



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

**"EXPERIENCIA EN EL USO DE AGENTES BIOLÓGICOS  
EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN UNA  
INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL"**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE:

**REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ ZARAGOZA**

ASESORES DE TESIS :

**DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL  
DR. CARLOS MOYA McCLAUGHERTY**



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DOCTORA  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
DIRECCIÓN DE EDUCACION EN INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA  
**LEONOR A. BARILE FABRIS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORES  
**ADOLFO CAMARGO CORONEL**  
**CARLOS MOYA McCLAUGHERTY**  
REUMATÓLOGOS  
MÉDICOS ADSCRITOS AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

## AGRADECIMIENTOS

*A mis amigos y profesores, Dr. Adolfo Camargo, Dr. Carlos Moya, por brindarme conocimiento, apoyo y sobre todo su amistad.*

*A mis maestros, por ser excelentes médicos, por su paciencia, espíritu de enseñanza y amistad.*

*A mi familia.*

*A mis padres José Miguel y María Isabel por su cariño y esfuerzo, por ser mis maestros y guías.*

*A mis hermanos Alfredo y Arturo por su apoyo y amor incondicional.*

*A mis compañeros y amigos por su confianza y su tiempo.*

*A Bety por su comprensión... por estar siempre a mi lado y ser mi apoyo durante todo este camino.*



## **INDICE**

	<b>Pag.</b>
RESUMEN	5
INTRODUCCION	8
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y METODOS	18
RESULTADOS	23
CONCLUSIONES	46
DISCUSIÓN	48
BIBLIOGRAFIA	50

## INTRODCCIÓN

Las enfermedades reumatológicas se caracterizan por ser de tipo inflamatorio con carácter crónico sin posibilidad a cura. La terapia en estas enfermedades tiene el objetivo de brindar una mejoría clínica, mejorar la capacidad funcional y calidad de vida. Dentro de las enfermedades reumatológicas, la enfermedad prototipo es la artritis reumatoide que se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida, que afecta generalmente de forma simétrica a las articulaciones diartrodiales, con una gran prevalencia que va desde el 1-2%, con una gran discapacidad.

Uno de los agentes pro-inflamatorios mas importantes es el FNT- $\alpha$ ; una proteína de 17 kd que cuenta con 3 subunidades (trimero) con función autócrina y parácrina, además de funcionar como inductor de citocinas y de moléculas de adhesión. Cuenta con dos receptores el p55 y p75, implicados en la apoptosis y proliferación de células T respectivamente. Otra citocina inflamatoria es la IL-1, una proteína de 17 kd producido por monocitos, macrófagos y linfocitos con receptores intra y extracelulares, con dos formas solubles; su principal forma de daño esta relacionada con la generación y liberación de metaloproteinasas. La IL-6 producida por linfocitos, monocitos, macrófagos y fibroblastos; tiene la función de activación sobre los linfocitos T/B, con aumento en la liberación de reactantes de fase aguda (PCR-proteína C reactiva, VSG-velocidad de sedimentación globular). Estos agentes inflamatorios tienen un efecto pleiotrópico sobre células, genes y otras citocinas; por lo que su inhibición tendrá un efecto directo en el proceso inflamatorio.

Por definición la terapia biológica (anticuerpos monoclonales o receptores solubles) son agentes con propiedades de modificar los mecanismos inflamatorios.

Las moléculas y enfermedades incluidas en las guías del colegio mexicano de reumatología para el uso de la terapia biológica en las enfermedades reumáticas son el etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, abatacept, rituximab. Para la artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (ArPso) y artritis idiopática juvenil, para los tres primeros medicamentos y solamente en artritis reumatoide para los agentes biológicos restantes.

Estos medicamentos tienen diferente estructura bioquímica y forma de acción por lo que sus resultados difieren de un grupo a otro.



## RESUMEN

Debido a que la artritis reumatoide (AR) se caracteriza por inflamación crónica sin cura, el objetivo de las nuevas terapias es brindar una mejoría clínica, capacidad funcional y calidad de vida. La etiología inflamatoria implica células reguladoras del sistema inmune con la función de estimular linfocitos así como la producción y liberación de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ). El FNT- $\alpha$  funciona como inductor de citocinas; por lo que su inhibición tendrá un efecto directo en el proceso inflamatorio. La terapia biológica son agentes con propiedades de modificar los mecanismos inflamatorios. Se realizó un estudio se observa la respuesta al tratamiento con los siguientes agentes biológicos (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab) utilizados en AR. Se obtuvieron 64 pacientes (85% mujeres) con AR del servicio de Reumatología del CMN SXXI que cumplieran con los criterios del ACR, con edad promedio entre 44.3 años; el 85.9% tenía FR positivo y un valor medio de VSG de 24.6mm/h. La media de inicio de la terapia biológica se inició a los 10.6 años del diagnóstico, incluyendo inicios desde 1 y hasta 28 años de diagnóstico. Del total de pacientes incluidos el 37.5% recibió etanercept, 18.7% infliximab, 28.1% adalimumab y 15.6% rituximab. La dosis recomendada por el CMR previa al tratamiento biológico de metotrexate fue adecuada en el 87.5% para etanercept, 91.6% infliximab, 55.5% adalimumab y de 80% en rituximab. Posterior al agente biológico el número de FARME utilizados fue del 41.2% para uno solamente, 31.7% en dos, 20.6% en tres y 6.3% para cuatro. El índice de actividad para la AR medido por DAS, previo a la terapia fue de 6.03 y posterior a ella de 4.05

