

# Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide: actualización sobre la seguridad de los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa

Efraín Díaz-Jouanen,\* Carlos Abud-Mendoza,<sup>†</sup> Mario Alberto Garza- Elizondo,<sup>‡</sup> Gabriel Medrano-Ramírez,<sup>§</sup> Rubén Burgos-Vargas,<sup>||</sup> José Javier Orozco-Alcalá,<sup>¶</sup> César Francisco Pacheco-Tena,\*\* Carlos Pineda,<sup>††</sup> Juan Carlos Pozos-Espíndola,<sup>‡‡</sup> Francisco Ramos-Niembro,<sup>§§</sup> Manuel Robles-San-Román,<sup>||||</sup> Jesús Ernesto Santana-Sahagún<sup>¶¶</sup>

Grupo de Estudio de Nuevas Terapias de Enfermedades reumáticas (GENTE),

\* Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Ángeles Lomas.

<sup>†</sup> Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

<sup>§</sup> Hospital General de México y Universidad Nacional Autónoma de México. <sup>‡</sup> Facultad de Medicina, Hospital Universitario UAM.

<sup>||</sup> Hospital General de México. <sup>¶</sup> Universidad de Guadalajara.

\*\* Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua, Hospital Central Universitario de Chihuahua.

<sup>††</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación. <sup>‡‡</sup> Centro Médico MEDICI, Abbott Laboratorios.

<sup>§§</sup> Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana. <sup>||||</sup> Centro Médico de Toluca.

<sup>¶¶</sup> Hospital Regional Zona 20, ISSSTE CALI, Tijuana, UCSD Center for Innovative Therapies.

## **Guidelines in RA treatment: concepts on safety and recommendations using anti-TNF- $\alpha$ inhibitors**

### **ABSTRACT**

*Recommendations for the use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) with both conventional and biological agents in Rheumatoid Arthritis (RA) must be based on their safety profile, adverse effects, risks, and advantages. With the purpose of presenting the most updated information about the safety of tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) antagonists, in this article we summarize the literature published during the last three years about this sort of biological agents in specific clinical situations, such as risk of developing infections, cancer, cardiovascular diseases, and autoimmunity; as well as their administration to patients who will undergo surgical procedures, pregnant and/or breast-feeding women, and patients who need immunizations. Likewise, in this analysis we offer specific recommendations, based on evidence, for the best anti-TNF- $\alpha$  management.*

**Key words.** (TNF $\alpha$ ) antagonists. Rheumatoid arthritis. Infections. Cancer. Cardiovascular risk. Surgery. Autoimmunity. Pregnancy. Lactation. Immunization.

## **RESUMEN**

Las recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide (AR) con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), tanto convencionales como biológicos, deben basarse en la seguridad, efectos adversos, riesgos y beneficios de los mismos. Con la intención de presentar la información más actualizada sobre la seguridad de los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-alfa), resumimos en este artículo la literatura publicada entre el 2005 y 2007 sobre esta clase de agentes biológicos en situaciones especiales como son el riesgo de desarrollar infecciones, cáncer, problemas cardiovasculares y autoinmunidad, así como su empleo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, mujeres embarazadas y/o lactando, y pacientes que requieren inmunizaciones. Asimismo, acompañamos este análisis con recomendaciones específicas basadas en la evidencia para el manejo óptimo de los anti-TNF-alfa.

**Palabras clave.** Antagonistas de TNF $\alpha$ , Artritis reumatoide. Infecciones. Cáncer. Riesgo cardiovascular. Cirugía. Autoinmunidad. Embarazo. Lactancia. Inmunizaciones.

## INTRODUCCIÓN

En el mes de septiembre de 2005 publicamos como artículo especial en la Revista de Investigación Clínica, las recomendaciones para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En la misma se analizó ampliamente el empleo de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), tanto convencionales como biológicos.<sup>1</sup>

A partir de entonces la información sobre la seguridad de la terapia biológica, específicamente de los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-alfa), se ha incrementado, cobrando en situaciones especiales particular relevancia. Por ello, en este documento se revisa la literatura publicada en los últimos tres años y se presentan las recomendaciones de los autores sobre la seguridad de este grupo de agentes biológicos respecto al desarrollo de infecciones, cáncer, riesgo cardiovascular, autoinmunidad, así como su empleo y seguridad en procedimientos quirúrgicos, embarazo, lactancia e inmunizaciones.

Los artículos seleccionados en esta revisión se identificaron a través de una búsqueda en la base de datos de PubMed entre los años 2005 y 2007 utilizando como palabras de entrada *tumor necrosis factor alpha/antagonists and inhibitors, etanercept, infliximab, y adalimumab*, tanto de manera individual como combinados con los términos *adverse events, side effects, infection, neoplasm, cardiovascular diseases/risk, surgery, autoimmunity, autoantibodies, pregnancy, lactation, vaccinations, e immunizations*. De la misma manera también se analizaron todos los trabajos pertinentes publicados en los libros de los resúmenes de los congresos del *American College of Rheumatology (ACR)* y de la *European League Against Rheumatism (EULAR)* de los mismos años. Por último, también se incluyeron artículos que no habían sido detectados, pero que aparecían citados en la bibliografía de los trabajos seleccionados inicialmente.

### ANTI-TNF-ALFA E INFECCIONES

El empleo de FARME en AR, en particular la administración de agentes anti-TNF-alfa, debe cumplir con reglas de seguridad que eviten al máximo los efectos adversos relacionados con procesos infecciosos. Diversos informes en la literatura muestran que los pacientes tratados con esta modalidad tienen mayor riesgo de contraer algunas infecciones de patógenos intracelulares, si se les compara contra la población general, aunque por métodos estadísticos

el riesgo de infecciones es similar a lo observado en pacientes con AR tratados sin esta modalidad terapéutica.<sup>2-5</sup> En particular, es menester destacar la mayor incidencia de tuberculosis y otras enfermedades oportunistas con el empleo de estos medicamentos; el riesgo de tuberculosis es mayor en los pacientes tratados con infliximab que con etanercept y adalimumab.<sup>3,4</sup>

En un estudio reciente de la Clínica Mayo<sup>4</sup> se compararon pacientes con AR tratados con anti-TNF-alfa o FARME para determinar la tasa de infecciones graves, el sitio de infección y el tipo de bacteria. Se definió como infección grave aquella que requirió hospitalización, la que podía causar la muerte o la que requiriera antibióticos intravenosos. Dicho estudio se conformó con 3,596 pacientes tratados con etanercept, 2,878 con infliximab y 1,190 con adalimumab. Se observaron 525 infecciones graves en el grupo de anti-TNF-alfa, en comparación con sólo 56 del grupo con FARME, después de seguimiento de 1.26 años, y 0.94 años, respectivamente. Esto se traduce en una tasa cruda de 53 eventos/1,000 personas año en el grupo bajo estos biológicos, y de 41 eventos/1,000 personas año en el grupo control (Riesgo Relativo [RR] 1.28 con Intervalo de Confianza [IC]: 95%), la cual no demostró diferencia estadísticamente significativa entre los dos. Al comparar la posibilidad ajustada de muerte entre los grupos tampoco se observó una diferencia significativa (Razón de momios [OR]: 0.60).

