

## Estado actual y perspectivas del tratamiento con infliximab en reumatología

Paloma Vela Casasempere<sup>a</sup> y Eliseo Pascual Gómez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>FEA. Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

Profesora asociada EU Enfermería. Universidad de Alicante.

<sup>b</sup>Jefe de Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

Profesor Titular de Reumatología. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández.

La entrada en el arsenal terapéutico del reumatólogo del anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  infliximab, ha supuesto importantes cambios en el planteamiento de los objetivos terapéuticos a lograr en la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y, presumiblemente, suponga un cambio en otras enfermedades hasta el momento insatisfactoriamente resueltas. Además, el hecho de que para su administración se precise el abordaje intravenoso, plantea también cambios en la metodología y el funcionamiento diario de las consultas de Reumatología. Sus potenciales efectos secundarios, por otra parte, obligan a un estricto control de los pacientes, en especial al despistaje de infecciones latentes, como la tuberculosis, a la detección de procesos infecciosos intercurrentes o al seguimiento de la función cardíaca. A largo plazo, la aparición de infecciones y/o el desarrollo de tumores se encuentran entre los efectos secundarios más temidos. El paciente, por otra parte, refractario hasta ahora a los fármacos existentes en el mercado, ve abierta la puerta de un posible final a la inflamación permanente y el progresivo deterioro articular.

### **Infliximab en la artritis reumatoide. ¿Cuándo y hasta cuándo?**

Una cuestión clave es la elección del momento idóneo para el uso del infliximab en la artritis reumatoide (AR). Dado que existe un elevado porcentaje de pacientes que responden de forma adecuada a la monoterapia con los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) clásicos<sup>1</sup>, no parece razonable por el momento que los nuevos fármacos ocupen un primer escalón terapéutico, tanto por razones económicas como de toxicidad potencial y efectos a largo plazo. Diversos grupos de trabajo han elaborado documentos de consenso para facilitar su utilización más apropiada<sup>2,3</sup>. En la actualidad se acepta que el uso de agentes anti-TNF quede restringido a aquellos pacientes que no

han respondido, o lo han hecho de forma incompleta, a los FAME clásicos. Aunque no existe consenso en cuanto a la definición de AR refractaria, ésta podría ser considerada cuando la respuesta a al menos dos de estos fármacos haya sido insatisfactoria, incluyendo preferentemente metotrexato y sulfasalacina<sup>4</sup>. El documento consenso elaborado por la Sociedad Española de Reumatología recomienda igualmente el uso previo de al menos dos FAME, siendo uno de ellos el metotrexato<sup>2</sup>.

La artritis reumatoide origina un grado importante de discapacidad en un período de tiempo relativamente corto. Sokka et al<sup>5</sup> confirman los datos publicados en 1984 por Pincus<sup>6</sup>: 10 años después del diagnóstico de la enfermedad, el 44% de los pacientes que inicialmente mantenían su actividad laboral la han abandonado, el 23% tras los 2 primeros años. Es esencial, por tanto, conseguir el control de la enfermedad lo antes posible<sup>7</sup>. Los ensayos con fármacos anti-TNF han demostrado que detienen la formación de nuevas erosiones articulares en un importante porcentaje de pacientes<sup>8,9</sup>. Debemos, pues, ser ágiles en detectar a los pacientes no-respondedores a los tratamientos estándar, lo que permitirá iniciar terapias biológicas cuando aún sea posible impedir el desarrollo de discapacidad<sup>10</sup>.