obteniendo un bueno de respuesta 1.98 según los criterios de mejoría del EULAR. El análisis por grupos mostró que para etanercept el DAS final fue de 4.6, con mejoría de 1.1. Para infliximab el DAS inicial fue de 5.54 y final de 5.25, con mejoría de 0.29, considerado como sin mejoría; con adalimumab el DAS inicial fue de 6.55 y final de 4.6, con mejoría de 1.95; con rituximab el DAS inicial fue de 6.37 y final de 3.63, obteniendo mejoría de 2.74. Existieron pacientes que debido a falta de respuesta cambiaron de un medicamento biológico a otro; el grupo de medicamento que mas lo hizo fue el infliximab en 8 ocasiones, seguido de etanercept con 5, adalimumab en 3. Para rituximab en una ocasión un paciente cambio previamente de biológico en dos ocasiones, de infliximab a etanercept y luego a rituximab por infecciones cutáneas de repetición. Los efectos adversos de estos medicamentos fueron principalmente a nivel cutáneo (rash) e infecciones de tracto urinario, aéreo y digestivo; otras consideradas graves como las cardiacas (insuficiencia cardiaca, arritmias - bloqueo de rama izquierda del haz de his, taquicardia sinusal-), infecciones de tejidos blandos, tuberculosis y neoplasias (adenoma folicular de tiroides en un paciente). En el análisis hecho por grupos el adalimumab fue el que mayor número de reacciones adversas presentó al momento de la aplicación con 9 casos, en seguido de etanercept con 6, infliximab con 5 y rituximab con 0; el promedio para cada uno de estos grupos fue de 50%, 25%, 41% y 0% respectivamente. El número de pacientes con incapacidad laboral fue de 23 (47.9%) en 48 pacientes trabajadores antes de ser tratados con biológicos, posterior a la terapia biológica se extendió incapacidad en 19 pacientes (39.5%).

## **OBJETIVOS**

Objetivo General.

Evaluar la actividad de la enfermedad previamente y posterior al tratamiento de la terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide.

Objetivos Específicos.

1. Investigar la respuesta terapéutica de la terapia biológica en pacientes con AR, medida por DAS.
2. Evaluar la respuesta de la terapia biológica dependiendo el tiempo de inicio de la enfermedad.
3. Evaluar el tratamiento concomitante previo y posterior al uso de agentes biológicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1.-Diseño del estudio:

Descriptivo, Retrospectivo.

Serie de casos: evaluación mediante análisis retrospectivo de los resultados obtenidos en pacientes con uso de agentes biológicos (infiximab, etanercept, adalimumab, rituximab) -corte transversal-. Que incluirá aquellos pacientes que han sido tratados previamente o que se encuentren utilizando al momento del estudio agentes biológicos para el tratamiento de artritis reumatoide.

### 2.-Universo de trabajo:

Pacientes con artritis reumatoide que recibieron o se encuentren en tratamiento con terapia biológica, en el servicio de Reumatología del hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### 3.-Descripción de las variables:

Variable Independiente: Pacientes con artritis reumatoide, que reciben terapia biológica

- Infiximab, anticuerpo quimérico resultado de la unión de proteínas humano-murino que se une a las formas solubles y transmembrana del FNT- $\alpha$ , haciendo inactiva a esta citosina.
- Etanercept, anticuerpo quimérico que fusiona el dominio de unión del receptor del factor de FNT-2 con el dominio Fc de la IgG1. El mecanismo de acción es la inhibición del FNT- $\alpha$  mediante la unión a su receptor.
- Adalimumab, anticuerpo monoclonal de la IgG1 con péptidos únicamente humanos. Su mecanismo de acción es mediante la unión

específica al FNT- $\alpha$  neutralizando su función biológica al bloquear la interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75.

- Rituximab, anticuerpo quimérico humano-murino que produce disminución de células B en la subpoblación CD20+; mediante la inducción de la apoptosis.
- FARME, -fármacos modificadores de la enfermedad- grupo de medicamentos que demuestran cambiar la evolución natural de la enfermedad; algunos de ellos como metotrexate, sulfasalazina, cloroquina.

Variable Dependiente:      mejoría clínica en pacientes que reciben terapia biológica

- Disease Activity Score (DAS), escala que valora actividad de la enfermedad, que relaciona el número de articulaciones dolorosas (NAD) e inflamadas (NAI), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la valoración de la enfermedad por parte del enfermo por una escala visual análoga (EVA). Este índice se calcula mediante la siguiente fórmula matemática:

$$\text{DAS 28} = 0.56 \sqrt{\text{NAD}} + 0.28 \sqrt{\text{NAI}} + 0.70 (\text{VSG}) + 0.014 *(\text{EVA})$$

\*La EVA puede o no estar presente (DAS de 3 variables)

EULAR (European League Against Rheumatism) propone criterios de mejoría. Donde una respuesta >1.2 es buena, >0.6 y <1.2 es moderada y <0.6 es sin respuesta.

- Proteína C Reactiva (PCR), globulina de la familia de las pentaxinas que se precipita con el polisacárido C del neumococo en presencia de  $Ca^{++}$ . Su presencia esta a las 6 horas de un estímulo inflamatorio alcanzando un pico entre las 24 a 72 horas y normalización a la semana.
- Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), determina concentración de proteínas de fase aguda. Depende de la agregación de hematíes, que es mayor al aumentar la concentración de proteínas como el fibrinógeno o inmunoglobulinas.
- Escala Visual Análoga (EVA), valoración de la enfermedad por parte del paciente, alcanzando valores que oscilan entre 0 y 10.
- Factor Reumatoide (FR), anticuerpo que reconocen epítopes localizados en el fragmento Fc de la inmunoglobulina (Ig) G, en la unión de los dominios CH2 y CH3 de la cadena pesada gamma. Por métodos comerciales el anticuerpo mas medido es el IgM.

