



Documento de consenso

Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas



Risk management for prescribing biological therapies

*Elías Forero**, *Monique Chalem*, *Gloria Vásquez*, *Edwin Jauregui*, *Luis Fernando Medina*, *Luis Fernando Pinto Peñaranda*, *John Medina*, *Yimy Medina*, *Diego Jaimes*, *Ana Milena Arbelaez*, *Aura María Domínguez*, *Andrés Fernández*, *Oscar Jair Felipe-Díaz*, *Philippe Chalem*, *Carlo Vinicio Caballero Uribe*, *María José Jannaut*, *Ixhel García*, *Wilson Bautista*, *Javier Ramírez Figueroa*, *Jorge Cortés*, *Jorge Quintero*, *Nohora Rodríguez* y *Grupo de Consenso Gestión de Riesgo de Terapia Biológica. Asociación Colombiana de Reumatología*

Introducción

El concepto de «riesgo en salud» es relativamente nuevo, surge en el lenguaje epidemiológico británico en los inicios del siglo xx y es definido por la OMS como la probabilidad de un resultado sanitario adverso, o la presencia de un factor que aumenta esa probabilidad. La gestión del riesgo se define, a su vez, como el proceso de identificar, analizar y cuantificar las probabilidades de pérdidas y efectos secundarios que se desprenden de los actos en salud, así como de las acciones preventivas, correctivas y reductivas correspondientes que deben emprenderse. La gestión del riesgo es un proceso gerencial estructurado que tiene por objetivo identificar los principales riesgos en salud de la población o del individuo. Los riesgos identificados son intervenidos mediante estrategias coordinadas que buscan disminuir su ocurrencia.

El Ministerio de Salud Colombiano define «medicamentos biológicos» como aquellos medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y

factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden (pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus) procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos 2 últimos métodos se denominan biotecnológicos.

Partiendo del mecanismo de acción de estos medicamentos se esperaba el potencial riesgo del desarrollo de enfermedades infecciosas. Con su uso, otros efectos secundarios se han podido identificar. Es por esta razón que es imperativo para todo profesional que prescriba terapia biológica conocer los potenciales riesgos de su uso y cómo evitarlos o disminuirlos. Con este documento, la Asociación Colombiana de Reumatología (Asoreuma) propone unificar criterios de prescriptores y prestadores en cuanto a la gestión del riesgo en el uso de la terapia biológica.

La selección adecuada del paciente, el asesoramiento y la educación a pacientes, cuidadores y personal de la salud son medidas necesarias para el uso exitoso de esta terapia inmunosupresora. Una historia clínica detallada que permita

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eforero54@hotmail.com (E. Forero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.02.004>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

detectar las contraindicaciones de esta terapia y el desarrollo de guías de seguimiento con su respectiva implementación son pasos importantes para disminuir el riesgo inherente a la administración de los agentes biológicos¹.

El objetivo de estas recomendaciones es proporcionar herramientas a los reumatólogos y otros especialistas con el fin de hacer una adecuada gestión del riesgo derivado de la prescripción de la terapia biológica inmunosupresora durante el tratamiento de las diferentes patologías autoinmunes e inflamatorias.

Metodología

Se creó un grupo de expertos miembros de Asoreuma con invitación a médicos especialistas en cardiología, infectología y neumología, quienes realizaron un trabajo presencial y virtual en grupos. En una primera reunión se generaron las preguntas de investigación que iban a desarrollarse en la guía, y ello con el apoyo de metodólogos expertos en medicina basada en la evidencia y desarrollo de guías de atención.

Una vez definidos los grupos de trabajo y las preguntas de investigación, se desarrolló la estrategia de búsqueda por parte del Centro de Evaluación de Tecnologías de la Universidad CES; la búsqueda contó con la asesoría de Asoreuma.

Se realizó una búsqueda sistemática en Pubmed, Cochrane Library Plus, EBSCO, HINARI, IMBIOMED, LILACS, MEDLINE, OVID, Taylor & Francis, para cada pregunta clínica de la guía con las palabras clave MeSH (*Medical Subject Headings*) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). Se incluyeron estudios epidemiológicos experimentales y observacionales, sin restricciones en cuanto a fecha de publicación; como límite de idioma solo se evaluaron artículos publicados en inglés o en español. La fecha de finalización de la búsqueda fue junio de 2013.

Los resultados de la búsqueda fueron enviados a los equipos de trabajo de Asoreuma, quienes realizaron 2 reuniones del grupo nominal de consenso, moderadas por el metodólogo del CES. En la primera reunión se evaluó la calidad de la información (calidad de la evidencia) y se decidieron los temas más controvertidos y de mayor interés para el consenso. Los estudios clínicos identificados por los especialistas de las diferentes áreas fueron enviados al Centro de Evaluación de Tecnologías de la Universidad CES para evaluar la calidad de forma independiente.

En las reuniones siguientes se resolvieron dudas sobre la calidad de la evidencia (acuerdo entre los revisores para la selección de los estudios), se dio respuesta a las preguntas clínicas y se estableció el grado de las recomendaciones. La revisión del texto completo del artículo y la extracción de los datos fueron realizadas por los grupos de trabajo establecidos previamente.

La calidad de la evidencia para estudios observacionales fue evaluada mediante la declaración de la iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE), los ensayos clínicos se evaluaron con la escala de Jadad y los metaanálisis mediante la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Tabla 1 – Modelo de la Agency for Healthcare Research and Quality

Grados de recomendación

- A Existe buena evidencia con base en la investigación para apoyar la recomendación
- vB Existe moderada evidencia con base en la investigación para apoyar la recomendación
- C La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso
- X Existe evidencia de riesgo para esta intervención

Clasificación de las recomendaciones en función de la evidencia disponible

- Ia La evidencia científica procede a partir de metaanálisis, ensayos clínicos controlados y aleatorizados
- Ib La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
- Ila La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
- Ilb La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
- III La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
- IV La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
- A Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib
- B Recoge los niveles de evidencia científica Ila, Ilb, III
- C Recoge el nivel de evidencia IV

Los ensayos clínicos con una calificación menor de 3 en la escala de Jadad no fueron tenidos en cuenta, así como los artículos que no informaran adecuadamente sobre la metodología y los resultados de acuerdo con el STROBE y la declaración PRISMA.

Los niveles de evidencia (NE) y grados de recomendaciones (GR) se expresan de acuerdo con el modelo de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (tabla 1).

La tabla 2 enumera los temas y preguntas establecidos que fueron posteriormente desarrollados por los expertos.

Tuberculosis

1. ¿Cómo realizar el cribado de tuberculosis latente en un paciente que va a ser tratado con agentes biológicos?

Recomendación NE 2B; GR B

A todo paciente a quien se le prescriba terapia biológica inmunosupresora debe realizársele un cribado para tuberculosis latente con una prueba de tuberculina o *interferon-γ release assays* (IGRA) y una radiografía del tórax. La prueba de tuberculina (unipunción 5 U) o IGRA (Quantiferon-TB Gold In Tube o TB spot) tienen igual sensibilidad para el cribado^{2,3}. Se considera prueba positiva la induración ≥ 5 mm.

La prueba de tuberculina negativa TST (<5 mm) se debe repetir entre 1 y 3 semanas, cuando el paciente tenga factores de riesgo para tuberculosis activa, como confinamiento en condiciones de hacinamiento, contacto con pacientes con tuberculosis activa o trabajadores de la salud^{3,4}.

Todo paciente al inicio de la terapia biológica debe tener una placa de tórax. Si el resultado de TST es positivo, la placa se debe evaluar con el neumólogo en la búsqueda de tuberculosis activa. Se deben realizar baciloscopias de esputo para