Hay evidencia de que el daño radiológico y la pérdida de función ocurren de forma temprana en el curso de la enfermedad<sup>11</sup>, mientras que el tratamiento adecuado en grupos de AR de mal pronóstico retrasa la aparición de daño radiológico<sup>12</sup>. Hasta el momento existen pocos estudios que utilizan anti-TNF en AR precoces (de menos de 2-3 años de evolución). Bathon et al publican un trabajo con etanercept en 632 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución, en el que se demuestra una mejoría significativa en las medidas clínicas y radiológicas<sup>8</sup>. Un subanálisis del estudio ATTRACT<sup>9</sup> (Anti-TNF- $\alpha$  Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) toma las AR de menos de 3 años de evolución<sup>13</sup> y muestra también una mejoría radiológica significativa en todos los pacientes que recibieron infliximab. Aunque en la actualidad no se considere indicado el uso de fármacos anti-TNF en AR precoces, no debe descartarse su introducción en un futuro próximo, especialmente cuando

---

Correspondencia: Paloma Vela Casasempere.  
Santa María de Mazurello, 19, 6º E.  
03007 Alicante

cumplan criterios de mal pronóstico (seropositividad<sup>14</sup>, enfermedad erosiva y HAQ elevado<sup>15</sup>).

Por todas las razones expuestas, es evidente que, para un correcto manejo del infliximab en la AR será preciso:

- Estar familiarizado con la evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad, de forma que ni siquiera grados menores de inflamación puedan pasar desapercibidos (recuento sistematizado de articulaciones dolorosas e inflamadas, uso de escalas que cuantifiquen parámetros subjetivos, como el dolor, la valoración global de la enfermedad por el paciente y por el médico, medidas de función física, como el cuestionario HAQ -Health Assessment Questionnaire-, y valoración de la calidad de vida).
- Valorar a los pacientes de forma regular y periódica. Esto permite incrementar las dosis de los FAME hasta alcanzar el adecuado control de la enfermedad o, en su defecto, llegar de forma rápida a dosis plenas para detectar las artritis refractarias a ellos precozmente, e introducir los nuevos tratamientos biológicos de forma que sea posible frenar el deterioro articular. La periodicidad de la evaluación deberá ajustarse al tiempo esperado de respuesta, procurando evitar los tiempos muertos. Igualmente, permite detectar los pacientes que no respondan a las terapias biológicas, disminuyendo riesgos para el paciente y costes sanitarios.

### Otras aplicaciones del infliximab

Uno de los campos de actuación más prometedores de los fármacos anti-TNF es el tratamiento de las espondiloartropatías. La espondilitis anquilosante presenta un curso clínico muy variable de un paciente a otro, desde formas muy indolentes, compatibles con una vida normal, hasta cuadros progresivos hacia la anquilosis y la deformidad vertebral. El tratamiento farmacológico se ha basado clásicamente en los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que han sido la única terapia para las formas axiales. Las formas mixtas y periféricas se pueden beneficiar de la salazopirina o el metotrexato. La artritis psoriásica, si bien responde de forma más previsible al metotrexato, la salazopirina o la ciclosporina, se comporta en algunos pacientes de forma extraordinariamente agresiva y destructiva a pesar del tratamiento con FAME<sup>16</sup>.

Aunque aún son escasos los trabajos publicados, la respuesta terapéutica de las espondiloartropatías a los agentes anti-TNF es tan llamativa que sugieren una gran eficacia en las formas refractarias. Van den Bosch et al<sup>17</sup> presentaron en el último congreso del ACR el primer estudio doble ciego con infliximab en espondiloartropatías, que viene a confirmar los datos de eficacia y seguridad que obtuvieron los mismos autores en un estudio piloto previamente

publicado<sup>18</sup>. Brandt et al<sup>19</sup> administraron infliximab a 11 pacientes con espondilitis anquilosante poco evolucionada, obteniendo igualmente una excelente respuesta. En tres pacientes se practicó resonancia magnética (RM) antes y después de la terapia, demostrándose una mejoría de las lesiones inflamatorias en dos de ellos. Stone et al<sup>20</sup> también demuestran mejoría tras el tratamiento con infliximab en las lesiones inflamatorias detectadas en la RM: mejora el edema subcondral en las secuencias T2 con técnica de supresión grasa. Los resultados preliminares de un estudio español multicéntrico abierto sobre la eficacia del infliximab en espondiloartropatías refractarias son similares a los de los estudios citados previamente<sup>21</sup>. Otros trabajos abiertos utilizando infliximab en artropatía psoriásica, algunos en formas graves de la enfermedad<sup>22</sup>, confirman la excelente respuesta clínica y la disminución de las lesiones inflamatorias valoradas mediante RM. En España existen varios estudios multicéntricos en curso para analizar la eficacia y la seguridad del infliximab en pacientes con artritis psoriásica refractaria al tratamiento con metotrexato.