Variable de Confusión:                    terapia concomitante

- Metotrexate, análogo del ácido fólico que actúa como antimetabolito. Su acción se debe a la unión irreversible a la enzima reductasa de hidrofolato, acción que impide la formación del ácido tetrahidrofólico inhibiendo la formación de DNA, RNA y proteínas.
- Prednisona, glucocorticoide sintético de acción intermedia con actividad antiinflamatoria, inhibiendo la acción de la fosfolipasa  $A_2$ , reguladora de la liberación de ácido araquidónico.

- Sulfasalazina, antagonista del ácido paraaminobenzóico que impide la síntesis del ácido fólico.
- Cloroquina, antimalárico de acción desconocida que se acumula en los lisosomas, inhibiendo sus proteasas.

#### Descripción Operativa de Variables:

- Artritis Reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida que afecta generalmente de forma simétrica a las articulaciones diartrodiales. Cuenta con criterios para su clasificación

#### 4.-Selección de la muestra:

Se incluirán los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que reciban o hayan recibido tratamiento biológico para el control de su enfermedad.

#### Criterios de selección:

##### i. Criterios de inclusión.

Pacientes que satisfagan los criterios de clasificación del ACR para AR.

Pacientes con AR que reciben terapia biológica.

##### ii. Criterios de exclusión.

Que no se encuentre expediente

Pérdida de atención médica por el Seguro Social

##### ii. Criterios de no inclusión.

Pacientes que no reciban terapia biológica

#### 5.- Procedimientos.

Se revisaran los expedientes de los pacientes con tratamiento biológico (etanercept, infliximab, adalimumab o rituximab) del servicio de Reumatología del CMN SXXI del IMSS. Los datos obtenidos se anotaran en la hoja de recolección de datos. Por medio de las notas de la consulta externa se analizará la respuesta, tratamiento e incidentes que se presentaron durante la terapia.

#### 6.- Análisis estadístico.

Se analizarán los datos con estadística descriptiva, medidas de tendencia central, razones y proporciones. Se utilizará prueba no paramétrica de Wilcoxon para relacionar la respuesta al medicamento.



## **RESULTADOS**

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS de donde se obtuvieron 64 pacientes del servicio de Reumatología con diagnóstico de Artritis Reumatoide que cumplieron con mínimo cuatro de los criterios de clasificación del American College of Rheumatology; la búsqueda se realizó en los expedientes en el archivo general del hospital, encontrando los siguientes resultados.

### **ANALISIS POR EDAD Y GÉNERO**

De los 64 pacientes analizados, el promedio de edad fue de 44.3 años, siendo la edad mínima de 21 años y máxima de 67 años. Las décadas que predominaron en los pacientes fueron entre la cuarta y la sexta década de la vida. El análisis de los cuartiles nos indica que un 25% de los pacientes esta en el rango de los 21 a 35 años; el siguiente 25% se encuentra en el rango de 35 a 45 años y el último 25% de la muestra es mayor de 53 años (Tabla 1 y 2).

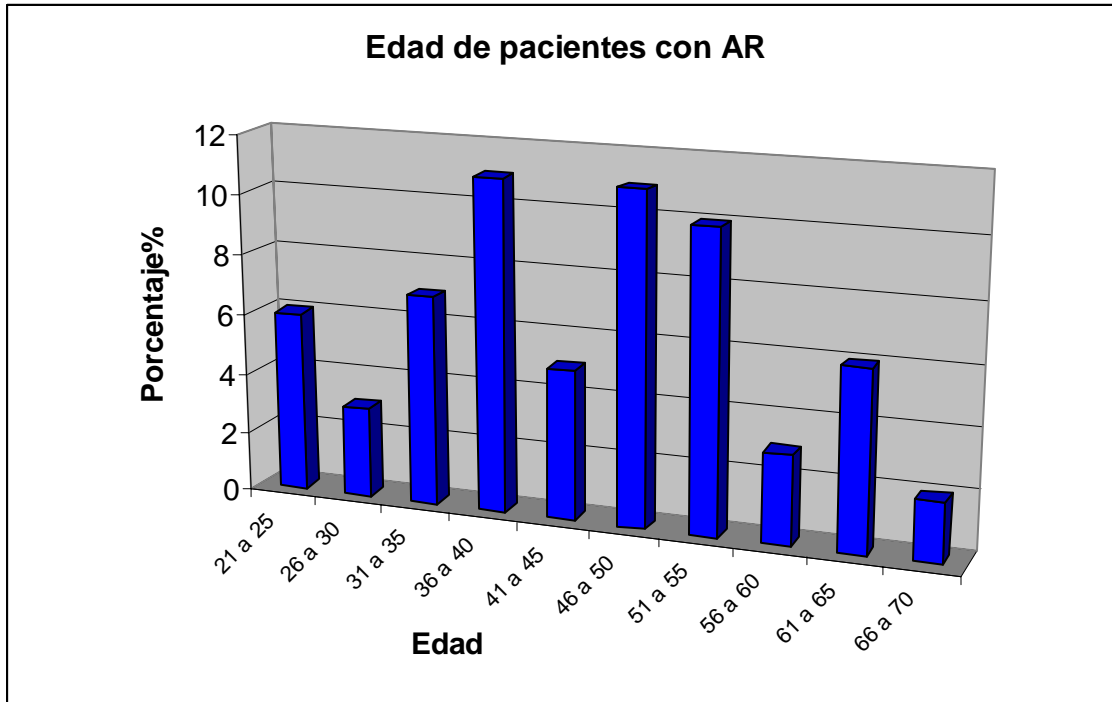
**Tabla 1. Edades de los pacientes**

Total de pacientes	64	
Media	44.33	
Mediana	45.50	
Moda	34	
Desviación Estándar	12.40	
Rango	46	
Edad Mínima	21	
Edad Máxima	67	
Percentil	25	35.25
	50	45.50
	75	53.00