Tabla 2 – Preguntas del consenso de expertos

Área	Tema	Preguntas	
Enfermedades infecciosas	Tuberculosis	1. ¿Cómo realizar el diagnóstico de tuberculosis latente en un paciente que va a ser tratado con terapia biológica?	
		2. ¿Cuál sería el esquema de tratamiento en un paciente que va a ser tratado con biológicos y es diagnosticado con tuberculosis latente?	
		3. ¿Cuál sería el medicamento a elegir en un paciente que va a ser tratado con terapia biológica y en quien se hace diagnóstico de tuberculosis latente y cuándo iniciarlo?	
		4. En pacientes que van a iniciar terapia con biológicos ¿en qué casos debe repetirse la prueba de tuberculina o IGRA para diagnosticar tuberculosis latente?	
		5. En pacientes con tuberculosis latente en tratamiento para la misma y que requieren terapia biológica ¿cuánto tiempo debe esperarse para evitar reactivación de tuberculosis, antes iniciar medicamento biológico?	
		6. En un paciente con antecedente de tuberculosis tratada que va a recibir un biológico ¿cuál es el biológico a elegir y cuándo iniciarlo?	
		7. En un paciente con antecedente de tuberculosis latente o activa tratada que requiere terapia biológica ¿cuál es la estrategia de seguimiento?	
Enfermedades pulmonares	Histoplasma	1. ¿Cuáles son las pruebas que deben hacerse para determinar enfermedad pulmonar antes de iniciar terapia biológica?	
		2. En un paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) secundaria a enfermedad autoinmune ¿se puede utilizar terapia biológica?	
		3. ¿Cuál es la conducta a seguir en un paciente que desarrolla EPID durante el tratamiento con un medicamento biológico?	
		4. En pacientes con EPOC ¿se puede emplear terapia biológica?	
Neoplasias	Parasitosis	1. ¿Cuál es la mejor estrategia para desparasitación en un paciente que va a recibir terapia biológica?	
		1. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo de neoplasia en pacientes que reciben terapia biológica?	
		2. El uso combinado de DMARDS con terapia biológica ¿aumenta el riesgo de neoplasia?	
Enfermedades hepáticas y gastrointestinales	Hepatitis	3. ¿Está contraindicado el uso de terapia biológica en pacientes con antecedente de neoplasia (sólidos, hematológicos, melanoma y piel no melanoma)?	
		1. ¿Cuáles son las pruebas hepáticas de tamizaje previas y con qué frecuencia deben repetirse en pacientes con terapia biológica?	
		2. ¿Es segura la administración de terapia biológica en pacientes con enfermedades hepáticas no infecciosas?	
		3. ¿Es segura la administración de terapia biológica en pacientes con enfermedad diverticular del colon?	
	Vacunas	4. ¿Es necesario tomar pruebas de tamización (TAC abdomen o colonoscopia) en pacientes que van a ser sometidos a terapia biológica?	
		1. En un paciente que va a recibir un biológico, ¿cómo se tamiza la presencia de hepatitis viral crónica?	
	Enfermedad cardiovascular y metabólica	Cardiovascular	2. ¿En un paciente que va a recibir un biológico y tiene diagnóstico de hepatitis viral crónica ¿cuál es la conducta a seguir?
			1. ¿Cuál es el esquema de vacunación para un paciente que va a recibir terapia biológica?
			2. ¿Qué vacunas están contraindicadas?
			1. ¿Cuáles son las pruebas de tamización para riesgo cardiovascular en pacientes que van a iniciar terapia biológica?
2. ¿Está indicada la realización de ecocardiograma de rutina en pacientes con factores de riesgo cardiovascular previo inicio de terapia biológica?			
3. ¿Cuál es el riesgo de descompensación de falla cardiaca en pacientes que reciben terapia biológica?			
4. ¿Está contraindicado el uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad coronaria conocida (durante el evento agudo)?			
5. La terapia biológica ¿es un factor de riesgo o protector para el desarrollo de enfermedad cardiovascular?			
6. ¿Con qué frecuencia debe evaluarse el riesgo cardiovascular en pacientes que reciben terapia biológica?			

Tabla 2 – (continuación)

Área	Tema	Preguntas
Enfermedades neurológicas	Metabolismo	1. ¿Está indicada la realización de perfil lipídico y glucemia de rutina en pacientes que van a iniciar terapia biológica?
		2. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo de diabetes en pacientes que reciben terapia biológica?
		3. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo de dislipidemia en pacientes que reciben terapia biológica?
Reacciones adversas	Metabolismo	1. En pacientes candidatos a recibir terapia biológica ¿es necesario realizar cribado (tamización) específico para descartar enfermedad desmielinizante o polineuropatía?
		2. ¿Cuál es el riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante en pacientes que inician terapia biológica y cuál la recomendación ante el riesgo?
		3. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo de polineuropatía en pacientes que reciben terapia biológica y cuál la recomendación ante el riesgo?
Inmunogenicidad	Metabolismo	1. ¿Qué medidas se deben tomar para prevenir reacciones agudas a la aplicación de terapia biológica?
		2. ¿Cuál es la conducta en caso de reacciones adversas menores agudas durante la infusión?
Cambio de medicamento	Metabolismo	3. ¿Qué conducta tomar en caso de reacciones adversas tardías?
		4. Con evidencia disponible ¿existe alguna recomendación para evaluar inmunogenicidad con la terapia biológica?
		5. ¿Cuándo y cómo está indicado el cambio del medicamento biológico?

establecer la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en pacientes con síntomas respiratorios activos⁵⁻⁷. En pacientes con tuberculina positiva, con sospecha de falso positivo por las condiciones del paciente, el sitio de la aplicación o la calidad de la lectura, se indica el uso de los IGRA^{7,8}.

Si la historia de vacunación para BCG del paciente es menor de 3 años, utilizar IGRA^{9,10}.

En pacientes con antecedentes de lesión hepática de origen tóxico o infeccioso, consumo de múltiples fármacos y alto

riesgo de complicaciones, con el uso de isoniazida se recomiendan los IGRA por tener mayor especificidad¹¹ (figs. 1 y 2).

En pacientes con dificultades para hacerse la tuberculina, por razones geográficas y de desplazamiento, se pueden utilizar los IGRA, dado que tienen igual sensibilidad^{11,12}.

Se recomienda el uso de calculadora The Online TST/IGRA (<http://tstin3d.com/en/calc.html>)^{13,14} para establecer el riesgo; si este supera el 0,02% anual, se debe considerar tratamiento de tuberculosis latente.

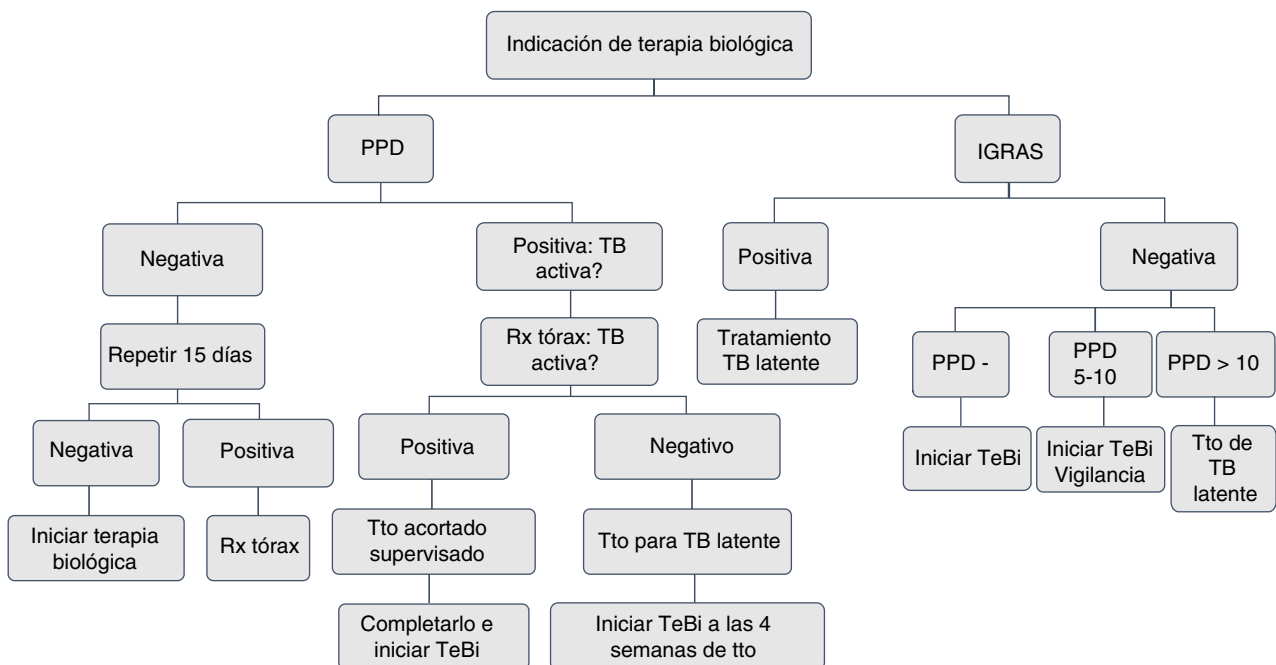


Figura 1

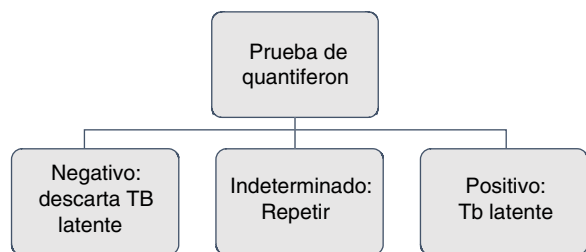


Figura 2

En caso de no disponer de tuberculina ni de los IGRA, se debe descartar tuberculosis activa con placa de tórax, y si hay síntomas, con baciloscopias. Debe hacerse un seguimiento clínico y de educación al paciente, la familia y los cuidadores sobre signos y síntomas que indiquen la posibilidad de una tuberculosis activa^{13,15,16}.

2. ¿Cuál sería el esquema de tratamiento en un paciente que va a ser tratado con biológicos y es diagnosticado con tuberculosis latente?