Con todo lo expuesto, se puede afirmar que el infliximab va a suponer un gran avance en el tratamiento de las espondiloartropatías, pues muestra mayor eficacia que los FAME disponibles hasta el momento y actúa sobre todas las manifestaciones de estas enfermedades. Deberá definirse en un futuro próximo si está indicado en todos los subtipos de espondiloartropatías, la dosis y pauta de administración más conveniente, su capacidad para alterar el curso natural de la enfermedad y evitar la anquilosis y los efectos adversos esperables.

Aunque con resultados prometedores en estudios piloto o comunicaciones de casos, no existen ensayos controlados, con suficiente número de pacientes y suficiente tiempo de observación, para valorar la eficacia del infliximab en otras enfermedades inflamatorias. En la artritis idiopática (crónica) juvenil (AIJ), la utilidad de los fármacos anti-TNF fue mostrada por Lovell et al utilizando etanercept<sup>23</sup>: los estudios piloto realizados hasta la fecha con infliximab muestran que es igualmente eficaz<sup>24,25</sup>, sin encontrarse diferencias significativas cuando se comparan ambos anti-TNF<sup>26</sup>. Son precisos estudios doble ciego, con mayor número de pacientes y a más largo plazo que confirmen estos datos. En la enfermedad de Still del adulto refractaria a la terapia convencional<sup>27</sup>, el tratamiento con infliximab se muestra igualmente prometedor, si bien los trabajos presentados hasta la fecha son abiertos y con escaso número de pacientes<sup>28</sup>. Un estudio piloto abierto en 16 pacientes con síndrome de Sjögren primario mostró mejoría significativa en la mayoría de las medidas de actividad de la enfermedad<sup>29</sup>. En pacientes con esclerodermia, un caso comunicado en el EULAR 2001<sup>30</sup>, con respuesta clínica favorable tras la infusión de infliximab, y un estudio piloto abierto<sup>31</sup> en el cual se administra eta-

nercept a diez pacientes con esclerodermia difusa, adelantan el posible uso futuro de estas terapias en un cuadro clínico tan insatisfactoriamente resuelto hasta la fecha.

Comunicaciones más o menos puntuales en muchas otras entidades (enfermedad de Behcet<sup>32,33</sup>, sarcoidosis<sup>34</sup>, síndromes febriles periódicos<sup>35</sup>, enfermedad inflamatoria ocular<sup>36</sup>) permiten avanzar el futuro prometedor de estos fármacos en entidades y situaciones de difícil o nula solución actual.

### Precauciones e inconvenientes por el uso de infliximab

De los resultados de los ensayos clínicos se pueden extraer datos referentes a la toxicidad del infliximab: el ensayo ATTRACT<sup>13</sup> detectó infecciones en el 26% de los pacientes tratados frente al 16% del grupo placebo. El número de acontecimientos adversos serios fue similar en los distintos grupos. Las infecciones que requirieron tratamiento antibiótico fueron algo más frecuentes en los grupos de 10 mg/kg de infliximab (37-38%) en comparación con 3 mg/kg (23-28%) o placebo (21%). La incidencia de tumores sólidos fue similar a la esperada en la población general, y lo mismo sucedió para los trastornos linfoproliferativos.