También se ha demostrado que el solo hecho de recibir FARME o glucocorticoides incrementa el riesgo de infección grave hasta 2.2/100 pacientes y el de bacteremia o septicemia de 3.9/100 pacientes año.<sup>3</sup> Con el empleo de metotrexato, el riesgo de infecciones graves en pacientes que utilizan glucocorticoides se duplica, mientras el riesgo de septicemia o bacteremia es de 2.5. En 19 casos de infección intracelular (10 por *M. tuberculosis*, dos por *Legionella pneumophila*, tres por *Listeria monocitogenes*, tres por *Salmonella* y uno por *M. fortuitum*), el grupo de pacientes que adicionalmente recibió anti-TNF-alfa presentó una incidencia cruda de tuberculosis de 0.5, 1.5, y 0.9 sobre 1,000 personas-año, para etanercept, infliximab y adalimumab, respectivamente. Comparado contra etanercept, el RR para tuberculosis fue de 4.9 y 3.5 con infliximab y adalimumab, respectivamente. En siete pacientes con infliximab se diagnosticó tuberculosis a los tres meses de iniciado el tratamiento y en dos de etanercept a los dos y nueve meses. El único caso con adalimumab se diagnosticó a los 11 meses. De los 10 casos de tuberculosis, siete fueron extrapulmonares.<sup>2,3</sup>

Las infecciones más frecuentes en el grupo bajo terapia anti-TNF-alfa se presentaron en el aparato respiratorio bajo (21/1,000 personas-año),<sup>2-4</sup> seguido por la piel y tejidos blandos (12/1,000 personas-año), huesos y articulaciones (7/1,000 personas-año) y aparato urinario (5/1,000 personas-año). Aunque los pacientes tratados con FARME tuvieron un riesgo mayor de infección de vías respiratorias bajas que aquellos bajo tratamiento con los biológicos, la diferencia no fue significativa; los pacientes con anti-TNF-alfa tuvieron un riesgo elevado de infección de piel y tejidos blandos (RR 4.28 IC 1.06-17.7).<sup>2-6</sup>

En estudios de casos y controles para encontrar la asociación de FARME con infecciones graves, incluida una cohorte de 23,733 pacientes con AR entre 1980 y 2003, se estimó que el riesgo para procesos infecciosos que requieren hospitalización fue más elevado con exposiciones recientes a ciclofosfamida (RR 3.26, IC 95%, 2.28-4.67), glucocorticoides (RR 2.56, IC 95%, 2.29-2.85) y azatioprina (RR 1.52, IC 95%, 1.18-1.97). Asimismo, se observó incremento en el riesgo de neumonía con el empleo de metotrexato (RR 1.16, IC 95%, 1.02-1.33). Estos resultados fueron similares tanto para el período previo a la introducción al mercado de estos productos biológicos, como en el posterior a su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA). Igualmente, el RR de infección con agentes anti-TNF-alfa aumentó dos veces.<sup>7</sup>

En una cohorte observacional de 4,167 pacientes con AR (que iniciaron tratamiento con medicamentos anti-TNF-alfa entre 1999 y 2003) se identificaron todos los procesos infecciosos asociados, así como en todos los pacientes hospitalizados (n = 44,946) por alguna razón y con diagnóstico de AR (entre 1964 y 2003) con datos recolectados de manera prospectiva de registros suecos. Entre los pacientes con AR tratados con anti-TNF-alfa se observaron 367 hospitalizaciones con infecciones (7,776 personas/año). Dentro de la cohorte de 44,946 pacientes con AR, el RR de infección asociado al empleo de estos agentes biológicos fue de 1.43 (IC 95%, 1.18-1.73) durante el primer año de tratamiento, 1.15 (IC 95%, 0.88-1.51) durante el segundo año y 0.82 (IC 95%, 0.62-1.08) después de dos años.<sup>8</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis del uso de anti-TNF-alfa, riesgo de infecciones y de neoplasias se incluyeron nueve estudios con 3,493 pacientes con AR quienes recibieron anti-TNF-alfa, así como 1,512 controles tratados con FARME convencionales. El OR para neoplasias fue de 3.3 (IC 95%, 1.2-9.1), mientras que para infección grave fue 2.0 (IC 95%, 1.3-3.1). La frecuencia de neoplasias

fue significativamente mayor en quienes recibieron las dosis más elevadas. El número necesario de paciente tratados para el desarrollo de neoplasia adicional fue 154 (IC 95%, 91-500) y para infecciones graves de 59 (IC 95%, 39-125).<sup>9</sup>

El estudio alemán RABBIT (*RA-observation under biologic therapy*) incluyó 1,529 pacientes para análisis: 512 con etanercept, 346 con infliximab, 70 con anakinra y 601 con FARME. Doscientos cuatro pacientes tuvieron infecciones con un RR general para eventos adversos de 3.3-4.1 para eventos adversos moderados a graves; en total para etanercept 6.42 (95% CI 4.5-9.1), para infliximab 6.15 (4.0-9.5) y controles 2.28 (1.3-3.9) con p < 0.001. Los investigadores estimaron que la terapia biológica causa dos terceras partes de la incidencia de eventos adversos.<sup>10</sup> Los biológicos y, en particular, los anti-TNF-alfa pueden reactivar tuberculosis latente. El riesgo también parece ser mayor para otros procesos infecciosos asociados con inmuno-incompetencia celular como *Legionella*, *Salmonella*, y *Listeria*; esta última se asocia al empleo de infliximab y en personas mayores de 65 años.<sup>11</sup>

De acuerdo con lo informado en la literatura, el índice global de infecciones en pacientes tratados con agentes anti-TNF-alfa, comparado con FARME, no es significativamente mayor, excepto para la tasa de infecciones en piel y tejidos blandos la tasa de infecciones en piel y tejidos blandos (RR 2.95 95% CI 0.9-9.4 para etanercept y 2.63 con 95% CI 0.7-9.3 para infliximab) y la duplicación del riesgo de infecciones bacterianas graves.<sup>4,12</sup> Al respecto, es probable que la vida media del agente biológico modifique el riesgo, por lo que, a mayor vida media, mayor será el riesgo.<sup>2,3</sup>

Además de una adecuada evaluación y selección de los pacientes tratables con biológicos, debemos considerar el riesgo-beneficio de continuar con ellos después de resolverse alguna infección grave. En estas condiciones, también podríamos tomar en cuenta las características individuales de cada fármaco para disminuir los riesgos, además de realizar vigilancia estrecha de rutina. Evidentemente, la tasa de procesos infecciosos en países desarrollados ha disminuido, probablemente por las pruebas de escrutinio con PPD y tele de tórax, conjuntamente con el empleo de tratamiento para tuberculosis latente (con isoniazida, cuando las pruebas son positivas). La prevalencia de tuberculosis en los pacientes con AR bajo tratamiento con terapia con anti-TNF-alfa en países en desarrollo aún no se ha definido. En general, la sensibilidad del PPD es baja, por lo cual se debe considerar la utilización de otras pruebas de escrutinio.<sup>13</sup>

Recientemente (abril de 2008), la FDA notificó que el diagnóstico de algunas infecciones fúngicas sistémicas podría retrasarse en pacientes bajo terapia con agentes anti-TNF-alfa, por lo que en pacientes con fiebre, malestar, pérdida de peso, diaforesis, tos, disnea y/o imágenes pulmonares (con o sin choque asociado), dichas infecciones deben considerarse en el diagnóstico diferencial y proporcionar tratamiento empírico. Hasta el momento se han informado 240 pacientes con este problema (infiximab 207, etanercept 17 y adalimumab 16), la mayoría con histoplasmosis.<sup>14</sup>

Igualmente, es importante mencionar que los pacientes con artritis reumatoide (0.65 a 5.4%) tienen mayor prevalencia de infección por virus de hepatitis (VHC) que la población general (2%).<sup>15</sup> Reconocemos que en hepatopatía crónica, el proceso inflamatorio está relacionado estrechamente con citocinas y, en particular, con el TNF, por lo que la terapia anti-TNF-alfa resulta justificada adicionalmente,<sup>15,16</sup> aun en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.<sup>17</sup> Sin embargo, en el caso de infección por virus B de hepatitis (VHB), el empleo de agentes anti-TNF-alfa se ha asociado a actividad y replicación viral con incidencia de reactivación de VHB de 38-53% con mortalidad hasta de 41%.<sup>18,19</sup>

### Recomendaciones

- Realizar PPD y tele de tórax basal antes de tratamiento con agentes anti-TNF-alfa.
- En sitios endémicos para Tb evaluar la posibilidad de tratamiento para Tb latente que debe administrarse en particular en los que tengan PPD > 5 mm o imágenes sugerentes de infección fímica antigua. Los agentes anti-TNF-alfa pueden iniciarse después de cuatro semanas de tratamiento contra Tb latente.
- Evaluar, y en su caso administrar, tratamiento adecuado en los pacientes con Tb activa, antes de iniciar la terapia anti-TNF-alfa.
- Estar alerta para reconocer infecciones fímicas o micóticas invasivas (histoplasmosis, coccidiodomicosis, aspergilosis, candidiasis y blastomicosis).
- Monitorizar durante y posterior a tratamiento con agentes anti-TNF-alfa de potencial cuadro clínico asociado (síntomas constitucionales, síndrome febril, tos, disnea y choque), imágenes anormales en la radiografía de tórax.
- Descontinuar tratamiento anti-TNF-alfa ante infección; realizar cultivos (incluido mielocultivo), evaluaciones citológicas e histopatológicas y, de ser posible, anticuerpos séricos (hongos).