Recomendación: NE: 1; GR: A

El grupo de trabajo consideró que una vez se realice el diagnóstico de tuberculosis latente debe iniciarse tratamiento previo al inicio de los medicamentos biológicos. Como primera línea se recomienda tratamiento con isoniazida (INH) 5 mg/kg/día en dosis no mayor a 300 mg/día más piridoxina 50 mg/día durante 9 meses¹⁷⁻²⁰.

En caso de intolerancia a INH se debe suministrar rifampicina 10 mg/kg/día hasta un máximo 600 mg/día, durante 4 meses^{19,20}. Una vez se inicie el tratamiento se deben controlar las pruebas hepáticas periódicamente y direccionar al paciente al grupo de seguimiento de casos de tuberculosis²⁰.

3. ¿Cuál sería el medicamento a elegir en un paciente que va a ser tratado con terapia biológica y en quien se hace diagnóstico de tuberculosis latente y cuándo iniciarlo?

Recomendación: NE, 5; GR, D²¹

En los pacientes con diagnóstico de tuberculosis latente se puede iniciar la terapia biológica una vez se completen las primeras 4 semanas del tratamiento indicado^{22,23}.

No existe evidencia en contra del inicio de alguna de las terapias biológicas una vez el paciente haya completado como mínimo un mes de tratamiento para tuberculosis latente y finalizado el tratamiento acortado supervisado para tuberculosis activa^{21,23,24}.

4. En pacientes que van a iniciar terapia con biológicos ¿en qué casos debe repetirse la prueba de tuberculina o IGRA para diagnosticar tuberculosis latente?

Recomendación NE 2b; GR B¹⁶.

La prueba de tuberculina inicial que resulte <5 mm debe repetirse a las 3 semanas cuando el paciente tenga factores

de riesgo para tuberculosis activa, como confinamiento en condiciones de hacinamiento, contacto con pacientes con tuberculosis activa, trabajadores de la salud o en estado de inmunosupresión²⁵.

Realizar de nuevo IGRA si el paciente tiene alto grado de inmunosupresión y el resultado no es interpretable o es indeterminado^{17,26}.

Debe repetirse la prueba de IGRA cuando el paciente tenga factores de riesgo como contacto con sujetos con tuberculosis activa, es trabajador de la salud o vive en condiciones de hacinamiento^{26,27}.

La tuberculina o los IGRA deben repetirse anualmente en los pacientes en tratamiento con terapia biológica que tengan las pruebas basales negativas y presenten los factores de riesgo antes descritos^{27,28}.

Si el paciente tiene historia de tratamiento para tuberculosis activa o latente completo, previo, no debe hacerse de nuevo estas pruebas²⁷.

5. En pacientes con tuberculosis latente en tratamiento para la misma y que requieren terapia biológica ¿cuánto tiempo debe esperarse para evitar reactivación de la tuberculosis antes de iniciar medicamento biológico?

Recomendación: NE, 5; GR, D

El paciente con tuberculosis latente diagnosticada antes del inicio de medicamento biológico debe recibir terapia con isoniazida a razón de 5 mg/kg, máximo 300 mg/día, más piridoxina 50 mg/día, durante un mes como mínimo antes de iniciar terapia biológica, con plan de 9 meses de la misma²⁸⁻³¹.

En el caso de paciente intolerante a isoniazida, la terapia debe ser con rifampicina 10 mg/kg/día, hasta un máximo de 600 mg/día^{19,20}.

6. En un paciente con antecedente de tuberculosis tratada y que necesita terapia biológica ¿cuál es la molécula a elegir y cuál es el momento de iniciarla?

Recomendación: NE 4; GR C

En pacientes con antecedente de tuberculosis activa o latente adecuadamente tratada se puede iniciar terapia biológica, con seguimiento clínico estricto del paciente^{22,32}.

Los datos de los registros de vigilancia poscomercialización han mostrado un mayor riesgo de tuberculosis en pacientes que reciben anti-TNF, con un riesgo de 3 a 4 veces más alto asociado con infliximab y adalimumab que con etanercept³³.

7. En un paciente con antecedente de tuberculosis latente o activa tratada que requiere terapia biológica ¿cuál es la estrategia de seguimiento?

Recomendación: NE 5; GR D

En pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa adecuadamente tratada, que requieren terapia biológica, no es necesario hacer nuevas pruebas de tuberculina, ni profilaxis¹.

El seguimiento clínico del paciente y su educación sobre síntomas de alerta para tuberculosis activa es fundamental^{1,3,13}.

Neumología

1. ¿Cuáles son las pruebas que deben hacerse para determinar enfermedad pulmonar antes de iniciar terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

Todo paciente que se considere candidato a inicio de terapia biológica debe tener:

- Historia clínica completa que incluya antecedentes de exposición al humo de combustión de biomasa, tabaquismo activo o pasivo, exposición a humos tóxicos o cualquier exposición respiratoria medioambiental o laboral de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial³⁴.
- Examen físico completo enfocado a detección de tos, disnea o cualquier anomalía a la auscultación pulmonar^{34,35}.
- Radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral, idealmente, para poderla comparar con la radiografía hecha en el momento del diagnóstico de la enfermedad³⁶.
- Si tiene una enfermedad que puede, dentro de sus manifestaciones, generar enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) o la radiografía convencional sugiere alteraciones, podría realizarse una prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y tomografía axial computarizada del tórax de alta resolución (TACAR). Con esta última se aumenta la sensibilidad diagnóstica hasta en 60% para EPID y permite acercarse al patrón de compromiso intersticial para definir la terapia³⁶⁻³⁸ (fig. 3).

2. En un paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a enfermedad autoinmune ¿puede emplearse terapia biológica?

Con la información disponible en la literatura no se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad pulmonar difusa, dado que estos medicamentos pueden exacerbar el compromiso pulmonar³⁹.

Los medicamentos con mecanismo de acción de tipo anti-interleucinas han demostrado exacerbar la enfermedad pulmonar intersticial de base y también inducir esta patología en pacientes sin antecedentes previos^{40,41}.

La mortalidad se incrementa hasta en un 35% en pacientes con enfermedad autoinmune o inflamatoria con enfermedad pulmonar intersticial asociada^{22,42}.

La evidencia es contradictoria con abatacept y no pueden hacerse recomendaciones⁴³.

La terapia con mecanismo de acción anti CD20, específicamente rituximab, también exacerba la enfermedad pulmonar intersticial. Se han demostrado casos de neumonía organizada hipoxémica aguda y subaguda, y neumonía organizada macronodular^{44,45}.

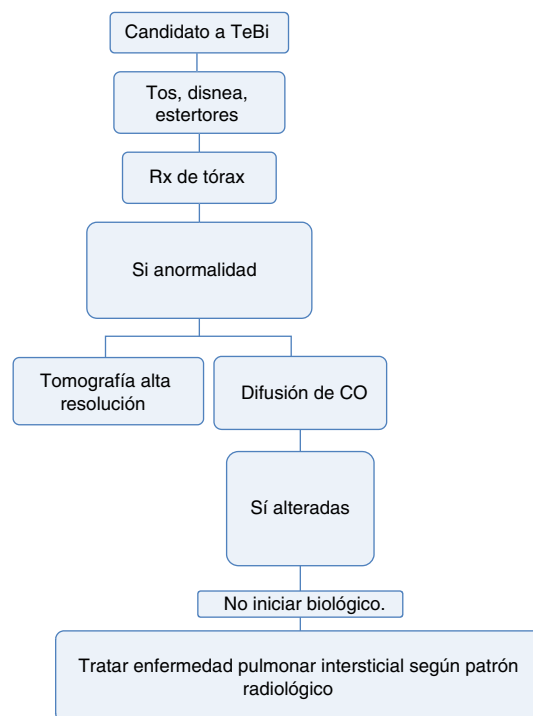


Figura 3 – Algoritmo propuesto para descartar enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) antes de inicio de terapia biológica.

3. ¿Cuál es la conducta a seguir en un paciente que desarrolla enfermedad pulmonar intersticial difusa durante el tratamiento con un medicamento biológico?

Recomendación: NE: 4; GR: C

En pacientes que desarrollen enfermedad pulmonar intersticial durante el tratamiento con terapia biológica, la conducta debe ser la suspensión del medicamento y el inicio de la terapia apropiada según corresponda por gravedad^{46,47}.

4. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ¿se puede emplear terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se puede emplear terapia biológica siempre y cuando se descarte previamente infección pulmonar, incluyendo tuberculosis activa⁴⁸⁻⁵⁰.

Existen datos respecto a que abatacept podría incrementar el riesgo de infecciones pulmonares, lo cual aumentaría las exacerbaciones; sin embargo, las evidencias existentes no permiten conclusiones estadísticamente significativas⁵¹.

5. ¿Se debe realizar cribado para histoplasmosis en pacientes candidatos a terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

En pacientes que se encuentren en áreas endémicas para *Histoplasma capsulatum* esta infección debe ser sospechada^{52,53}.