**Tabla 2. Frecuencia por Edades**

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje Acumulado
Edad 21	2	3.1	3.1
23	1	1.6	4.7
24	2	3.1	7.8
25	1	1.6	9.4
26	1	1.6	10.9
27	1	1.6	12.5
28	1	1.6	14.1
32	1	1.6	15.6
33	1	1.6	17.2

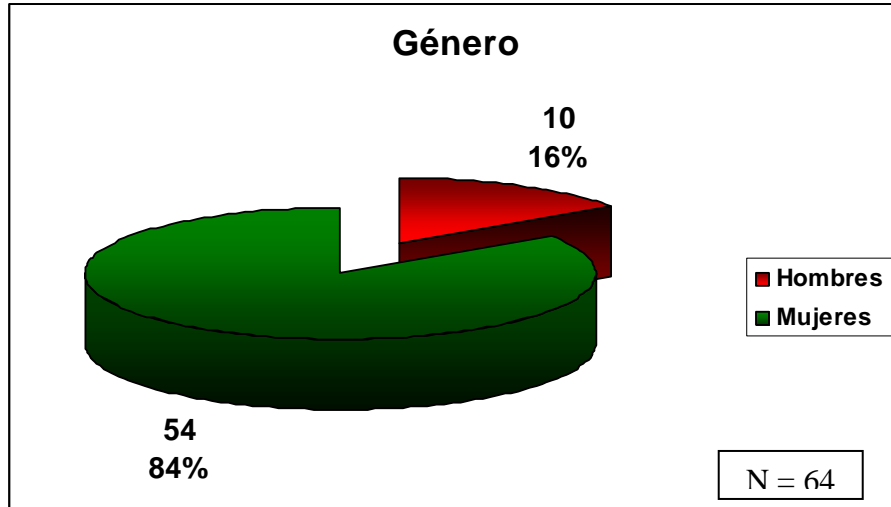
34	4	6.3	23.4
35	1	1.6	25.0
36	4	6.3	31.3
37	1	1.6	32.8
38	3	4.7	37.5
39	2	3.1	40.6
40	1	1.6	42.2
42	2	3.1	45.3
44	1	1.6	46.9
45	2	3.1	50.0
46	1	1.6	51.6
47	3	4.7	56.3
48	1	1.6	57.8
49	2	3.1	60.9
50	4	6.3	67.2
51	2	3.1	70.3
52	1	1.6	71.9
53	3	4.7	76.6
54	1	1.6	78.1
55	3	4.7	82.8
56	1	1.6	84.4
58	1	1.6	85.9
60	1	1.6	87.5
61	2	3.1	90.6
63	1	1.6	92.2
64	1	1.6	93.8
65	2	3.1	96.9
66	1	1.6	98.4
67	1	1.6	100.0
Total	64	100.0	



**Grafica 1.**

La gráfica 1 muestra el porcentaje de edades con intervalos de 5 años cada uno. Se observa que predomina entre los 36 a 40 años con una incidencia del 11%, de igual manera para las edades entre 46 a 50 años con 11% y les sigue de 51 a 55 años con una incidencia del 10%. La menor incidencia se presentó entre las edades de 66 a 70 años con un 2%. En general se observa mayor incidencia en los adultos jóvenes con una distribución bimodal.

De los 64 pacientes con artritis reumatoide que recibieron terapia biológica, el género que predominó fue el de la mujer con 54 (85%), con respecto al del hombres de 10 (15%). (Grafica 2).



Grafica 2.

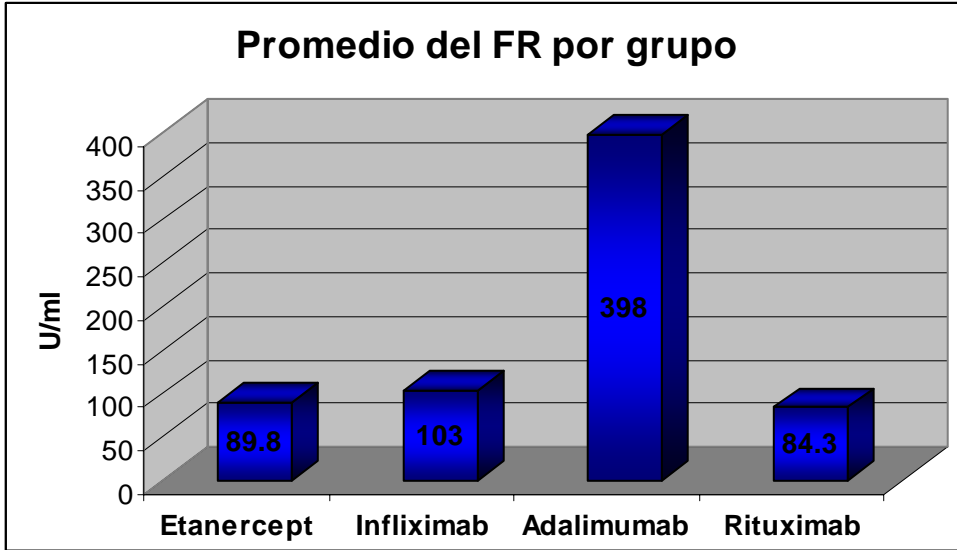
## ANALISIS DE LABORATORIO

En los laboratorios analizados se encontró que factor reumatoide fue positivo en el 85.9% (n:55) y en el 14.1% (n:9) negativo; con un promedio de general de 167.7u/ml. Separados por grupos encontramos que para etanercept el promedio de FR fue de 89.8u/ml, infliximab 103u/ml, adalimumab 398u/ml y rituximab 84.3u/ml. (Tabla 3 y Gráfica 3).