- Re-evaluar riesgos y beneficios para la re-administración de esta terapia anti-TNF-alfa.
- Suspender terapia anti-TNF-alfa en infecciones graves de cualquier índole.
- Aunque el empleo de los agentes anti-TNF-alfa pudiera no considerarse una contraindicación absoluta en pacientes con procesos virales crónicos, en los que cursan con VHC no hay evidencia de riesgo para reactivación viral, pero habrá que considerar riesgo elevado para reactivación viral en los portadores de VHB, por lo que debe tenerse en cuenta a la lamivudina para profilaxis o tratamiento en su caso.

### ANTI-TNF ALFA Y CÁNCER

En comparación con la población general, los pacientes con AR tienen un riesgo mayor de desarrollar neoplasias.<sup>20-22</sup> Las de estirpe linfóide (linfomas) son las más frecuentes. Dada la naturaleza inmunopatológica de la AR, es razonable asumir que esta estimulación crónica e inespecífica sobre clones de linfocitos diferencie a alguna de ellas hacia un viraje neoplásico.

Dos factores adicionales han sido asociados con el aumento del riesgo de desarrollo de linfomas: la gravedad de la enfermedad<sup>23</sup> y su tratamiento. Los pacientes con AR grave o refractaria al tratamiento tienen un riesgo muy elevado y los agentes terapéuticos más útiles poseen un efecto inmunosupresor que podría interferir con los mecanismos antineoplásicos de la respuesta inmune. Entre ellos, el metotrexato, la ciclofosfamida y la azatioprina han sido considerados como carcinogénicos.

Diversos estudios sugieren que el riesgo de linfoma en pacientes con AR y otras enfermedades aumenta dos a 25 veces con el tratamiento anti-TNF-alfa.<sup>24-26</sup> La revisión de la base de datos MedWatch identificó 26 casos con enfermedades linfoproliferativas –la mayoría fueron linfomas no Hodgkin– 18 de los cuales se relacionaron con etanercept y ocho con infiximab. El intervalo entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de linfoma fue muy corto (media ocho semanas). Al considerar estos datos, se calcula que la incidencia de linfoma para infiximab es de 6.6 casos por cada 100,000 personas tratadas y para etanercept es de 19 casos por 100,000 tratados. En este estudio se mencionan casos de linfoma que aparecen poco después (6-8 semanas) del inicio de anti-TNF-alfa y que presentan regresión parcial al suspenderlos aún sin tratamiento antineoplásico, lo cual sugiere una relación de causalidad.<sup>27</sup> Se han descrito cuatro pacientes con AR y linfoma entre 1,928 pa-

cientes tratados con infliximab, lo que es mayor al número esperado (0.63). Así, el riesgo estandarizado calculado es de 6.35 y para AR activa cuatro a cinco veces mayor que en la población general aun sin exposición a anti-TNF-alfa.<sup>28</sup>

La incidencia de linfomas del registro de cáncer en Suecia mostró RR de 11.4 (IC 3.7-26.9) para pacientes tratados con anti-TNF-alfa vs. RR 1.3 (IC 0.2-2.45) en el grupo con AR sin anti-TNF-alfa. No se encontró incremento en el riesgo para otros tipos de cáncer. El riesgo de linfoma en pacientes con AR grave sin exposición a inmunosupresores aumenta 26 veces.<sup>29</sup>

Bongartz, *et al.*<sup>9</sup> publicaron un metaanálisis que sugiere aumento del riesgo de neoplasias en pacientes tratados con anti-TNF-alfa (RR 3.3 IC 1.2-9.1), en el cual se señala una relación dosis dependiente, dado que el RR de los tratados con dosis mayores fue de 4.3 (IC 1.6-11.8). En el seguimiento de 554,000 pacientes/año tratados con infliximab se han registrado 96 casos de linfoma, 73% con AR y 21% con enfermedad de Crohn.<sup>30</sup> En un análisis retrospectivo de 18,572 pacientes con AR, se identificaron 88 casos de linfoma; el riesgo de linfoma es 2-7 veces mayor en pacientes con AR que reciben tratamiento con anti-TNF-alfa.<sup>26</sup> En una actualización de seguimiento a una cohorte de 19,562 pacientes (a un seguimiento de 89,710 pacientes/año), la tasa estandarizada de incidencia de linfoma en pacientes con AR fue 1.8, sin diferencia entre pacientes tratados con metotrexato sin anti-TNF-alfa (RR 1.1 IC 0.6-2.0) y pacientes tratados con anti-TNF-alfa con (RR 1.0 IC 0.8-1.8) o sin metotrexato (RR 0.8 IC 0.4-2.0).<sup>31</sup>

Dada la calidad de este último trabajo, es razonable asumir que el riesgo del desarrollo de linfoma es más una característica de la severidad de la enfermedad que del uso de anti-TNF-alfa; los pacientes con AR pueden ser prescritos y no existen medidas de vigilancia recomendadas. En pacientes con historia de infecciones por virus de Epstein-Barr o historia de linfoma previamente diagnosticada y en remisión quizá no deban considerarse los anti-TNF-alfa como la primera línea en terapia biológica.

### Recomendaciones

- De acuerdo con el nivel de información disponible, no hay evidencia que indique la necesidad o utilidad de realizar alguna estrategia para detección de neoplasias en pacientes que iniciarán tratamiento con agentes anti-TNF-alfa.

- No existe algún esquema de vigilancia recomendado para pacientes bajo tratamiento con anti-TNF-alfa que pueda facilitar la detección de alguna neoplasia asociada. Los pacientes deben ser vigilados de acuerdo con las recomendaciones estandarizadas por edad y sexo (por ejemplo citología vaginal, mamografía, antígeno prostático específico, etc.).
- En caso de detectar alguna neoplasia, en particular linfomas, en pacientes bajo tratamiento con agentes anti-TNF-alfa, es recomendable la suspensión del anti-TNF-alfa e iniciar tratamiento antineoplásico.
- La información disponible actualmente no permite definir la influencia de los agentes anti-TNF-alfa en el curso de neoplasias malignas antiguas previamente tratadas y/o erradicadas; por lo tanto, la seguridad de su utilización en este grupo de pacientes es desconocida. El uso de terapia anti-TNF-alfa debe limitarse, en lo posible, a pacientes con diagnóstico previo de cáncer o displasias avanzadas en especial en casos con menos de cinco años de presunta erradicación.