Parasitosis

1. ¿Cuál es la mejor estrategia para desparasitación en un paciente que va a recibir terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

Para todo paciente en quien se vaya a iniciar terapia biológica se recomienda hacer profilaxis con ivermectina a dosis de 200 µg/kg/día (una gota por kilogramo) por 2 días, dosis que debe repetirse 2 semanas después⁵⁴⁻⁵⁶.

Una opción terapéutica cubierta por el Plan Obligatorio de Salud (POS) es albendazol 400 mg/día, por 3 días⁵⁶.

Malignidad

1. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes que reciben terapia biológica?

Recomendación: NE: 1; GR: A

No hay evidencia de aumento del riesgo de tumores sólidos en pacientes con terapia biológica⁵⁷⁻⁵⁹.

2. ¿Existe un mayor riesgo de carcinoma basocelular en pacientes con el uso de medicamentos anti-TNF?

Recomendación: NE: 1; GR: A

Actualmente no hay evidencia de aumento significativo del riesgo de linfoma en los pacientes con AR con uso de terapia biológica en comparación con los pacientes tratados con DMARD y con las cohortes históricas de AR⁶⁰⁻⁶².

3. El uso combinado de DMARD con terapia biológica ¿aumenta el riesgo de neoplasia?

Recomendación: NE: 1; GR: A

La evidencia evaluada no mostró que los grupos de terapia combinada de DMARD con terapia biológica tengan un mayor riesgo de neoplasia⁵⁸.

4. ¿Está contraindicado el uso de terapia biológica en pacientes con antecedente de neoplasia (tumores sólidos, hematológicos, melanoma y piel no melanoma)?

Recomendación: NE: 4, GR: C⁶³.

No se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con antecedentes de neoplasias linfoproliferativas, excepto el rituximab²⁷.

5. ¿Es factible su utilización pasados 5 años del diagnóstico de la neoplasia y sin evidencias de recidiva²⁷?

Recomendación: NE: 4; GR: C

En ausencia de datos suficientes sobre el cáncer recurrente, los pacientes con un cáncer previo o nuevo cáncer deben ser informados acerca del posible riesgo de cánceres nuevos o recurrentes durante el tratamiento con anti-TNF o algunos de los DMARD. Se recomienda evaluar con el oncólogo los riesgos y beneficios de iniciar terapia biológica para AR. Es factible su

utilización pasados 5 años del diagnóstico de la neoplasia y sin evidencias de recidiva^{27,57,58,58a}.

Enfermedad gastrointestinal y hepática no infecciosa

1. ¿Cuáles son las pruebas hepáticas de cribado previas y con qué frecuencia deben repetirse en pacientes con terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

No hay recomendación formal de solicitud de pruebas de función hepática (TGO, TGP, fosfatasa alcalina, GGT) previo al inicio de terapia biológica. Sin embargo, se han descrito casos de enfermedad hepática inducida por anti-TNF, y por esta razón se recomienda realizar estas pruebas previamente⁶⁴⁻⁶⁶.

En todo paciente a quien se va a iniciar terapia se debe descartar infección pasada o presente por HBV o HCV mediante la realización de las siguientes pruebas: HBsAg, HBsAb, HbCAb y anti HCV. Si hay evidencia de infección actual por HBV, se debe realizar carga viral^{27,67}.

2. ¿Es segura la administración de terapia biológica en pacientes con enfermedades hepáticas no infecciosas?

Recomendación: NE: 4; GR: C

La evidencia disponible es escasa; existen reportes de casos que no permiten hacer una clara recomendación de su uso.

La terapia anti-TNF no ha sido evaluada para el tratamiento de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Sin embargo, hay reportes de pacientes con NASH que han presentado rápida normalización de pruebas bioquímicas hepáticas durante el tratamiento de AR con adalimumab. Más estudios son requeridos para evaluar el papel de los anti-TNF en los pacientes con NASH⁶⁸⁻⁷⁰.

Los anti TNF han demostrado seguridad aceptable a corto plazo, y la hepatotoxicidad puede ocurrir en pacientes susceptibles; se debe asegurar el monitoreo regular de los niveles de aminotransferasas en pacientes tratados con estos agentes.

3. ¿Es segura la administración de terapia biológica en pacientes con enfermedad diverticular del colon? En particular ¿hay un riesgo incrementado de perforación o diverticulitis?

Recomendación NE: 4; GR: C

Durante el tratamiento con medicamentos biológicos la presencia de perforación intestinal es poco común, pero constituye un efecto adverso serio especialmente en pacientes con AR. El riesgo es mayor en pacientes con tratamiento concomitante con AINE o glucocorticoides (GC) (HR: 4,7) y enfermedad diverticular. Los AINE y los GC han sido asociados con complicaciones severas de enfermedad diverticular. Dieciocho casos de perforación gastrointestinal baja han sido documentados en pacientes con AR tratados con tocilizumab en ensayos clínicos. En los estudios fase III que evalúan la eficacia y la seguridad de tocilizumab se ha encontrado una tasa de perforación gastrointestinal de 1,9 por 1.000 pacientes (1,3 para

anti-TNF, GC: 3,9). La mayoría de estos pacientes estaban recibiendo AINE o GC⁷¹⁻⁷³.

No existe contraindicación para el uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad diverticular; sin embargo, se sugiere precaución con su uso⁷⁴.

4. ¿Es necesario tomar pruebas de tamización (TAC abdomen o colonoscopia) en pacientes que van a ser sometidos a terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

El riesgo de perforación diverticular puede ser ligeramente más alto en pacientes tratados con tocilizumab, comparado con DMARD convencionales o agentes anti-TNF, pero menos que con GC. El mecanismo de acción del antagonismo de IL-6 en la fisiopatología de la perforación diverticular se desconoce⁷².

Se debe tener precaución con el uso de medicación inmunosupresora en pacientes con enfermedad diverticular sintomática. Es importante la realización de estudios adicionales en pacientes con síntomas gastrointestinales bajos que reciben agentes biológicos⁷⁵.

Enfermedad hepática infecciosa

1. En un paciente que va a recibir un biológico ¿cómo se tamiza la presencia de hepatitis viral crónica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

En el proceso de cribado inicial se debe solicitar: HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; anti-HBc: anticuerpos anticore; anti-HBs: anticuerpos anti-HBs y anticuerpos totales para hepatitis C.

Remitir los pacientes con infección crónica por hepatitis B y hepatitis C a infectología y hepatología para iniciar tratamiento.

Los pacientes negativos para el anticuerpo en contra del antígeno de superficie hepatitis B deben ser vacunados siguiendo el esquema de vacunación recomendado para la población general, siempre realizándose previo al inicio de la terapia para optimizar la formación de anticuerpos protectores.

Existen series de casos de pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con terapia biológica que muestran que en aquellos con hepatitis B y hepatitis C crónica se puede reactivar la enfermedad, posterior a la inmunosupresión⁷⁶⁻⁸³.

2. En pacientes con hepatitis B o C a quienes se deba iniciar terapia biológica ¿cuál es el medicamento de elección?

Recomendación: NE: A; GR: C

Las hepatitis B y C crónica pueden ser comorbilidades serias en pacientes con enfermedades reumáticas. Es frecuente la reactivación de hepatitis B en pacientes infectados que reciben terapia con anti-TNF o rituximab y a quienes no se les da una adecuada profilaxis antiviral.

Tabla 3 – Recomendaciones para aplicaciones de vacunas

Recomendación	Vacunas
Aplicar	Vacuna contra neumococo e influenza inactivada (intramuscular, trivalente)
Recomendación de acuerdo con la población general	Toxoide tetánico, VPH, hepatitis A
Considerar	Hepatitis B en pacientes no vacunados o no infectados previamente
No aplicar (vacunas vivas o atenuadas)	Polio oral, BCG, fiebre amarilla

La terapia antiviral oral puede prevenir la reactivación del virus de la hepatitis B y se recomienda para todos los pacientes infectados que reciben terapia inmunosupresora de alto riesgo.

Los pacientes con historia de infección pasada por hepatitis B deben ser cuidadosamente evaluados y monitorizados durante la terapia, en especial aquellos que reciban medicamentos depletos de células B.

En pacientes con enfermedad reumática con hepatitis C crónica, la terapia biológica con anti-TNF o rituximab parece ser segura⁸⁴⁻⁸⁹.

Vacunación

1. ¿Qué vacunas deben recomendarse antes del inicio de un biológico?

Recomendación: NE: 4; GR: C

Se recomienda revisar el esquema de vacunación en pacientes con enfermedad autoinmune y completarlo siguiendo las recomendaciones que se aplican para paciente inmunosuprimido no VIH positivo. Está contraindicado el uso de vacunas vivas o atenuadas (tabla 3). Se siguen las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para la Vacunación del Adulto y del Adolescente en Colombia 2012⁹⁰ y el esquema recomendado de vacunación para adultos en Estados Unidos⁹⁰⁻⁹⁴. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule>.