En el último congreso anual del ACR (American College for Rheumatology) se aportan nuevos datos que confirman la relativa seguridad en su administración (tan sólo se recogen reacciones leves que no suelen requerir la suspensión del tratamiento)<sup>37</sup> y la ausencia de incremento de enfermedades malignas<sup>38</sup>. Una situación que ha intranquilizado a los diferentes colectivos relacionados con el uso del infliximab ha sido el notable incremento en la aparición de casos de tuberculosis entre los que recibieron el fármaco tras su comercialización<sup>39</sup>: en España, el riesgo relativo de los pacientes con artritis reumatoide de padecer la infección, en comparación con la población general, ha pasado de 10,74 a 45,74<sup>40</sup>. Esta elevada incidencia ha llevado a la Agencia Española del Medicamento ha elaborar un documento<sup>41</sup> recomendando el uso de medidas para la detección de enfermedad latente o activa, con el objeto de garantizar la seguridad de los pacientes candidatos a recibir el fármaco. Las infecciones fúngicas son también reportadas con mayor incidencia (histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis): aunque no está clara la asociación, parece razonable mantener un grado mayor de alerta respecto a este tipo de infecciones, especialmente si el paciente recibe otros fármacos inmunosupresores simultáneamente<sup>42,43</sup>.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas -órgano científico de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos- ha sido informado de los hallazgos preliminares de un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva: en el grupo de pacientes que recibió infliximab se ha

observado una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente los tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg. En este momento, han fallecido 7 de 101 pacientes tratados con infliximab, en comparación con ningún fallecimiento en el grupo de los 49 pacientes tratados con placebo. Aunque los datos actuales son insuficientes para establecer conclusiones, es evidente que deben tomarse precauciones en los pacientes que reciban esta terapia.

Al igual que otros tratamientos biológicos (ej. interferón), el infliximab puede dar lugar a la síntesis de anticuerpos antinucleares y anti-DNA de doble cadena, si bien el desarrollo de manifestaciones clínicas tipo lupus-like parece poco frecuente<sup>44</sup>. No está claro si controlar los títulos de estos anticuerpos puede tener o no utilidad práctica. Por otra parte, se ha comunicado la detección de anticuerpos anticardiolipina tras el uso de infliximab, si bien no se ha visto asociada su presencia al desarrollo de manifestaciones trombóticas<sup>45,46</sup>.

El uso de terapias anti-TNF se ha relacionado con la aparición o exacerbación de cuadros desmielinizantes, aunque la mayoría de casos comunicados se han asociado al uso de etanercept, existen dos casos publicados asociados al uso de infliximab<sup>47</sup>. No queda claro el mecanismo por el cual esto sucede pero, de momento, parece razonable evitar el uso de estos fármacos en pacientes que padezcan cualquier enfermedad desmielinizante.

No cabe duda de que las nuevas terapias biológicas han supuesto un cambio, en ocasiones espectacular, de las perspectivas de muchas de las enfermedades reumáticas, hasta la fecha insatisfactoriamente resueltas. Su potencial toxicidad no debe frenar su utilización juiciosa en los pacientes candidatos a ellas. Nos encontramos ante la primera generación de un nuevo grupo de fármacos: quedan aún muchas cuestiones por resolver, como el ajuste de dosis, definir de forma más precisa los grupos de enfermos en los que deben indicarse, o mejorar el perfil de seguridad. Es el inicio de una nueva etapa, y debemos afrontar los retos que esto supone.

### Bibliografía

1. Proudman S, Conaghan P, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of methotrexate, cyclosporin A and intra-articular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000;43:1809-19.
2. Miembros del panel (comité de expertos de la SER). Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores de TNF y otros fármacos inductores de remisión en la Artritis Reumatoide. *Rev Esp Reum* 2000;27(8):352-4.
3. Van de Putte LBA, Kroot EJA, Van Riel PLCM. Management of refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38(Suppl 2): 32-4.
4. Consensus Statement Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1999;58(Supl 1): 129-30.
5. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26:1681-5.

6. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
7. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
8. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000;343:1586-93.
9. Lipsky PE, Van der Heide DMFM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. For the ATTRACT Study group. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000;343:1594-602.
10. Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics – a necessary development *Rheumatology* 2000;39:2-5.
11. Devling J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, et al. The acute phase and function in early RA. CRP levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 1997;24:9-13.
12. Stenger AAME, Van Leuwen MA, Houtman PM, Bruyn GA, Speerstra F, Barendsen BC, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932-9.
14. Möttönen T, Piamela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with “sawtooth” strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-9.
15. Smedstad LM, Moum T, Guillemin F, Suurmeijer TPBM, Van den Heuvel WJA. Correlates of functional disability in early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of 706 patients in four European countries. *Br J Rheumatol* 1996;35:746-51.
16. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondylarthritides. *Ann Rheum Dis* 2000;39:360-8.
17. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys Ghent EM. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):603.
18. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-33.
19. Brandt J, Haibel H, Comely D, Golder D, González J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43:1346-52.
20. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28:1605-14.
21. Collantes E, Muñoz MC, Sanmartí R, Cañete JD, Gratacós J, Zarco P, et al. Infliximab en espondiloartropatías refractarias; resultados preliminares [resumen] Congreso de la SER Madrid, 2001.
22. Antoni C, Dechant C, Lorenz H, Olgivie A, Kalden-Nemeth D, Kalden J. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab. *Arthritis Rheum* 1999;42(Supl 9):371.
23. Lovell D, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000;342(11):763-9.
24. Gerloni V, Pontikaki I, Desiati F, Lupi E, Gattinara M, Fantini F. Evaluation of disease activity, disability and quality of life in patients with persistently active refractory juvenile chronic arthritis after one year treatment with monoclonal anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody (infliximab). *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):165.
25. Kimura YL, Imundo SC, Li New York NY, and Hackensack NJ. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):1316.
26. Lahdenne P, Honkanen V. Infliximab vs Etanercept in the treatment of severe juvenile chronic arthritis (JCA). ACR 64th Annual Scientific Meeting and ARHP 35th Annual Scientific Meeting, October 28-November 2, 2000, Philadelphia, PA.
27. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001 May-Jun;19(3):329-32.
28. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Erlangen BM. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still disease with infliximab. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):395.
29. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2001 Oct;44(10):2371-5.
30. Welcker M, Hollatz R, Werling A, Emmlinge M, Franck H. Treatment of systemic sclerosis with anti-TNF- $\alpha$  antibodies. A case report. *EULAR* 2001.
31. Ellman MH, MacDonald PA, Hayes FA. Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study. ACR 64th Annual Scientific Meeting and ARHP 35th Annual Scientific Meeting, October 28-November 2, 2000, Philadelphia, PA.
32. Sfrikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomicheles NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001 Jul 28;358(9278):295-6.
33. Fresno RB. Behcet disease associated with severe gastroparesis: a dramatic response to combination therapy with methotrexate and infliximab. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):408.
34. Yee AMF, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Ann Intern Med* 2001 Jul 3;135(1):27-31.
35. Drewe E, McDermott E, Powell R. Treatment of the nephritic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome. *N Eng J Med* 2000;343(14):1044.
36. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001;45:252-7.
37. Denver VJB. The safety of infliximab infusion in clinical practice. ACR 65th Annual Scientific Meeting and ARHP 36th Annual Scientific Meeting, November 10-15 2001, San Francisco CA.
38. Kavanaugh A, Keenan G, DeWoody K et al. Long-term follow-up of patients treated with infliximab in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):173.
39. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Eng J Med* 2001 Oct 11;345(15):1098-104.
40. Carmona L, González-Álvarez I, Sanmartí R, Balsa A, Tena X, Belmonte MA, EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis is associated to a four-fold increase in tuberculosis infection incidence in the pre-biologic era. *Arthritis Rheum* 2001;44(9) (suppl):726.
41. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Información sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade®). Madrid, 20 de diciembre de 2000.
42. Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Eng J Med* 2001 Apr 5;344(14):1099-100.
43. Keenan GF, Clark J, Baker DG, Malvern SJ. The rare occurrence of fungal infections in patients receiving infliximab. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):180.
44. 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  $\alpha$ . *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2383-2390.
45. Jonsdottir T, Bratt J, Klareskog L, Van Vollenhoven R. Development of ACLA (anti-cardiolipin antibodies) in patients treated with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):1923.
46. Morris AJ, Morris CR, Hernández Kingsport CR. Anticardiolipin antibodies developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44(9)(suppl):1922.
47. Nohan N, Nolwands ET, Cupps TR, Olivero PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Desmyelination occurring during anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.