### ANTI-TNF-ALFA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular y la morbimortalidad incrementan en pacientes con AR.<sup>32-37</sup> La inflamación sistémica puede participar en la fisiopatogenia de la aterosclerosis, del infarto del miocardio, de la insuficiencia cardíaca y de la enfermedad cerebrovascular<sup>35,36,38</sup> porque probablemente tiene una estrecha relación con el aumento del nivel de citocinas proinflamatorias, dentro de las que destacan el TNF-alfa. Esta citocina condiciona activación y disfunción endotelial, e inestabilidad y daño vascular; es decir, abre una pauta terapéutica con los agentes anti-TNF-alfa para disminuir tales efectos; no obstante, su empleo no ha dado resultados satisfactorios en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. De hecho se informó un aumento en el riesgo de insuficiencia cardíaca con dosis altas de infliximab.<sup>33,38,39</sup>

En la cohorte RABBIT se demostró que los anti-TNF-alfa contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca *de novo* con HR de 1.66 (0.67-4.10) respecto a FARME, cuando otros parámetros de riesgo potencial se mantienen constantes. En el análisis multivariado, los efectos combinados de estos biológicos no incrementan el riesgo (HR 0.70 95% CI 0.27-1.84, P = 0.47) en tanto que para los inhibidores de COX-2 el HR fue de 2.19 (0.99-4.69). En los pacientes con insuficiencia cardíaca hay incremento

de riesgo para empeorar asociado al género masculino y al empleo de glucocorticoides, pero no para tratamiento con anti-TNF-alfa o FARME.<sup>40</sup> Ni etanercept ni infliximab a dosis de 5 mg/kg de peso aumentan el riesgo cardiovascular, aunque el infliximab a dosis de 10 mg sí lo hace.<sup>41,42</sup>

Se considera que el uso de glucocorticoides está estrechamente asociado con el aumento del riesgo cardiovascular, ya que condiciona resistencia a la insulina, adiposidad visceral, aterosclerosis, disfunción endotelial e hipertensión, aun cuando la supresión de la inflamación suele ser benéfica.<sup>43</sup> Igualmente, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores selectivos de COX-2 se asocian con incremento del riesgo cardiovascular.<sup>44</sup>

### Recomendaciones

- Evitar los agentes anti-TNF-alfa en insuficiencia cardiaca congestiva clínicamente manifiesta (Clase III o IA de la NYHA).
- Vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo para insuficiencia cardiaca, además de continuar y adecuar su tratamiento.

### ANTI-TNF-ALFA Y CIRUGÍA

Hasta la fecha, la literatura especializada no incluye estudios prospectivos que permitan determinar en forma precisa cuál es el riesgo perioperatorio para los pacientes que reciben tratamiento anti-TNF-alfa. La mayoría de los trabajos publicados analiza, en forma retrospectiva, el riesgo de infecciones en el sitio de la intervención quirúrgica o bien, en términos generales, cuál es la contingencia de infección generalizada entre pacientes tratados con distintos agentes anti-TNF-alfa.

Si consideramos que los inhibidores de TNF-alfa incrementan el riesgo de infecciones con micobacterias y otros microorganismos oportunistas,<sup>45</sup> surgen de inmediato cuestionamientos como cuán conveniente es discontinuar la terapia biológica en el período perioperatorio de una cirugía electiva para prevenir complicaciones peri o postoperatorias, o bien, si, como resultado de esta decisión, vale la pena correr un riesgo innecesario de reactivación del padecimiento y las consecuencias que esto conlleva. Para responder estas preguntas es necesario recordar que aproximadamente 25% de los pacientes con AR requiere de algún procedimiento quirúrgico dentro de los primeros 20 años de evolución de la enfermedad,<sup>46</sup> y que la complicación más frecuente en cirugía ortopédica electiva es la infección del sitio

quirúrgico, con una incidencia que oscila del 2% al 15%, causada por *Staphylococcus aureus*.<sup>47-49</sup>

Algunos factores de riesgo para la infección del sitio de la intervención son las cirugías del pie y la rodilla, los antecedentes de infección previa del sitio quirúrgico o de la piel adyacente, los factores de comorbilidad (diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la propia actividad inflamatoria de la AR y el uso de glucocorticoides.<sup>47,49</sup> En este sentido, den Broeder, *et al.* recientemente estudiaron el efecto terapéutico anti-TNF-alfa y su potencial como factor de riesgo de infecciones en el sitio de las intervenciones quirúrgicas en 1,219 operaciones realizadas en 768 pacientes.<sup>50</sup> Su estudio clínico retrospectivo y de cohortes paralelas, en enfermos sometidos a intervenciones ortopédicas electivas, concluyó que no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a infecciones localizadas en el sitio de intervención, entre los pacientes que continuaron con la terapia biológica y los que la suspendieron por un tiempo aproximado a cuatro veces la vida media de cada uno de los fármacos anti-TNF-alfa. Sin embargo, los enfermos que continuaron el tratamiento presentaron diferencias estadísticamente significativas en la mayor frecuencia de dehiscencia y sangrado de la herida quirúrgica.

Al igual que lo informado con anterioridad por Bibbo, *et al.*,<sup>51</sup> los autores de este trabajo observaron un mayor riesgo de infecciones en las cirugías realizadas en los tobillos y los pies. Estos resultados contrastan con lo observado por Giles, *et al.*,<sup>52</sup> quienes detectaron un incremento en el riesgo de infecciones graves (20%) en el sitio quirúrgico de pacientes tratados con agentes anti-TNF-alfa. Resultados similares se observan en el registro de agentes biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología.<sup>53</sup> En una revisión de la literatura de 1965 a 2005, Pieringer, *et al.*<sup>54</sup> advirtieron que, "si bien metotrexato es el fármaco más seguro, pues se puede administrar en el período perioperatorio, se debe considerar que el riesgo de infecciones con anti-TNF-alfa puede ser mayor."

En la experiencia de Ruyssen-Witrand, *et al.*,<sup>55</sup> de una población de 92 enfermos con diferentes padecimientos reumáticos (77% con AR), que fueron intervenidos quirúrgicamente (127 procedimientos) por diferentes motivos (85% de intervenciones ortopédicas), y que recibían tratamiento con agentes anti-TNF-alfa, la tasa de complicaciones fue de 13% para los procedimientos ortopédicos y de 43% para las intervenciones abdominales. Las complicaciones más comunes fueron infecciones (9.4%), trombosis (0.8%) y retraso en la cicatrización (4.7%). Las com-

plicaciones infecciosas ocurrieron dentro de los primeros 15 días de la intervención, 5.6% fueron observadas en quienes tuvieron procedimientos ortopédicos y 50% de las complicaciones abdominales fue producto de infecciones.

### Recomendaciones

- Los investigadores concluyeron que el riesgo de complicaciones postoperatorias es muy alto en pacientes tratados con anti-TNF-alfa, por lo que recomiendan interrumpir el tratamiento antes de la cirugía<sup>53</sup> y seguir las guías propuestas por la Sociedad Francesa de Reumatología<sup>56</sup> (Cuadro 1).
- En casos de cirugía abdominal, de rodilla y pies, el riesgo de infecciones es mayor de lo esperado para otras cirugías, por lo que se recomienda una vigilancia más estrecha en estos casos, además de profilaxis con antibióticos apropiados para el caso correspondiente.

### ANTI-TNF-ALFA Y AUTOINMUNIDAD

Desde los estudios iniciales del empleo de los anti-TNF-alfa se apreció el desarrollo de fenómenos y enfermedades autoinmunes.<sup>57,58</sup> Una revisión publicada en 2005 reveló el desarrollo de numerosos autoanticuerpos (Cuadro 2) y más de 400 casos de enfermedades autoinmunes (Cuadro 3) en pacientes con diversos padecimientos tratados con infliximab, etanercept y adalimumab.<sup>59</sup> Otra revisión publicada un año después identificó solamente 233 casos de enfermedades autoinmunes sin incluir enfermedades desmielinizantes en pacientes tratados con anti-TNF-alfa.<sup>60</sup>

La administración de anti-TNF-alfa se asocia con el desarrollo de uveítis, lo que contrasta con la disminución de su incidencia en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con etanercept o infliximab,<sup>61</sup> uveítis idiopática,<sup>62,63</sup> o asociada a otros padecimientos reumáticos como la enfermedad de Behçet.<sup>64,65</sup> Un estudio que analizó todos los casos de uveítis, informados a la base de datos de eventos adversos de la

**Cuadro 2.** Autoanticuerpos más frecuentemente detectados en pacientes tratados con agentes anti-TNF $\alpha$ .\*

- Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia de isotipo IgG, IgA e IgM.
- Anticuerpos anti-DNA nativo de isotipo IgM e IgG.
- Anticuerpos anti-histonas.
- Anticuerpos anti-cromatina.
- Anticuerpos anti-nucleosomas.
- Anticuerpos anti-cardiolipina de isotipo IgG, IgM e IgA.
- Anticuerpos anti-Sm.
- Anticuerpos anti-ribonucleoproteína.
- Incremento del título de factor reumatoide de isotipo IgG e IgA.