Cardiovascular

1. ¿Está indicada la realización de perfil lipídico y glucemia de rutina en pacientes que van a iniciar terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

Se recomienda en general una evaluación de riesgo cardiovascular anual a todos los pacientes que cursen con artritis inflamatorias, la cual puede espaciarse a cada 2 años en pacientes con bajo riesgo; de igual forma, cada vez que se determine cambio en el tratamiento incluyendo terapia biológica, este riesgo debe reevaluarse⁹⁵⁻⁹⁸.

2. ¿Está indicada la realización de ecocardiograma de rutina en pacientes con factores de riesgo cardiovascular previo al inicio de terapia biológica?

No hay evidencia suficiente para formular recomendaciones. Las guías publicadas para evaluación de riesgo cardiovascular no incluyen evaluación de rutina con ecocardiografía^{95,99-101}.

3. En pacientes que reciben terapia biológica ¿cuál es el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad arterial oclusiva crónica)?

Recomendación: NE: 2b; GR: C

El uso de terapia biológica ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Su uso disminuye el uso de esteroides y AINE, que son reconocidos factores de riesgo¹⁰²⁻¹⁰⁴.

La inhibición de TNF-alfa mejoraría la función endotelial y disminuiría la progresión de la disfunción endotelial¹⁰⁶; al parecer, con base en estudios de cohortes, se ha demostrado una tendencia hacia la reducción del riesgo para todos los eventos, aunque se necesita más evidencia al respecto^{105,107-109}.

4. ¿Cuál es el riesgo de descompensación de falla cardiaca en pacientes que reciben terapia biológica?

Aunque no se ha establecido con precisión el riesgo de desarrollo de falla cardiaca con anti-TNF, hay evidencia suficiente que indica que su uso afecta en forma adversa a pacientes con falla cardiaca moderada a severa¹¹⁰⁻¹²⁹.

5. La presencia de diabetes ¿aumenta el riesgo de infección en pacientes a quienes se les inicia terapia biológica?

La diabetes es un factor de riesgo independiente para infección en los pacientes con enfermedad inflamatoria que utilizan terapia inmunomoduladora. Sin embargo, es controversial si se presenta un aumento en el riesgo de infecciones con la adición de la terapia anti-TNF¹³⁰⁻¹³⁵.

6. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo de dislipidemia en pacientes que reciben terapia biológica?

La AR está asociada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, debido no solo a los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, sino también a un estado inflamatorio crónico. Sin embargo, los valores lipídicos en los pacientes con AR son diferentes a los observados en la población general en riesgo de patologías cardiovasculares, donde hay evidencia de una relación positiva entre la enfermedad y los altos niveles de colesterol. Los pacientes no tratados con AR activa muestran niveles paradójicamente bajos de lípidos con relación a su frecuencia de enfermedad cardiovascular.

Los pacientes con AR que reciben tratamiento con medicamentos modificadores de la enfermedad, biológicos y sintéticos, experimentan una reducción en la inflamación a pesar de aumentar los niveles de cLDL. Se produce una reducción en los niveles de la PCR que se correlaciona con aumentos

en la apoA1 y mejoras en la capacidad de flujo de salida de cHDL¹³⁶⁻¹⁶⁰.

7. ¿Con qué frecuencia se debe evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes que reciban terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

Se recomienda una evaluación de riesgo cardiovascular anual a todos los pacientes que cursen con artritis inflamatorias, la cual puede espaciarse a cada 2 años en pacientes con bajo riesgo; de igual forma, cada vez que se determine el cambio en el tratamiento, incluyendo terapia biológica, este riesgo debe reevaluarse^{95,112,121,150,161-178}.

8. ¿Cuál es la herramienta más recomendada para hacer esta evaluación?

Las publicaciones sugieren la evaluación de riesgo cardiovascular a partir de la o las herramientas de cálculo usadas en cada país; en caso de no existir una recomendación clara, se sugiere el uso de índices de riesgo estandarizados, como Score de Framingham o el índice SCORE¹⁷⁹⁻¹⁸⁸.

Inmunogenicidad

1. Con la evidencia disponible ¿existe alguna recomendación para evaluar inmunogenicidad con la terapia biológica (anticuerpos monoclonales, quiméricos)?

No hay evidencia que soporte una recomendación para evaluar la presencia de anticuerpos antimedicamento (AMA) en pacientes en tratamiento con terapia biológica. Sin embargo, se ha descrito la presencia de estos anticuerpos en diferentes tipos de terapias. Su frecuencia disminuye con la administración concomitante de inmunomoduladores.

Hasta el momento no existen estudios que hayan evaluado el costo-efectividad de la terapia guiada por las determinaciones de niveles de medicamentos o presencia de anticuerpos, aunque sí hay evidencias de la asociación de estos anticuerpos con falla secundaria a este tipo de terapias (NE: 4; GR: C).

La identificación de AMA es útil en pacientes con pérdida de efectividad del medicamento; si estos son positivos, posiblemente no habrá respuesta al incremento de la dosis (NE: 4; GR: C)¹⁸⁹⁻¹⁹².

Neurológico

1. En pacientes candidatos a recibir terapia biológica ¿es necesario realizar cribado (tamización) para descartar enfermedad desmielinizante o polineuropatía?

Recomendación: NE 3; GR B

No se debe dar terapia anti-TNF cuando hay una historia clara de esclerosis múltiple, y se debe usar con precaución en pacientes con otras enfermedades desmielinizantes. Se debe suspender la terapia anti TNF en caso de cuadro sugestivo de enfermedad desmielinizante¹⁹³⁻¹⁹⁷.

Reacciones adversas

1. ¿Qué medidas se deben tomar para prevenir reacciones agudas a la aplicación de terapia biológica?

Recomendación: NE: 4; GR: C

En lo referente a las medicaciones subcutáneas, así como a los anticuerpos monoclonales humanizados o las moléculas de fusión para aplicación intravenosa, no se recomienda ninguna premedicación. En lo referente al infliximab y al rituximab, moléculas quiméricas, se recomienda premedicación con glucocorticoides, acetaminofén y antihistamínicos¹⁹⁸⁻²⁰².

2. ¿Cuál es la conducta en caso de reacciones adversas menores agudas (fiebre, rash, síntomas de resfriado, tales como malestar general o mialgias)?

Recomendación: NE: 4; GR: C

Como primera medida se debe interrumpir la medicación y brindar tratamiento con antihistamínicos y glucocorticoides. De acuerdo con los síntomas, se pueden administrar analgésicos y antipiréticos (acetaminofén). Una vez controlada la reacción adversa, se puede reiniciar la aplicación. En el caso del rituximab, las reacciones agudas se presentaron más frecuentemente en la primera aplicación que en las siguientes (29% versus 8%). Por lo tanto, una reacción adversa aguda menor durante la primera aplicación del medicamento no necesariamente contraindica la segunda^{198,203,204}.

Reacciones adversas tardías

1. ¿Qué conducta se tomaría en caso de reacciones adversas tardías?

Recomendación

Las reacciones en el sitio de inyección han sido descritas principalmente con los compuestos subcutáneos; generalmente son leves o moderadas y no deben, necesariamente, llevar a la discontinuación del medicamento, ya que con frecuencia se resuelven de manera espontánea durante las aplicaciones subsiguientes²⁰⁵. El tratamiento local o sistémico de estas lesiones se hará según el criterio del médico tratante (NE: 4; GR: C).

Exacerbación de psoriasis: discontinuar el medicamento anti-TNF y tratar las lesiones por parte de dermatología²⁰⁶ (NE: 4; GR: C).

El uso de anti-TNF diferente puede ser considerado a juicio del médico tratante (NE: 4; GR: C).

Las lesiones psoriasiformes (en general relacionadas con anti-TNF) deben ser evaluadas por dermatología. De acuerdo con la severidad de las lesiones cutáneas y la respuesta al tratamiento, se puede considerar continuar el mismo tratamiento o reiniciarlo si ha sido suspendido. El uso de un anti-TNF diferente puede ser considerado a juicio del médico tratante^{207,208} (NE: 4, GR: C).

En lo referente a las complicaciones cutáneas infecciosas como la tiña, la infección por herpes simplex y la infección aguda por estafilococo, debe indicarse el tratamiento

específico y no implican necesariamente la discontinuación del tratamiento (NE: 4; GR: C)²⁰⁹⁻²¹⁴.

Guías de administración

1. ¿Cuáles son los requisitos mínimos para la administración de los medicamentos biológicos por primera vez y durante su mantenimiento en relación a clínica, paraclínicos y aspectos administrativos en enfermedades reumáticas?

Recomendación

Los medicamentos de aplicación intravenosa deben administrarse en centros que cumplan las normas de habilitación del respectivo ente regulatorio. El centro de atención debe contar con la supervisión de un reumatólogo (NE: 4, GR: C).