Tabla 3. Relación del FR por grupo de tratamiento

	FR (U/ml)	Pacientes con FR negativo (n)
Etanercept	89.8	3
Infliximab	103	1
Adalimumab	398	3
Rituximab	84.3	2
Total	675.1	9

\* Número de casos con FR (-)



**Grafica 3.**

El promedio para PCR en los 64 pacientes fue de 1.35mg/dl, siendo el grupo de infliximab con el valor mas elevado de 2.77mg/dl, seguido de adalimumab 0.99mg/dl, etanercept 0.96mg/dl y rituximab 0.68mg/dl. Para VSG el promedio fue de 24.6mm/h, siendo el grupo de infliximab con el mas alto resultado de 32.3mm/h, seguido de adalimumab 24.6mm/h, infliximab 23.5mm/h y rituximab con 17.9mm/h. Tabla 4.

**Tabla 4. Relación de PCR y VSG**

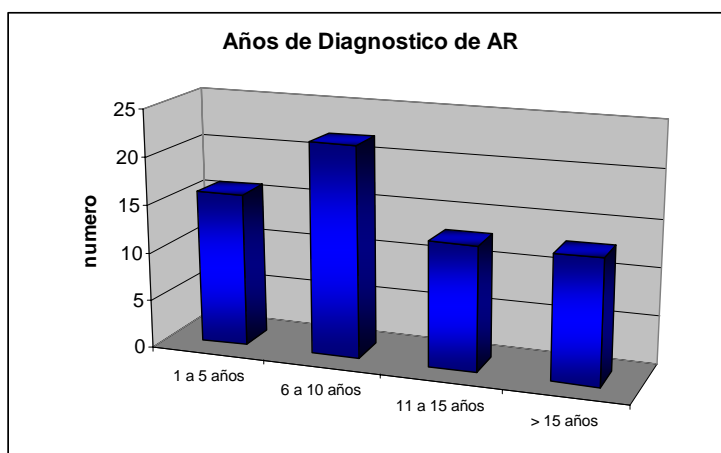
	PCR (mg/dl)	VSG (mm/h)
Etanercept	0.96	23.5
Infliximab	2.77	32.3
Adalimumab	0.99	24.6
Rituximab	0.68	17.9

## ANALISIS DEL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICO

A los pacientes 64 pacientes que recibieron medicamentos biológicos se les inició esta terapia entre uno y hasta los 28 años del diagnóstico de AR, con una media de 10.6 años y una desviación estándar de 6.5 años. Durante el análisis de la información prevalecieron entre los 6 a 10 años de diagnóstico en 22 pacientes, seguidos de 1 a 5 años de diagnóstico en 16 pacientes, 11 a 15 años en 13 pacientes y mas de 15 años en 13 pacientes. (Gráfica 4).

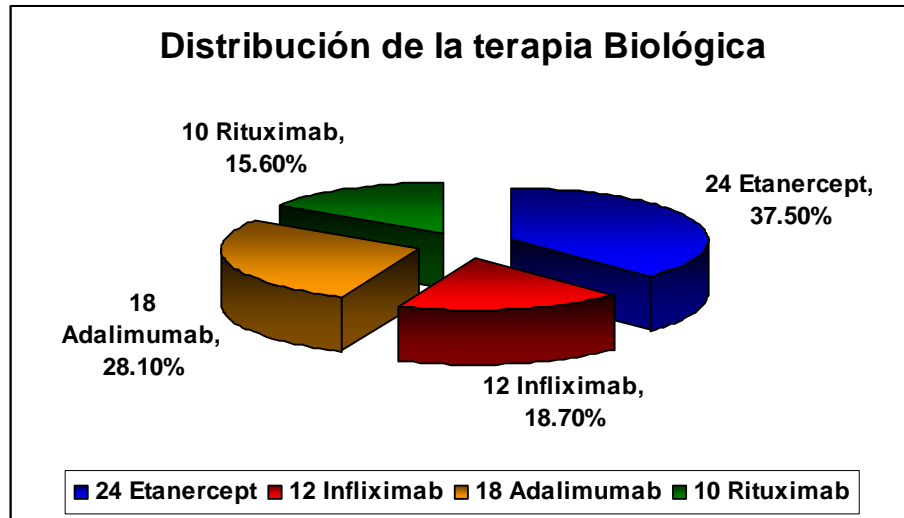
**Tabla 5. Años de Diagnóstico previo al uso de tratamiento biológico**

Número	64	
Media	10.61	
Mediana	9.5	
Moda	4	
Desviación Estándar	6.56	
Rango	27	
Mínimo	1	
Máximo	28	
Suma	679	
Percentil	25	5.25
	50	9.50
	75	15.00