\* Modificada de: Ramos Niembro F.<sup>60</sup>

**Cuadro 3.** Enfermedades autoinmunes y otros procesos mediados inmunológicamente que se han informado en pacientes tratados con agentes anti-TNF $\alpha$ .\*

- Alopecia areata +.
- Anemia aplásica y pancitopenia.
- Dermatomiositis y otras miopatías inflamatorias.
- Diabetes mellitus insulino dependiente.
- Endoftalmitis endógena.
- Enfermedad de Crohn.
- Enfermedades desmielinizantes (ej. esclerosis múltiple).
- Glomerulonefritis.
- Hipertiroidismo.
- Lupus eritematoso generalizado o síndrome semejante (*lupus-like*).
- Neumonitis y alveolitis fibrosante.
- Neuritis óptica.
- Neuropatía periférica.
- Nódulos reumatoides (ej. aparición de nódulos reumatoides, nodulosis reumatoide).
- Polimiositis.
- Psoriasis y lesiones psoriasiformes.
- Síndrome antifosfolípido.
- Síndrome de activación de macrófagos.
- Síndrome hemofagocítico.
- Síndrome de Lewis-Summer.
- Tiroiditis autoinmune.
- Uveítis.
- Vasculitis (ej. leucocitoclástica, arteritis temporal, poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis urticarial, etc.).
- Vitiligo.

\* Modificada de: Ramos Niembro F.<sup>59</sup> + En orden alfabético.

**Cuadro 1.** Recomendaciones de la Sociedad Francesa de Reumatología para la interrupción de la terapia anti-TNF $\alpha$  perioperatoria\*

Agente anti-TNF- $\alpha$	Cirugía en ambiente estéril** (2.5 veces la vida media)	Cirugía en ambiente séptico o con riesgo de infección*** (5 veces la vida media)
Adalimumab	20-40 días	50-100 días
Infliximab	16-19 días	40-47.5 días
Etanercept	7 días	14.5 días

\* Adaptada de Pham T.<sup>56</sup> \*\* Ejemplo: cirugía de catarata. \*\*\* Cirugía colorectal o cirugía de reemplazo articular.

Organización Mundial de la Salud (OMS) y al *National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects* (del 1 de enero de 1998 a la misma fecha de 2006), identificó un total de 59 casos de uveítis en pacientes tratados con anti-TNF-alfa, 43 con etanercept, 14 con infliximab y dos con adalimumab.<sup>66</sup>

Desde el año 2003 se ha reconocido la asociación entre la administración de anti-TNF-alfa y el desarrollo de lesiones psoriasiformes y psoriasis típica, la mayoría de las veces en pacientes sin antecedentes familiares o personales de la misma.<sup>66-70</sup> En una cohorte de 9,826 pacientes con AR tratados con anti-TNF-alfa y 2,880 enfermos tratados con FARME, se observaron 25 casos incidentes de psoriasis, todos ellos en pacientes tratados con anti TNF-alfa (RR 1.04 por 1,000 personas/año), situación que por razones no definidas fue más pronunciada con el empleo de adalimumab que con etanercept o infliximab.<sup>71,72</sup>

En resumen, la administración de cualquiera de los agentes anti-TNF-alfa puede conducir a la formación de autoanticuerpos, mismos que no siempre correlacionan manifestaciones clínicas o enfermedades autoinmunes.<sup>59</sup>

### Recomendaciones

- Dado que el desarrollo de autoanticuerpos durante la administración de agentes anti-TNF-alfa es un hecho relativamente frecuente, no se recomienda su determinación periódica, a la vez que su presencia, en ausencia de sintomatología atribuible a los mismos, no justifica la suspensión del biológico.
- La aparición de alguna enfermedad autoinmune durante la administración de agentes anti-TNF-alfa pudiera ser motivo para la interrupción o

suspensión del biológico. En virtud de que se desconoce si el cambio a otro agente anti-TNF-alfa puede ocasionar el mismo proceso, no se recomienda hacerlo, excepto con fines académicos y bajo supervisión médica estrecha.

- El empleo de agentes anti-TNF-alfa está contraindicado en pacientes que cursan o tienen antecedentes de enfermedad desmielinizante.

### ANTI-TNF-ALFA EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La información sobre la seguridad de los anti-TNF-alfa durante la gestación y la lactancia es limitada por el hecho de que en los estudios clínicos realizados para su aprobación se excluyen mujeres embarazadas o lactando. De conformidad con las categorías de la FDA<sup>73</sup> sobre la seguridad de los medicamentos durante el embarazo (Cuadro 4), y a diferencia de varios FARME, los tres anti-TNF-alfa comercializados se han clasificado en la categoría B (Cuadro 5).<sup>74</sup>

Dado que los tres anti-TNF-alfa disponibles para uso clínico en AR tienen en común la región constante de la molécula de IgG1 –inmunoglobulina que preferentemente atraviesa la barrera placentaria a partir del 2o. trimestre y hasta finales del embarazo–, la inhibición de TNF-alfa *in utero* ha sido motivo de preocupación y especulaciones sobre los posibles riesgos de su inhibición durante el embarazo.<sup>75,76</sup>

Diversos informes han presentado casos anecdóticos, pequeñas series de pacientes y datos de registros en curso sobre la evolución de alrededor 700 mujeres embarazadas, que durante la gestación recibieron uno o más anti-TNF-alfa la mayoría de las veces en el primer trimestre y la minoría durante todo el embarazo. De los 649 embarazos procedentes

Cuadro 4. Categorías de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos durante el embarazo.<sup>73</sup>

Categoría	Definición
A	Estudios apropiados y bien controlados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (y no existe evidencia de riesgo durante los otros dos trimestres).
B	Estudios de reproducción animal no han informado riesgo para el feto y no se han realizado estudios apropiados y bien controlados en embarazadas.
C	No se ha determinado su seguridad en embarazadas, los estudios en animales son positivos para riesgo fetal o no se han realizado, el medicamento no debe ser usado a no ser que los beneficios sean mayores que los riesgos potenciales para el feto.
D	Evidencias positivas de riesgo fetal en humanos basadas en los datos de reacciones adversas informadas en estudios de investigación o comercialización, pero los beneficios potenciales de su empleo en embarazadas puede ser aceptable, a pesar de los riesgos potenciales
X	Estudios en animales de experimentación y reportes de reacciones adversas indican que el riesgo asociado a su empleo durante el embarazo claramente es mayor que cualquier efecto benéfico