Para la aplicación de los medicamentos biológicos deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones.

- Requisitos para iniciar tratamiento (Guías SER AR).
 - Descartar embarazo, infección (incluida tuberculosis), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenias, enfermedad desmielinizante u otra comorbilidad relevante.
 - Practicar los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma, perfil hepático, función renal, uroanálisis, marcadores de hepatitis B y C, radiografía de tórax, PPD. Antes de iniciar tocilizumab se recomienda realizar perfil lipídico.
 - Vacunación de acuerdo con la recomendación establecida en esta guía.
 - Desparasitar (NE: 4; GR: C).
- Durante el tratamiento:
 - Monitoreo de aparición de infecciones, neuritis óptica (enfermedades desmielinizantes), cáncer, insuficiencia cardíaca.
 - Exámenes recomendados para seguimiento: cuadro hemático, función hepática, renal, uroanálisis, marcadores de inflamación.
 - Recomendaciones higiénicas: evitar alimentos crudos o hacer un lavado adecuado de vegetales y frutas (NE: 4; GR: C).
- Indicaciones para suspensión:
 - Infección, cáncer, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, citopenia grave. Eventos graves relacionados con el medicamento, cirugía mayor programada, embarazo (NE: 4, GR: C).

2. ¿Cuál es el tiempo que debe esperarse para hacer un cambio de medicamento biológico?

No existe una recomendación al respecto. En los registros no se habla de periodos específicos de lavado (*wash out*)²¹⁵⁻²²¹.

Cirugía

1. ¿Cuándo suspender la terapia biológica antes de un procedimiento quirúrgico y cuándo reiniciarla?

Recomendación: NE 4; GR C

En pacientes que reciben terapia anti-TNF se debe realizar un balance riesgo-beneficio para suspender el medicamento

antes de una cirugía mayor programada (riesgo de infección vs. riesgo de reactivación de la enfermedad). El medicamento se debe suspender entre 3 y 5 vidas medias antes del procedimiento y reiniciarse después de que el riesgo de infección ha pasado²²²⁻²²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Reino JG, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7:284-98.
- Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: International recommendations. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:41-6.
- Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-196.
- Eurico Fonseca J, Lucas H, Canhão H, Duarte R, José Santos M, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases for candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors — March 2008 update. *Rev Port Pneumol*. 2014;14:271-83.
- Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2011;38:1234-43.
- Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:443-9.
- Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008;8:147-52.
- Pollock L, Basu Roy R, Kampmann B. How to use: Interferon (release assays for tuberculosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98:99-105.
- Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger J-P, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: To what size? *Clin Infect Dis*. 2005;40:211-7.
- Diel R, Ernst M, Döscher G, Visuri-Karbe L, Greinert U, Niemann S, et al. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection with a blood test. *Eur Respir J*. 2006;28:16-23.
- Efthimiou P, Sood S. QuantiFERON. T.B. Gold Test: The new standard for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2007;66:276.
- Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J*. 2009;33:586-93.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:522-8.
- Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. Thinking in three dimensions: A web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:498-505.
- Kleinert S, Tony H-P, Krueger K, Detert J, Mielke F, Rockwitz K, et al. Screening for latent tuberculosis infection: Performance of tuberculin skin test and interferon- γ release assays under real-life conditions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1791-5.
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. *Reumatol Clin*. 7(5):284-98 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21925444>.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
- Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 2:ii62-3.
- Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:670-6.
- Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15:603-22.
- Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2014;6:23-36.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1086-91.
- Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:791.
- Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1872-85.
- Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa. *Rev Port Pneumol (English Edition)*. 2006;12(5):603-13.
- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-15):49-55.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625-39.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.

29. Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:931-61.
30. Acevedo-Vásquez E, Ponce de León D, Gamboa-Cárdenas R. Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:163-81.
31. Organization WH. World Health Organization Global Tuberculosis Control — A short update to the 2013 report. Geneva: 2013.
32. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:717-22.
33. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: Data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47-55.
34. Ryu JH, Bongartz T, Matteson EL. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: What are the important questions? *Arthritis Rheum*. 2005;53:488-90.
35. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136:1397-405.
36. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304 [consultado 12 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790668>
37. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol*. 1994;33:118-22.
38. Fujii M, Adachi S, Shimizu T, Hirota S, Sako M, Kono M. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Assessment with high-resolution computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1993;8:54-62.
39. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2014;4:e005615.
40. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:613-26.
41. Pérez-Álvarez R, Pérez-de-Lis M, Díaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: Analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:256-64.
42. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJK. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases — a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2297-305.
43. Atzeni F, Boiardi L, Salli S, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:649-57.
44. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J*. 2010;35:681-7.
45. Fernández Casares M, Espósito G, González A, Segovia J, Galperín M de LÁ, del Valle E. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:343-5.
46. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-58.
47. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143:814-24.
48. Van Dael SAA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:895-900.
49. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: Comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 2012;12:225-9.
50. Lunt M, Watson KD, Dixon WG, Symmons DPM, Hyrich KL. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3145-53.
51. Miller KL, Sawitzke AD, Doane J. Abatacept and serious respiratory infections in patients with previous lung disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1569-71.
52. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:602-10.
53. Winthrop KL, Chiller T. Preventing and treating biologic-associated opportunistic infections. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:405-10.
54. Birck R, Braun C, Back W, Gottstein T, Rohmeiss P, Manegold BC, et al. Chronic recurrent subileus due to *Strongyloides stercoralis* infection under immunosuppressive therapy. *Dtsch Med Wochenschr*. 1996;121:723-6.
55. Jaka H, Koy M, Egan JP, Meda JR, Mirambo M, Mazigo HD, et al. *Strongyloides stercoralis* infection presenting as an unusual cause of massive upper gastrointestinal bleeding in an immunosuppressed patient: a case report. *Trop Doct*. 2013;43:46-8.
56. Mora CS, Segami MI, Hidalgo JA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:135-43;
- 56a. Revuelta Evrard E, García Morales PV, Gallego Flores A, Sánchez Trenado A, Rubio Caja C. *Strongyloides stercoralis* in a Patient With Rheumatoid Arthritis Undergoing Treatment With Etanercept. *Reumatol Clin*. 2008;4:77-9.
57. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1087-93.
58. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:489-97.
- 58a. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: Expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015;42:1767-80.
59. Zitelli KB, Zedek D, Ranganathan P, Amerson EH. Squamous cell carcinoma of the lip associated with adalimumab therapy for ankylosing spondylitis: A case report and review

- of TNF- α inhibitors and cutaneous carcinoma risk. *Cutis*. 2013;92:35-9.
60. Liu Y, Fan W, Chen H, Yu M-X. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF- α antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:3403-10.
 61. Corcorran MA, Olson JM, Hecht C, Knezevich S, Vary JC. Eruptive squamous cell carcinoma in a patient receiving abatacept for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e178-9.
 62. Martínez-López JA, Pollono EN, Gonzáles-Crespo MR, Fulton S, Suárez-Almazor ME. Risk of malignancies in patients. *JAMA*. 2012;308:898-908.
 63. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. *Reumatol Clin*. 2011;7:284-98.
 64. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: Analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:558-64000.
 65. Ghabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug-induced liver injury: A clinical update. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:222-6.
 66. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29:337-47.
 67. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1352-5.
 68. Sakthiswary R, Chan GYL, Koh ET, Leong KP, Thong BYH. Methotrexate-associated nonalcoholic fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis. *ScientificWorldJournal* 2014 Jan;2014:823763 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4058155&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 69. Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57:213-29.
 70. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*. 2008;46:1369-71.
 71. Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2011;63:346-51.
 72. Gout T, Ostör AJK, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: A systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1471-4.
 73. Závada J, Lunt M, Davies R, Low AS, Mercer LK, Galloway JB, et al. The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the BSRBR-RA. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:252-5.
 74. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000;284:1247-55.
 75. Gout T, Ostör AJK, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: A systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1471-4.
 76. Conway R, Doran MF, O'Shea FD, Crowley B, Cunnane G. The impact of hepatitis screening on diagnosis and treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1823-7.
 77. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: Understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine*. 2014;81:478-84.
 78. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7867-73.
 79. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:527-31.
 80. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* Jan;31(1):118-21 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111095>.
 81. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J*. 2012;59:C4480.
 82. Ryu HH, Lee FY, Shin K, Choi IA, Lee YJ, Yoo B, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF α agents: A retrospective analysis of 49 cases. *Clin Rheumatol*. 2012;31:931-6.
 83. Cabrera Villalba SR, Victoria Hernández Miguel M, Sanmartí Sala R. [How does one manage patients with rheumatoid arthritis and positive serology to hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus?]. *Reumatol Clin* Jan;7(3):203-7 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794814>
 84. Iannone F, la Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: A multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 2014;41:286-92.
 85. Gigi E, Georgiou T, Mougiou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17:91-3.
 86. Fanouriakis A, Vassilopoulos D, Repa A, Boumpas DT, Sidiropoulos P. Hepatitis B reactivation following treatment with abatacept in a patient with past hepatitis B virus infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:195-6.
 87. Lin K-M, Lin J-C, Tseng W-Y, Cheng T-T. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46:65-7.
 88. Dragonas C, Ehrenstein B, Fleck M. Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1520-1.
 89. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1265-8.
 90. Grupo de Expertos, Comité de Vacunación del Adulto Asociación Colombiana de Infectología, Bogotá, DC., Colombia. Guía de práctica clínica para la vacunación del adulto y del adolescente en Colombia 2012. *Infectio*. 2012;16 Supl 2:5-55.
 91. Recommended adult immunization schedule: United States, 2012. *Ann Intern Med*. 2012;156:211-7.
 92. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:414-22.