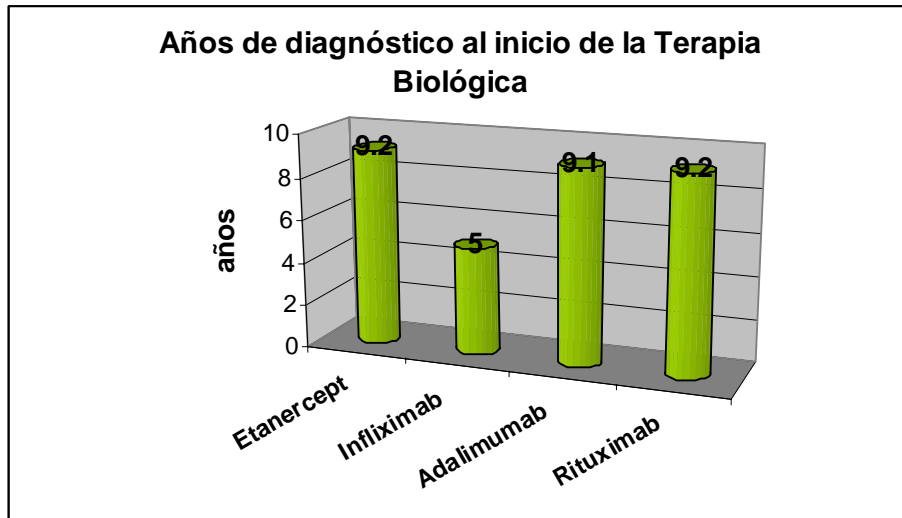
**Gráfica 4.**

Del total de los 64 pacientes incluidos en el estudio, 24 (37.5%) recibieron etanercept, 12 (18.7%) recibió infliximab, 18 (28.1%) recibió adalimumab y 10 (15.6%) recibió rituximab. (Grafica 5).



Grafica 5.

En la gráfica 6 se muestran los años de diagnóstico al momento de iniciar la terapia biológica, observando que el tiempo de evolución en tres de los cuatro grupos de medicamentos es de 9 años, excepto para el grupo de infliximab con 5 años, con un promedio general de 8.1 años.



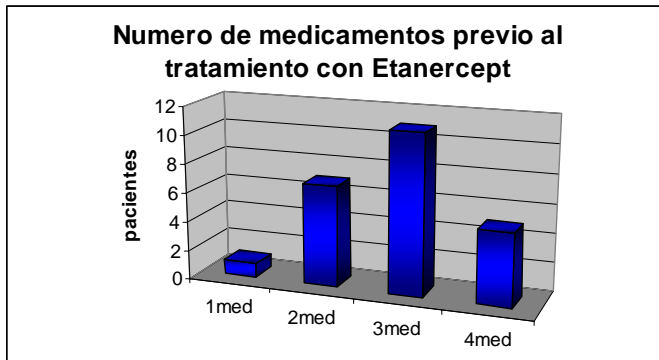
**Gráfica 6.**

De los 24 pacientes (37.5%) que recibieron etanercept, previo a la terapia biológica se encontró que solamente 1 paciente (4.1%) recibió un solo FARME, 7 (29.2%) recibían dos, 11 (45.8%) recibían tres y 5 (20.8%) recibían 4 FARME. (Gráfica 7). Para el grupo de infliximab previo a esta terapia, 1 paciente (8.3%) tomaba un solo FARME, 8 (66.6%) tomaban dos y 3 (25%) tomaban tres FARME (Gráfica 8). Para adalimumab 4 pacientes (22.2%) no tomaban ningún FARME, 4 (22.2%) tomaban dos, 8 (44.4%) tomaban tres y 2 (11.1%) tomaban cuatro (Gráfica 9). Para rituximab 1 paciente (10%) tomaba un FARME, 1 (10%) tomaba dos, 5 (50%) tomaban tres y 3 (30%) tomaban cuatro (Gráfica 10).

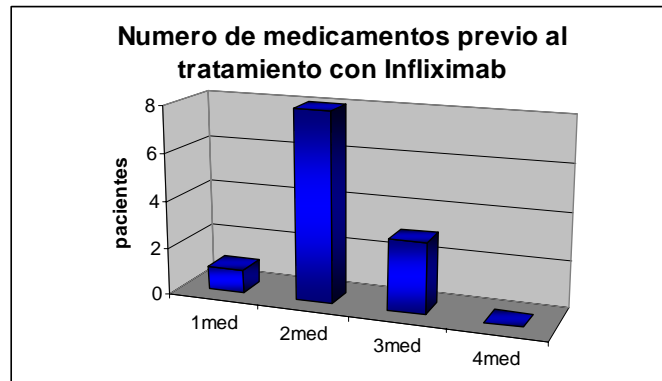
Con los datos obtenidos tenemos que para el grupo que recibió etanercept, previamente a esta terapia solamente dos pacientes tomaban la dosis máxima de metotrexate ( $\geq 20\text{mg}$ ) que es recomendaba por el CMR, aunque en la mayoría del grupo, el 87.5% recibió dosis óptimas entre 10 y 17.5mg al día; para los grupos con infliximab, adalimumab y rituximab los pacientes que



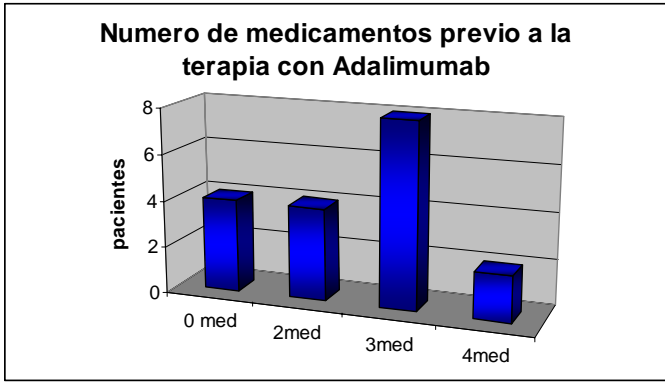
tomaban la dosis recomendada estuvo presente en un paciente para cada grupo respectivamente; y la dosis óptima para cada grupo con metotrexate fue del 91.6%, 55.5% y 80% respectivamente, con una media de 78.6%. (Gráfica 11).



