adalimumab y de infliximab.

La plausibilidad biológica es que la relación entre una exposición y un efecto depende del grado de conocimiento biológico existente en ese momento. El TNF es una citocina proinflamatoria producida en forma primaria por monocitos/macrófagos en respuesta a bacterias, hongos y virus. Además, se requiere el TNF para que el granuloma se forme y se mantenga. Así pues, es plausible pensar que la inhibición del TNF pueda facilitar el desarrollo de infecciones.

Evidencia experimental es la disminución o desaparición del efecto cuando se suprime la causa. No existen estudios específicos que permitan respaldar este criterio de causalidad, si bien la incidencia de TB se incrementó de forma significativa en los pacientes que recibían infliximab¹⁸ y se normalizó cuando se pusieron en marcha las medidas preventivas adecuadas¹⁹.

También se cumple el criterio de consistencia o repetición de la asociación, es decir, la repetición de la asociación en diferentes pacientes y circunstancias. Se ha demostrado una incidencia aumentada de infecciones en pacientes con AR en tratamiento con fármacos anti-TNF α en pacientes incluidos en ensayos clínicos^{5,14,21-23}, en estudios no controlados¹⁶, en pacientes incluidos en bases de datos^{18,19}, tanto en pacientes con AR de reciente comienzo⁵ como de larga evolución¹⁴.

Relación eficacia/seguridad en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α

Ante la evidencia de un riesgo incrementado de infecciones en pacientes con AR en tratamiento con un fármaco anti-TNF, se debe valorar si es conveniente administrar este fármaco a nuestros pacientes. En este sentido, se puede comparar la eficacia de los anti-TNF α mediante el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) y la seguridad, mediante el NND para infecciones graves. El NNT para obtener una respuesta ACR20 oscila entre 4 y 6; para obtener una respuesta ACR50, entre 5 y 6, y para obtener una respuesta ACR70, entre 7 y 9^{22,23}. El NND para desarrollar una infección grave oscila entre 25 y 61 en pacientes tratados con infliximab o con adalimumab²¹⁻²³.

Conclusiones

Existe un incremento del riesgo de infecciones en los pacientes con AR en tratamiento con infliximab y con adalimumab, especialmente cuando se administran dosis altas. El riesgo no parece que esté aumentado con

etanercept, si bien esto pudiera estar en relación con que no se han utilizado dosis superiores a las recomendadas en los ensayos analizados.

No se detectó en los ensayos clínicos aumento en el riesgo de infecciones, por ser una muestra insuficiente para alcanzar significancia estadística. Los metaanálisis aumentan la potencia estadística y permiten demostrar el incremento del riesgo de infecciones. Existe una relación causal entre la administración de fármacos anti-TNF α y el desarrollo de infecciones que cumple todos los criterios de causalidad.

La relación eficacia/seguridad (NNT/NND) permite recomendar el uso de los fármacos anti-TNF α en la AR. Sin embargo, es importante mantener un adecuado seguimiento de los pacientes, evitar administrar infliximab o adalimumab a dosis superiores a las recomendadas, cumplir las recomendaciones de prevención de la TB y tratar precozmente las infecciones que presenten los pacientes.

Bibliografía

- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2287-93.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2294-300.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2007;46:1157-60.
- Lipsky PE, Van der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1595-602.
- St. Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen J, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43.
- Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. A large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1075-86.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478-86.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340:253-9.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586-93.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolognini H, Melo-Gomes J, et al; for the TEMPO study investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063-74.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
- Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:508-16.

13. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30:2563-71.
14. Keystone EC, Kavanaugh, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-11.
15. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
16. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:617-21.
17. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3403-12.
18. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
19. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
20. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
21. 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;295:2275-85.
22. 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;10:1-248.
23. Alonso-Ruiz A, Pijoan JL, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Anti-tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008;9:52.
24. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther*. 2008;8:111-3.
25. Delgado M. Causalidad. En: Delgado M, Doménech JM, editores. *Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 7. Investigación científica: diseño de estudios*. Barcelona: Signo; 2001. p. 23-53.