93. Avery RK. Immunizations in adult immunocompromised patients: Which to use and which to avoid. *Cleve Clin J Med*. 2001;68:337-48.
94. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallén I, Thörner Å, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis Jan*;12(2):134-42 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529746>
95. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31.
96. Czajkowska JB, Shutty B, Zito S. Development of low blood glucose readings in nine non-diabetic patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: A case series. *J Med Case Rep*. 2012;6:5.
97. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:845-52.
98. Stagakis I, Bertsiaris G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R141.
99. Soh MC, Hart HH, Corkill M. Pericardial effusions with tamponade and visceral constriction in patients with rheumatoid arthritis on tumour necrosis factor (TNF)-inhibitor therapy. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:74-7.
100. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int*. 2007;27:369-73.
101. Giles JT, Fernandes V, Lima JAC, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: Epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:195-207.
102. Solomon DH, Rassen JA, Kuriya B, Chen L, Harrold LR, Graham DJ, et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1813-8.
103. Van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeven D, Hazes JMW, Castro Cabezas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis* 2013 Nov;231(1):163-72 [consultado 26 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125429>.
104. Puttevilis D, de Vusser P, Geusens P, Dens J. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: An overview. *Acta Cardiol*. 2014;69:111-8.
105. Cuchacovich R, Espinoza LR. Does TNF-alpha blockade play any role in cardiovascular risk among rheumatoid arthritis (RA) patients? *Clin Rheumatol*. 2009;28:1217-20.
106. Barnabe C, Martin B-J, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:522-9.
107. Dixon WG, Symmons DPM. What effects might anti-TNF alpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF alpha in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1132-6.
108. Capria A, De Nardo D, Baffetti FR, Barbini U, Violo A, Tondo T, et al. Long-term anti-TNF-alpha treatments reverse the endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the biological coherence between synovial and endothelial inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol* Jan;23(1):255-62 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378011>.
109. Hori M, Yamaguchi O. Is tumor necrosis factor- α friend or foe for chronic heart failure? *Circ Res*. 2013;113:492-4.
110. 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 AT. *Circulation*. 2003;107:3133-40.
111. 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.
112. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Doria A, Iaccarino L, Turiel M. Tumor necrosis factor-alpha, biologic agents and cardiovascular risk. *Lupus*. 2005;14:780-4.
113. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58:667-77.
114. Javed Q, Murtaza I. Therapeutic potential of tumour necrosis factor-alpha antagonists in patients with chronic heart failure. *Heart Lung Circ*. 2013;22:323-7.
115. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: Rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116:305-11.
116. Sandoo A, Kitas GD, Carroll D, Veldhuijzen van Zanten JJCS. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R117.
117. Mousa SA, Goncharuk O, Miller D. Recent advances of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis and chronic heart failure. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:617-25.
118. Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1111-5.
119. Gupta S, Tripathi CD. Current status of TNF blocking therapy in heart failure. *Indian J Med Sci*. 2005;59:363-6.
120. Dulai R, Perry M, Twycross-Lewis R, Morrissey D, Atzeni F, Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor- α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: A literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:1-8.
121. González-Gay MA, González-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, García-Porrúa C, Llorca J, Martín J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2006;60:673-7.
122. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med*. 2013;24:385-92.
123. Danila MI, Patkar NM, Curtis JR, Saag KG, Teng GG. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: Are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:327-33.
124. Santos RC, Figueiredo VN, Martins LC, Moraes C de H, Quinaglia T, Boer-Martins L, et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. *Rev Assoc Med Bras Jan*;58(6):698-702 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250099>
125. Barbhuiya M, Solomon DH. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: An update on treatment issues. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:317-24.
126. Roubille C, Martel-Pelletier J, Haraoui B, Tardif J-C, Pelletier J-P. Biologics and the cardiovascular system: A double-edged sword. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12:68-82.

127. Atzeni F, Turiel M, Boccassini L, Sitia S, Tomasoni L, Battellino M, et al. Cardiovascular involvement in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2011;63:148-54.
128. Pieringer H, Pichler M, Pohanka E, Hoppe UC. Will antirheumatic treatment improve cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis? *Curr Pharm Des*. 2014;20:486-95.
129. Charakida M, Halcox JP. Tumor necrosis factor-alpha in heart failure: more questions than answers. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:470-2.
130. Iwanaga N, Arima K, Terada K, Ueki Y, Horai Y, Suzuki T, et al. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: An observational study. *Int J Rheum Dis*. 2014 [Epub ahead of print] [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716863>
131. Wasson NJ, Varley CD, Schwab P, Fu R, Winthrop KL. Serious skin & soft tissue infections in rheumatoid arthritis patients taking anti-tumor necrosis factor alpha drugs: A nested case-control study". *BMC Infect Dis*. 2013;13:533.
132. Puntis D, Malik S, Saravanan V, Rynne M, Heycock C, Hamilton J, et al. Urinary tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:355-60.
133. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:53-61.
134. Nguyen-Khoa B-A, Goehring EL, Alexander KA, Dong W, Napalkov P, Jones JK. Risk of significant infection in rheumatoid arthritis patients switching anti-tumor necrosis factor- α drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:119-26.
135. Crowson CS, Hoganson DD, Fitz-Gibbon PD, Matteson EL. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2847-55.
136. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4, pii:e001588.
137. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81: 57-63.
138. Singh HV, Shrivastava AK, Raizada A, Singh SK, Pandey A, Singh N, et al. Atherogenic lipid profile and high sensitive C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2013;46:1007-12.
139. De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, del Torto M, Mohn A, Chiarelli F, et al. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:943-8.
140. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2013;7:69-75.
141. Jamnitski A, Levels JH, van den Oever IA, Nurmohamed MT. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40:825-30.
142. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, Lems WF, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:560-5.
143. Arts E, Franssen J, Lemmers H, Stalenhoef A, Joosten L, van Riel P, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R116.
144. Nisar A, Rasheed U, Aziz W, Farooqi AZ. Prevalence of dyslipidemias in autoimmune rheumatic diseases. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22:235-9.
145. Daïen CI, Duny Y, Barnetteche T, Daurès J-P, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: A systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:862-8.
146. Van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, de Vet RHC, Sattar N, Dijkmans BAC, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:393-400.
147. Toms TE, Panoulas VF, Kitis GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:64-75.
148. Toms TE, Panoulas VF, Smith JP, Douglas KJM, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1025-32.
149. Vordenbäumen S, Schinner S, Halle M, Fischer-Betz R, Schneider M. [Therapy of dyslipidemia in rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2010 Oct;69(8):689-92, 694-5 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20862479>
150. Hansel B, Bruckert E. Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Effect of the disease and of drug therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71:257-63.
151. Pollono EN, López-Olivo MA, López JAM, Suárez-Almazor ME. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:947-55.
152. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1310-4.
153. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: Published experience. *Clin Exp Rheumatol* Jan;27(3):446-51 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604437>
154. Van Eijk IC, de Vries MK, Levels JHM, Peters MJL, Huizer EE, Dijkmans BAC, et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: A prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1324-30.
155. Vallvé J-C, Paredes S, Girona J, Ullaque K, Ribalta J, Hurt-Camejo E, et al. Tumor necrosis factor-alpha-1031 T/C polymorphism is associated with smaller and more proatherogenic low density lipoprotein particles in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:1697-703.
156. Lianza AC, Aikawa NE, Moraes JCB, Leal GN, Morhy SS, Andrade JL, et al. Long-term evaluation of cardiac function in juvenile idiopathic arthritis under anti-TNF therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:754-9.
157. Pereira IR, Vilar-Pereira G, Silva AA, Moreira OC, Britto C, Sarmento EDM, et al. Tumor necrosis factor is a therapeutic target for immunological unbalance and cardiac abnormalities in chronic experimental chagas' heart disease. *Mediators Inflamm* 2014 Jan;2014:798078 [consultado 22 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4130030&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
158. Youngquist ST, Niemann JT, Shah AP, Thomas JL, Rosborough JP. A comparison of etanercept vs. infliximab for the treatment of post-arrest myocardial dysfunction in a