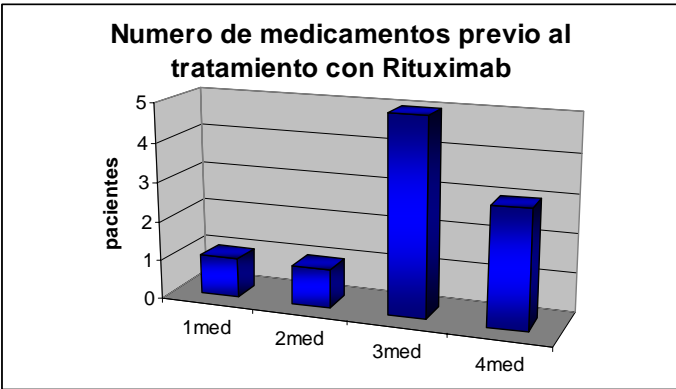
Gráfica 7.



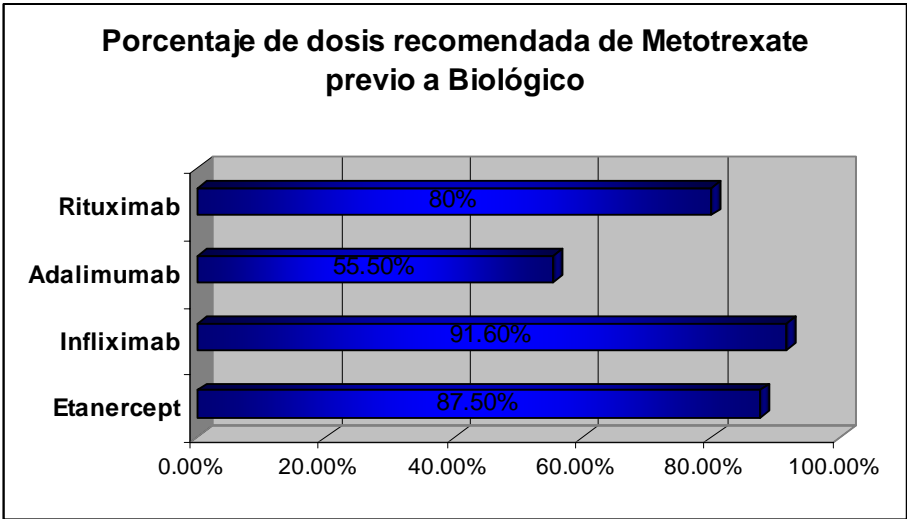
Gráfica 8.



**Gráfica 9.**

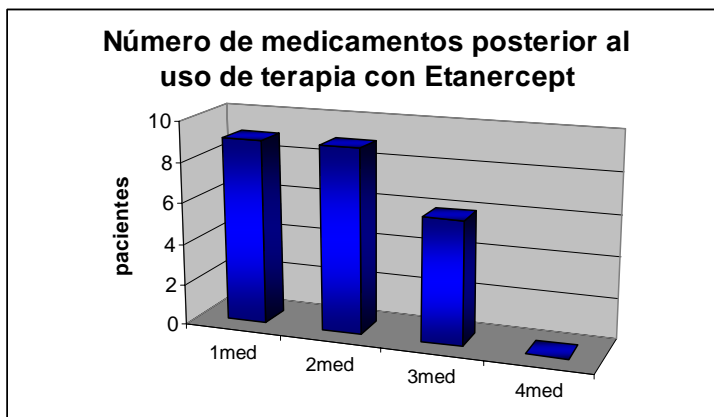


**Gráfica 10.**

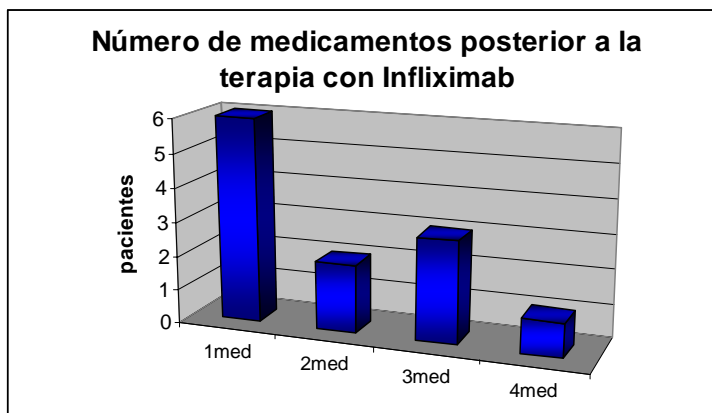


**Gráfica 11.**

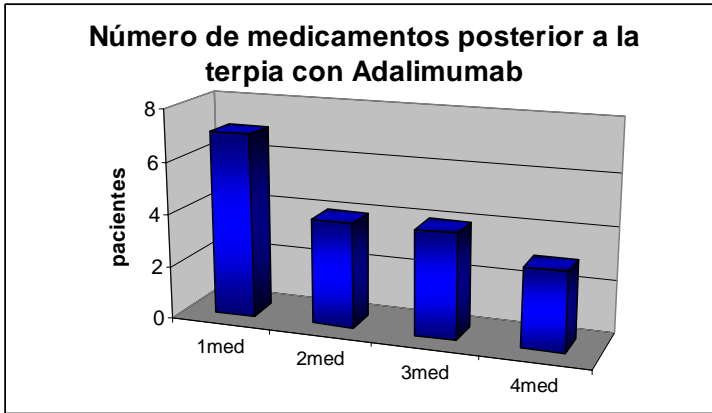
Posterior a la terapia biológica se siguió utilizando FARME de los cuales para el grupo que recibió etanercept, 9 pacientes (37.5%) recibieron un FARME, 9 (37.5%) recibían dos, 6 (25%) recibían 3 y ningún paciente recibió 4 o mas (Gráfica 12). En la terapia con infliximab 6 pacientes (50%) recibieron un solo FARME, 2 (16.6%) recibieron dos, 3 (25%) recibieron tres y 1 (8.3%) recibió cuatro (Gráfica 13); para adalimumab 7 pacientes (38.8%) recibieron un FARME, 4 (22.2%) recibieron dos, 4 (22.2%) recibieron 3 y 3 (16.6%) recibieron cuatro (Gráfica 14); para rituximab 4 pacientes (40%) recibían un FARME, 5 (50%) recibían dos, 1 (10%) recibía tres y ninguno recibió cuatro (Gráfica 15).