**Cuadro 5.** Seguridad de los FARME<sup>1</sup> y los agentes anti-TNF $\alpha$  durante el embarazo y la lactancia.\*

	Categoría en el embarazo <sup>2</sup>	Toxicidad fetal	Compatibilidad con la lactancia	Recomendaciones generales
<b>FARME</b>				
Metotrexate	X	Teratogénico; alteraciones congénitas del cráneo, extremidades inferiores y del SNC	No	Contraindicado en el embarazo; si ocurre administrar ácido fólico durante todo el embarazo; si hay intención de embarazo suspenderlo 4 meses antes y dar folatos
Hidroxicloroquina	C	Probablemente ninguna	Sí	Continuarla durante todo el embarazo
Sulfasalazina	B, D <sup>3</sup>	Probablemente ninguna	Sí, con precaución	Continuarla durante todo el embarazo
Azatioprina	D	RCIU; leucopenia y linfopenia neonatal; de Ig's; infecciones discreto a discreto de anomalías congénitas	No	Utilizarla sólo para suprimir actividad; bajar la dosis desde la semana 32 para evitar citopenias neonatales
Leflunomida	X	Teratogénica	No	Contraindicada en el embarazo; si ocurre dar colestiramina; si hay intención de embarazo suspenderla 6 meses antes
Sales de Oro Aurotiomalato Aurotioglucosa	C	Poco probable; reportes aislados de malformaciones congénitas	Sí	Si es posible debe evitarse su empleo en embarazo y lactancia
Ciclosporina A	C	Desarrollo y maduración anormal de células T, B y NK; retraso de crecimiento y maduración, bajo peso, citopenias, aborto espontáneo	No	Contraindicada en el embarazo; utilizarla sólo para suprimir la actividad de la enfermedad
<b>Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa disponibles</b>				
Etanercept	B	DI	DI	Si es posible evite su empleo en el embarazo y la lactancia
Infliximab	B	DI	DI	Si es posible evite su empleo en el embarazo y la lactancia
Adalimumab	B	DI	DI	Si es posible evite su empleo en el embarazo y la lactancia

<sup>1</sup>: FARME: fármacos modificadores de la evolución natural de la enfermedad. RCIU: retraso del crecimiento intrauterino. Ig's: inmunoglobulinas. SNC: sistema nervioso central. CF: coxofemorales. DI: Datos insuficientes. <sup>2</sup>: Categoría de la Food and Drug Administration (Cuadro 4). <sup>3</sup>: Su clasificación varía en los diferentes informes; la mayoría de los mismos la ubican en la categoría B. \* *Modificada de: Ramos Niembro F. Fármacos modificadores de la enfermedad. En Reumatología: Diagnóstico y Tratamiento. Ed. Ramos Niembro F, Lom Orta H. El Manual Moderno. México, D.F. 2008. pp. 503-521.*<sup>69</sup>

de 10 estudios de pacientes con AR o Crohn, 552 productos nacieron vivos y 97 fueron abortos, lo que no es diferente a lo encontrado en la población general, ya que de los abortos, 61 fueron espontáneos y

36 terapéuticos. Entre los que nacieron vivos, dos presentaron alteraciones congénitas (AC), uno de ellos trisomía 18 y el otro tetralogía de Fallot. Catorce productos fueron pre-término y dos presenta-

ron bajo peso al nacer. Las conclusiones principales fueron las siguientes:

1. No hay evidencia de que los agentes anti-TNF-alfa modifiquen sustancialmente el curso del embarazo.
2. Dado que la información es limitada, los agentes anti-TNF-alfa deben ser suspendidos antes del embarazo.<sup>77</sup>

La revisión realizada por Roux, *et al.*<sup>78</sup> analizó 11 trabajos publicados (cuatro de los cuales también fueron incluidos en la revisión antes mencionada) y se logró reunir 108 pacientes que en algún momento de la gestación estuvieron expuestas a uno o más anti-TNF-alfa (78 etanercept, 21 infliximab y tres adalimumab), incluidos tres casos de los autores. De ellos, 43 productos nacieron vivos, se registraron 15 abortos espontáneos y se realizaron nueve abortos terapéuticos. De los nacidos vivos, uno presentó trisomía 18 (ya referido), otro malrotación intestinal (procedente de una paciente que también recibió leflunomida) y uno más presentó VATER o VACTERL (V = vertebrales (o vasculares); A = atresia anal; C = cardiacos (ej. tetralogía de *Falot*, defectos septales del ventrículo, etc.); TE = traqueo-esofágicos (ej. fistula traqueo-esofágica o atresia esofágica); R = renales o distales de radio, y L = de extremidades [limb]).<sup>79,80</sup>

Aunque se ha detectado la presencia etanercept<sup>81</sup> e infliximab<sup>82</sup> en la leche materna, su toxicidad para el lactante seguramente es muy baja, afirmación fundamentada en la hipótesis de que todos estos productos biológicos son destruidos en la luz intestinal antes de absorberse. En suma, aunque existen varios informes que no han revelado incremento significativo de AC ni otras patologías (abortos, parto prematuro, etc.) con el empleo de anti-TNF-alfa durante el embarazo, entre ellos los registros de biológicos del Reino Unido,<sup>83</sup> España,<sup>84,85</sup> Alemania<sup>86</sup> y otros estudios realizados en Estados Unidos y Canadá,<sup>87</sup> e incluso, dos informes con 11 pacientes con enfermedad de Crohn tratadas de manera intencional con infliximab durante el embarazo,<sup>80,88</sup> también existen otros informes que sí han reportado el desarrollo de AC posterior a su administración,<sup>79,80,89-91</sup> No se dispone de información acerca del efecto de los agentes anti-TNF-alfa en la espermatogénesis.

### Recomendaciones

- Hasta no poseer información adicional sobre la seguridad de anti-TNF-alfa es recomendable ser cautos con su empleo durante el embarazo.
- No obstante, su administración puede estar jus-

tificada en pacientes con AR muy activa y en quienes *de facto* está contraindicado el uso de FARME con reconocido potencial teratogénico (Cuadro 5). Esta decisión debe ser tomada después de una evaluación juiciosa y aplicarse a las pacientes en las que los beneficios potenciales de su empleo definitivamente sean mucho mayores a sus riesgos potenciales.

### ANTI-TNF-ALFA E INMUNIZACIONES

Comparados con sujetos normales, los pacientes con AR tienen aproximadamente el doble de infecciones a nivel óseo, articular, tejidos blandos y tracto respiratorio, mismas que se han atribuido tanto a las alteraciones inmunológicas propias de la AR como a su tratamiento<sup>88</sup> y que repercuten negativamente en la sobrevida, ya de por sí disminuida de los pacientes.<sup>89</sup> En el estudio ya citado de la Clínica Mayo,<sup>4</sup> los principales predictores del desarrollo de infecciones fueron edad avanzada, manifestaciones extrarticulares, leucopenia, comorbilidad asociada (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alcoholismo, diabetes *mellitus*) y el empleo crónico de glucocorticoides.<sup>90</sup>

Derivado de lo anterior, desde hace varios años se ha planteado la posibilidad de inmunizar a individuos inmunocomprometidos como son los enfermos que cursan con AR, protección que en el mejor de los casos se realiza solamente en 20-35% de los mismos.<sup>91</sup> La recomendación para la prescripción de vacunas tiene su base en las características inmunobiológicas del producto, el conocimiento de los principios de la inmunización pasiva y activa, epidemiología de las enfermedades y las consideraciones en la seguridad posterior a su aplicación. Así, con la finalidad de estandarizar los criterios de aplicación de vacunas, recientemente se han publicado diversas recomendaciones que evalúan los beneficios para cada grupo de edad y algunas características especiales como la inmunosupresión.<sup>92-94</sup> La introducción de los anti-TNF-alfa en el manejo cotidiano de la AR ha conducido a evaluar su efecto sobre las inmunizaciones contra influenza y neumococo, aspectos que han sido investigados en varios estudios que se revisan a continuación.