- swine model of ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2013;84:999-1003.
159. Matusik P, Guzik B, Weber C, Guzik TJ. Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice? *Thromb Haemost*. 2012;108:443-56.
 160. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: Mediators and markers. *Cardiology*. 2012;122:23-35.
 161. Kyriazi E, Tsiotra PC, Boutati E, Ikonomidis I, Fountoulaki K, Maratou E, et al. Effects of adiponectin in TNF- α , IL-6, and IL-10 cytokine production from coronary artery disease macrophages. *Horm Metab Res*. 2011;43:537-44.
 162. Khan DA, Ansari WM, Khan FA. Pro/anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature coronary artery disease. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31:561-7.
 163. Freitas WM, Quaglia LA, Santos SN, Soares AAS, Japiassú AVT, Boaventura V, et al. Association of systemic inflammatory activity with coronary and carotid atherosclerosis in the very elderly. *Atherosclerosis*. 2011;216:212-6.
 164. Bragagni G, Lari F, Magenta G, Brogna R, Zoli G. Echocardiographic evaluation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab in patients without cardiac pathologies. *Recenti Prog Med Jan*;101(7-8):289-92 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842955>
 165. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Blanco R, et al. Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Biomed Res Int* 2014;2014:860651 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3976882&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 166. Di Minno MND, Ambrosino P, Peluso R, di Minno A, Lupoli R, Dentali F. Lipid profile changes in patients with rheumatic diseases receiving a treatment with TNF- α blockers: A meta-analysis of prospective studies. *Ann Med*. 2014;46:73-83.
 167. Hjeltnes G, Hollan I, Førre Ø, Wiik A, Lyberg T, Mikkelsen K, et al. Relations of serum COMP to cardiovascular risk factors and endothelial function in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and TNF- α inhibitors. *J Rheumatol*. 2012;39:1341-7.
 168. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:518-31.
 169. McCarey D, Sturrock RD. Comparison of cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol Jan*;27(4 Suppl 55):S124-6 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822058>
 170. Díaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo MA, Medrano-Ramírez G, Burgos-Vargas R, Orozco-Alcalá JJ, et al. Guidelines in RA treatment: Concepts on safety and recommendations using anti-TNF-alpha inhibitors. Grupo de Estudio de Nuevas Terapias de Enfermedades Reumáticas (GENTE). *Rev Invest Clin Jan*;61(3):252-66 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19736814>
 171. Jin T, Bokarewa M, Amu S, Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol Jan*;27(3):491-4 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604443>
 172. Cugno M, Ingegnoli F, Gualtierotti R, Fantini F. Potential effect of anti-tumour necrosis factor-alpha treatment on reducing the cardiovascular risk related to rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8:285-92.
 173. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:410-7.
 174. Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:1121-8.
 175. Del Rincón I, Escalante A. Update of TNF-alpha antagonists and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7:395-9.
 176. Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1213-8.
 177. Popa C, Netea MG, Radstake T, van der Meer JWM, Stalenhoef AFH, van Riel PLCM, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:303-5.
 178. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkman BAC. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62:1599-609.
 179. Prioreshi A, Hodkinson B, Tikly M, McVeigh JA. Changes in physical activity measured by accelerometry following initiation of DMARD therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:923-6.
 180. Prioreshi A, Hodkinson B, Avidon I, Tikly M, McVeigh JA. The clinical utility of accelerometry in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1721-7.
 181. Henchoz Y, Bastardot F, Guessous I, Theler J-M, Dudler J, Vollenweider P, et al. Physical activity and energy expenditure in rheumatoid arthritis patients and matched controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1500-7.
 182. Macfarlane D, Chan A, Cerin E. Examining the validity and reliability of the Chinese version of the International Physical Activity Questionnaire, long form (IPAQ-LC). *Public Health Nutr*. 2011;14:443-50.
 183. Da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IMF, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:186-91.
 184. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Wilson M, Nevill AM, Koutedakis Y, et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:188-94.
 185. Paul L, Rafferty D, Marshall-McKenna R, Gill JMR, McInnes I, Porter D, et al. Oxygen cost of walking, physical activity, and sedentary behaviours in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:28-34.
 186. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Solomon A. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:681-8.
 187. Taylor NJ, Crouter SE, Lawton RJ, Conner MT, Prestwich A. Development and validation of the Online Self-reported Walking and Exercise Questionnaire (OSWEQ). *J Phys Act Health*. 2013;10:1091-101.
 188. Pruitt LA, Glynn NW, King AC, Guralnik JM, Aiken EK, Miller G, et al. Use of accelerometry to measure physical activity in older adults at risk for mobility disability. *J Aging Phys Act*. 2008;16:416-34.

189. Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:164-72.
190. Garcés S, Antunes M, Benito-García E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1138-43.
191. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1914-5.
192. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: A real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:165-78.
193. Fromont A, de Seze J, Fleury MC, Maillefert JF, Moreau T. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. *Cytokine*. 2009;45:55-7.
194. Enayati PJ, Papadakis KA. Association of anti-tumor necrosis factor therapy with the development of multiple sclerosis. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:303-6.
195. Cruz Fernández-Espartero M, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gómez-Reino JJ, et al. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: Data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:524-33.
196. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1255-8.
197. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat J-P, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol*. 2007;34:239-40.
198. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, Bordas X, Carrascosa JM, Gallardo F, et al. Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:103-12.
199. Vultaggio A, Matucci A, Parronchi P, Rossi O, Palandri F, Romagnani S, et al. Safety and tolerability of infliximab therapy: suggestions and criticisms based on wide clinical experience. *Int J Immunopathol Pharmacol* Jan;21(2):367-74 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547481>
200. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:645-60.
201. Stuby U, Biesenbach G, Pieringer H. Administration of infliximab in general practitioners' offices is safe. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1863-6.
202. Vogel WH. Infusion reactions: Diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14:E10-21.
203. Yasuda M, Tachi T, Umeda M, Usui K, Nagaya K, Osawa T, et al. Analysis of factors influencing the occurrence of infusion reaction after initial treatment with rituximab. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41:975-9.
204. Fajt ML, Petrov AA. Desensitization protocol for rituximab-induced serum sickness. *Curr Drug Saf*. 2014;9:240-2.
205. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:280-94.
206. Cassano N, Coviello C, Loconsole F, Miracapillo A, Vena GA. Psoriasis exacerbation after a flu-like syndrome during anti-TNF-alpha therapy. *Eur J Dermatol*. 2006;16:316-7.
207. Conklin LS, Cohen B, Wilson L, Cuffari C, Oliva-Hemker M. Rash induced by anti-tumor necrosis factor agents in an adolescent with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:174-7.
208. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: First 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:1-14.
209. Moran GW, Lim AWK, Bailey JL, Dubeau M-F, Leung Y, Devlin SM, et al. Review article: Dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1002-24.
210. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:769-79.
211. Prignano F, Pescitelli L, Ricceri F, Ermini A, Lotti T. Development of MGUS in psoriatic patients: a possible undiagnosed event during anti-TNF- α -treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1444-8.
212. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut*. 2009;58:1033-9.
213. Davaine AC, Saraux A, Prigent S, Kupfer-Bessaguet I, Roswad D, Plantin P, et al. Cutaneous events during treatment of chronic inflammatory joint disorders with anti-tumour necrosis factor alpha: A cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1471-7.
214. Rajakulendran S, Deighton C. Adverse dermatological reactions in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept, an anti-TNFalpha drug. *Curr Drug Saf*. 2006;1:259-64.
215. Hanson RL, Gannon MJ, Khamo N, Sodhi M, Orr AM, Stubbings J. Improvement in safety monitoring of biologic response modifiers after the implementation of clinical care guidelines by a specialty. *J Manag Care Pharm* Jan;19(1):49-67 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23383700>.
216. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, de Bandt M, Fautrel B, Gossec L, et al. Tocilizumab: Therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2010;77 Suppl 1: S3-100.
217. Corominas H, Sánchez-Eslava L, García G, Padró I, Aymarich C, González J, et al. Safety profile of biological intravenous therapy in a rheumatoid arthritis patients cohort. Clinical nursing monitoring (Sebiol study). *Reumatol Clin* Jan;9(2):80-4 [consultado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099285>
218. Pham T, Bachelez H, Berthelot J-M, Blacher J, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2012;79 Suppl 1:3-84.
219. Coughlin M. Improving patient outlook in rheumatoid arthritis: Experience with abatacept. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008;20:486-95.
220. Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GKW, Li EKM. Management of rheumatoid arthritis: Consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol*. 2011;30:303-12.
221. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2217-9.
222. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:157-63.

-
223. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nampei A, Nakahara H, Yoshio N, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:654-7.
224. Kubota A, Nakamura T, Miyazaki Y, Sekiguchi M, Suguro T. Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *Mod Rheumatol.* 2012;22:844-8.
225. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int.* 2012;32:5-13.
226. Mushtaq S, Goodman SM, Scanzello CR. Perioperative management of biologic agents used in treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Ther.* 2011;18:426-34.