Uno de ellos analizó la influencia sobre respuesta a la vacuna neumocócica polivalente (n = 23) en 149 pacientes con AR, 37 tratados con metotrexato, 112 manejados con anti-TNF-alfa (48 etanercept y 64 infliximab, algunos de los cuales recibían simultáneamente metotrexato y/o glucocorticoides) y 47 controles. La respuesta evaluada 4-6 semanas post-

vacunación y definida como incremento = 2 veces del título de anticuerpos de la clase IgG a los serotipos F23 o 6B, en orden decreciente, fue mayor en los pacientes que recibían monoterapia anti-TNF-alfa, que en aquéllos que recibían anti-TNF-alfa más metotrexato o sólo metotrexato, patrón que no se afectó por la administración de glucocorticoides.<sup>95</sup> Otro estudio del mismo grupo valoró la respuesta a la vacuna trivalente contra la influenza en 149 pacientes con AR de larga evolución tratados con anti-TNF-alfa (etanercept o infliximab), solos o asociados a metotrexato, glucocorticoides u otros FARME y 18 controles. Cuatro a seis semanas después de la vacunación se apreció respuesta positiva (definida como incremento del título de anticuerpos > cuatro veces comparado con las cifras basales) en todos los grupos, misma que fue de mayor magnitud en los pacientes que recibían monoterapia metotrexato.<sup>96</sup>

Otro trabajo que comparó simultáneamente la inmunogenicidad de las vacunas contra la influenza y neumococo en 226 adultos con AR tratados con adalimumab (n = 99) o placebo (n = 109), informó que el porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta contra el neumococo fue similar en el grupo de adalimumab, comparado con el grupo placebo (37.4% y 40.4%, respectivamente [95% IC -16.2%-10.3%]), a la vez que el porcentaje de pacientes con anticuerpos protectores también fue semejante (adalimumab 85.9% vs. placebo 81.7%). Respecto a la vacuna contra la influenza, el número de pacientes que alcanzó respuesta fue más bajo con adalimumab que con placebo (51.5% y 63.3%, respectivamente [95% IC -25.2-1.6%]), hallazgo atribuido a la presencia de anticuerpos antes de la inmunización, dado que, en los pacientes que no los tenían antes de la vacunación, el porcentaje de respuesta fue similar: adalimumab 73.3%, placebo 73.9%, en tanto que el porcentaje de anticuerpos protectores en dicho grupo fue de 98% vs. 94.5%, respectivamente. La conclusión principal fue que ambas inmunizaciones son seguras y eficaces en pacientes con AR tratados con adalimumab.<sup>97</sup>

Por su parte Visvanathan, *et al.*<sup>98</sup> investigaron en 70 pacientes con AR temprana la respuesta a la vacuna neumocócica 34 semanas después de haber agregado al tratamiento con metotrexato 3 mg/kg de infliximab (n = 20), 6 mg/kg de infliximab (n = 36) o placebo (n = 14). La producción de anticuerpos contra 12 serotipos neumocócicos, cuatro semanas después de la aplicación de la vacuna, fue semejante en los tres grupos, con respuesta al menos a uno de los serotipos en aproximadamente 80-85% de los pacientes. No obstante, sólo 20-25% de los enfermos de todos los grupos mostraron anti-

cuerpos a > seis serotipos diferentes, a la vez que todos los grupos mostraron respuesta discretamente inferior a la esperada para población normal. Por último, se menciona que los pacientes < 45 años que utilizaron glucocorticoides tuvieron mejor respuesta que aquéllos en el rango de 45 a 65 años y que no los recibieron. La conclusión fue que la adición de infliximab a la terapia con metotrexato no parece alterar la respuesta humoral a los polisacáridos del neumococo.

Por último, nos referiremos a dos trabajos publicados en el 2008 Gelinck, *et al.*<sup>99,100</sup> En el primero se investigó la formación de anticuerpos antiinfluenza durante la administración de los tres anti-TNF-alfa disponibles, en pacientes con enfermedades autoinmunes de larga evolución (AR [n = 79] artritis crónica juvenil [n = 4], enfermedad de Still [n = 2], artritis psoriásica [n = 4], espondiloartropatía [n = 1], enfermedad inflamatoria del intestino [n = 22]) y 18 controles. De los 112 pacientes incluidos 48 sólo recibieron FARME y los otros 64 recibieron anti-TNF-alfa en ambos grupos el porcentaje de diferentes FARME (azatioprina o metotrexato), glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos, fue semejante. La respuesta a la vacuna contra la influenza a las cuatro semanas, definida como título de anticuerpos > 40 por inhibición de hemaglutinación, no mostró diferencias significativas entre los tres grupos, ello es, 80 al 94% de los pacientes desarrollaron títulos protectores y semejantes a los de los controles; sin embargo, el título promedio de anticuerpos anti-influenza (A/H3N2 y B) fue significativamente más bajo en los 64 pacientes que utilizaron anti-TNF-alfa. La conclusión fue que la producción de anticuerpos antiinfluenza bajo tratamiento con anti-TNF-alfa está discretamente disminuida, pero, el porcentaje de pacientes que alcanza títulos protectores no se modifica.<sup>99</sup> En el segundo estudio del mismo grupo participaron 18 controles sanos y 93 pacientes. De estos últimos, 80% cursaba con un padecimiento reumático (la mayoría AR) y el 20% restante con enfermedad inflamatoria del intestino (la mayoría enfermedad de Crohn). Al momento de la inmunización con la vacuna neumocócica pentavalente (n = 23), la mayor parte de los enfermos recibía simultáneamente inmunosupresores como metotrexato, azatioprina y/o glucocorticoides. De los 93 pacientes, 52 recibieron anti-TNF-alfa y los 41 restantes no; de los primeros el 65% recibía simultáneamente metotrexato y de los segundos 76% recibió dicho FARME. El punto primario de evaluación fue la tasa de respuesta a las cuatro semanas posvacunación contra los serotipos PPS 6B, 9V, 19F y 23F, pará-

metro que fue definido como niveles de anticuerpos de 0.35 ug/mL en combinación con incremento de al menos dos veces del título basal de los mismos. En los pacientes que recibieron simultáneamente metotrexato y anti-TNF-alfa la tasa de respuesta fue baja, del orden de 30% para PPS 9V y 23F y casi ausente (3%) para PPS 6B y 19F, efecto que fue comparable entre infliximab, etanercept o adalimumab. La enfermedad subyacente, otros medicamentos como prednisona o el tipo de anti-TNF-alfa administrado no incidieron en el desenlace. Se concluyó que, comparado monoterapia con metotrexato o anti-TNF-alfa, la combinación de ambos deteriora la respuesta inmune hacia los polipéptidos del neumococo.<sup>100</sup>

En resumen, aunque la información disponible hasta hoy no es uniforme, hecho posiblemente derivado de las características diferentes de los pacientes incluidos en los diversos estudios, la experiencia publicada revela que la inmunización con las vacunas neumocócica polivalente y de la influenza es segura en pacientes tratados con anti-TNF-alfa. No obstante, debe considerarse que la producción de anticuerpos protectores en pacientes con AR tratados con anti-TNF-alfa, particularmente asociado a metotrexato, puede ser menor a la observada en los controles sanos.

### Recomendaciones

- Los pacientes con AR bajo tratamiento con agentes biológicos anti-TNF-alfa deben recibir las vacunas contra la influenza, neumocócica polivalente y hepatitis B.
- Debido a que en algunos estudios se ha informado título menor de anticuerpos durante la administración de anti-TNF-alfa es preferible aplicar las vacunas antes de su inicio; no obstante, si se aplica durante el curso de esta terapéutica, puede requerirse de una segunda dosis para alcanzar niveles de anticuerpos apropiados.
- En definitiva, la aplicación de vacunas con gérmenes vivos atenuados esta contraindicada durante la administración de anti-TNF-alfa.

### REFERENCIAS

1. Díaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo MA, Medrano-Ramírez G, Orozco Alcalá JJ, Pacheco-Tena CF y cols. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 735-55.
2. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, and Symmons, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection,

including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.

3. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor-therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1754-64.
4. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor-antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-33.
5. 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: 2368-76.
6. Costenbader KH, Glass R, Cui J, Shadick N. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis *JAMA* 2006; 296: 2201. (letter).
7. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1157-60.
8. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339-44.
9. 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.
10. 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.
11. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 138-44.
12. Nasir A, Greenberg JD, TNF antagonist safety in rheumatoid arthritis: updated evidence from observational registries. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; 65: 178-81.
13. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF-a therapy. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 621-22.
14. Available in: [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/TNF\\_blockersHCP.html](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/TNF_blockersHCP.html)
15. Maillfert JF, Muller G, Falgarone G, Bour JB, Ratovohery D, Dougados M et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 635-7.
16. Ghavami S, Hashemi M, Kakhoda K, Alavian SM, Bay GH, Los M. Apoptosis in liver diseases-detection and therapeutic applications. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA337-RA345.
17. Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, Karafoulidou A, and Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007; 34: 1353-5.
18. Nathan DM, Angus PW and Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor a therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1366-71.
19. Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S, Benucci M, Scarpato S, Bazzani C, Caporali R, Sebastiani GD. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev* 2008 Aug 8[Epub ahead of print].
20. Mellemejaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Moller H, Olsen JH [Rheumatoid arthritis and risk of cancer]. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 3069-73.

21. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1978; 31: 691-6.
22. Katusic S, Beard CM, Kurland LT, Weiss JW, Bergstralh E. Occurrence of malignant neoplasms in the Rochester, Minnesota, rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med* 1985; 78(1A): 50-5.
23. Baecklund E, Ekblom A, Sparen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998; 317: 180-1.
24. Aithal GP, Mansfield JC. Review article: the risk of lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1101-8.
25. Kwon JH, Farrell RJ. The risk of lymphoma in the treatment of inflammatory bowel disease with immunosuppressive agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 169-78.
26. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-51.
27. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
28. Baecklund E, Askling J, Rosenquist R, Ekblom A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 254-61.
29. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Peterson IF, Saxne T, et al. Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.
30. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819-36.
31. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433-9.
32. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 36-40.
33. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF- $\alpha$ , rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 153-61.
34. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-45.
35. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? [Review]. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-73.
36. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412-20.
37. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003; 30: 1196-202.
38. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
39. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1473-82.
40. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58: 667-77.
41. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-602.
42. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
43. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 867-74.
44. Warner TD, Mitchell JA, COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008; 371: 270-3.
45. Giles JT, Bartholomew JM. Serious infections associated with anti-cytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 320-34.
46. Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1072-82.
47. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 214-7.
48. Hamalainen M, Raunio P, von Essen R. Postoperative wound infection in rheumatoid arthritis surgery. *Clin Rheumatol* 1984; 3: 329-35.
49. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Hanssen AD, Bamlet WR, Matteson EL. Incidence and risk factors for prosthetic joint infections in patients with rheumatoid arthritis following total knee and total hip replacement. *Arthritis Rheum* 2005; 52(Suppl. 9): 1449. [abstract].
50. den Broeder A, Creemers MC, Franssen J, de Jong E, de Rooij DJ, Wymenga A, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007; 34: 689-95.
51. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopedic foot and ankle surgery during tumor necrosis- $\alpha$  inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004; 25: 331-5.
52. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 333-7.
53. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
54. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with anti-rheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 278-86.
55. Ruysen-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor  $\alpha$  blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 430-6.
56. Pham T, Claudepierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, et al. Anti-TNF  $\alpha$  therapy and safety monitoring.

- Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine* 2005; 72(Suppl. 1): S49-S50.
57. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
  58. Charles PJ, Smeenk RJT, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$ : findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2383-90.
  59. Ramos NF. Autoinmunidad, enfermedades autoinmunes y otros procesos mediados inmunológicamente, asociados con el empleo de los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . En: *Terapia biológica en las enfermedades reumáticas*. Ramos NF, Orozco AJ (eds.). México: Elsevier-Masson-Doyma, S.A.: 2006, p. 307-43.
  60. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine* (Baltimore) 2007; 86: 242-51.
  61. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447-51.
  62. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-6.
  63. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost A, Isaacs JD, et al. Neutralizing tumor necrosis factor activity leads to remission in patients with refractory noninfectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 845-51.
  64. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1449-53.
  65. Lanthier N, Parc C, Scavennec R, Dhôte R, Brézín AP, Guillevin L. Infliximab in the treatment of posterior uveitis in Behçet's disease. Long term follow up in four patients. *Presse Med* 2005; 34: 916-8.
  66. Lim LL, Fraundfelder FW, Rosebaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-52.
  67. Baeten D, Kruihof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Hertsens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 829-34.
  68. Vereza MM, del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Porta A, Fonseca E. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 54-7.
  69. Thurber M, Feasel A, Stroehlein J, Hymes SR. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 439-40.
  70. Sfikakis PP, Lliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2513-8.
  71. Dutz JP. Tumor necrosis factor-an inhibition and palmoplantar pustulosis: Janus- faced therapy? *J Rheumatol* 2007; 34: 247-9.
  72. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-TNF $\alpha$  therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2008 Apr 2. [Epub ahead of print].
  73. Physician's Drug Handbook. 5th. Ed. Springhouse, Pennsylvania: Springhouse Corp.; 1993, p. vii.
  74. Ramos NF. Fármacos modificadores de la enfermedad. En: *Reumatología: Diagnóstico y Tratamiento*. Ramos NF, Lom OH (eds.). México, D.F.: El Manual Moderno; 2008, p. 503-21.
  75. Hunt JS, Chen HL, Miller L. Tumor necrosis factors: pivotal components of pregnancy? *Biol Reprod* 1996; 54: 554-62.
  76. Sills ES, Perlor M, Tucker MJ, Kaplan CR, Palermo GD. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anticytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 366-8.
  77. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rodevand E, Salvesen KA, Spigset O, et al. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 156-64.
  78. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatology* (Oxford) 2007; 46: 695-8.
  79. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006; 33: 1014-7.
  80. Carter JD, Ladhani A, Rica L, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of TNF antagonist during pregnancy: a review of the FDA database. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (Suppl. 9): S286. (Abstract).
  81. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004; 31:1017-8.
  82. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-8.
  83. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics Register. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2701-2.
  84. Joven BE, García-González AJ, Ruiz T, Moreno E, Cebrian L, Valero M, et al. Pregnancy in women receiving anti TNF therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum* 2005; 52(Suppl. 9): S349. (Abstract).
  85. García J, Joven B, Ruiz T, Moreno E, Cebrian L, Valero M, et al. Pregnancy in women receiving anti TNF  $\alpha$  therapy. Experience in Spain. *Annals Rheum Dis* 2006; 65(Suppl. II): S317. (Abstract).
  86. Strangfeld A, Listing J, Rau R, Schneider M, Hierse F, Krause A, et al. Pregnancy outcome after exposure to biologics: Results from the German Biologics Register RABBIT. *Arthritis Rheum* 2007; 56(Suppl. 9): S311. (Abstract).
  87. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-TNF  $\alpha$  medications: The OTIS rheumatoid arthritis in Pregnancy Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(Suppl. 9): S479. (Abstract).
  88. 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.
  89. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 54-8.
  90. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294-300.
  91. Glück T. Vaccinate your immunocompromised patients! *Rheumatology* (Oxford) 2006; 45: 9-10.

92. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007-September 2008. *Ann Intern Med* 2007; 147: 725-9.
93. Kroger A, Atkinson W, Marcuse E, Pickering L. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) CDC 2006/55(RR15); 1-48.
94. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care&Research)* 2008; 59: 762-84.
95. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 106-11.
96. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 608-11.
97. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34: 272-9.
98. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007; 34: 952-7.
99. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 713-6.
100. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 3528-33.

*Reimpresos:*

**Dr. Efraín Díaz-Jouanen**

Hospital Ángeles Lomas Consultorio No. 860,  
 Vialidad de la Barranca Mz. II  
 Col. Valle de las Palmas,  
 52763, Huixquilucan Edo. de México.  
 Tel.: 5246-9584 al 86  
 Correo electrónico: diazj@iname.com

*Recibido el 26 de noviembre de 2008.  
 Aceptado el 19 de junio de 2009.*