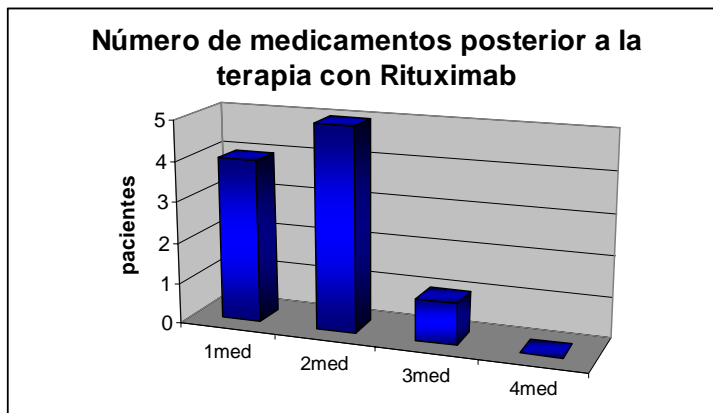
**Gráfica 12.**



**Gráfica 13.**



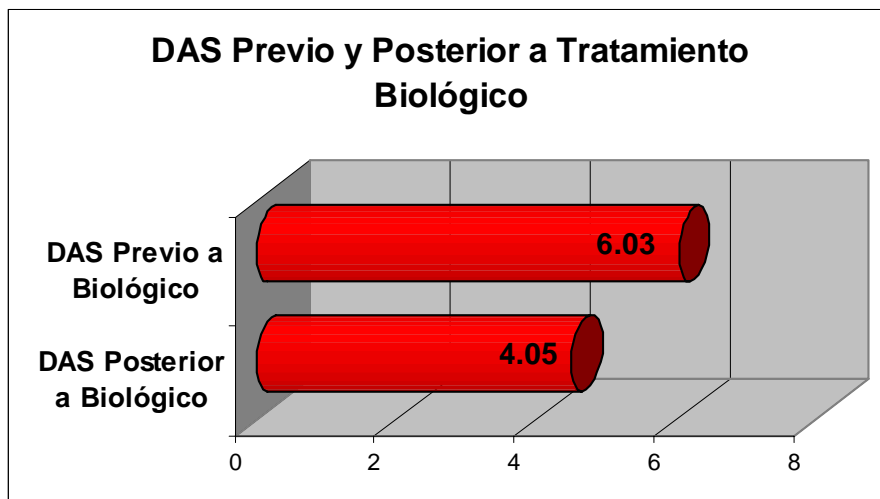
**Gráfica 14.**



**Gráfica 15.**

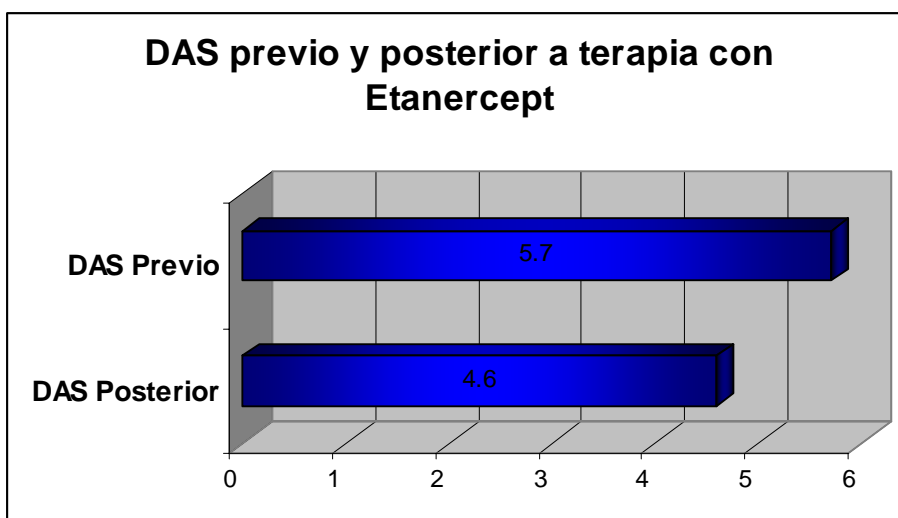
### **ANÁLISIS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA POR ÍNDICE DE ACTIVIDAD**

El análisis estadístico del índice de actividad para la artritis reumatoide medido por DAS, previo a la terapia biológica nos muestra que fue de 6.03 y posterior a ella mostró un valor de 4.05 obteniendo un grado bueno de respuesta en general de 1.98 según los criterios de mejoría del EULAR. (Gráfica 16).



**Gráfica 16.**

El análisis mostró que para los pacientes que recibieron terapia con etanercept el DAS previo fue de 5.7 y posterior fue de 4.6, obteniendo una mejoría según los criterios de EULAR de 1.1, una mejoría moderada (Gráfica 17). El DAS con el que se inició la terapia biológica con etanercept fue medido en 21 pacientes (87.5%) con una pérdida de 3 pacientes por falta de información en los expedientes, que fueron tomados en cuenta para el análisis del resultado. La media obtenida del DAS inicial fue de 5.7 con un valor mínimo de 4.7 y máximo de 7.1 con una desviación estándar de 0.58. Para el DAS final se obtuvo la información completa de los 24 pacientes con una media de 4.6, con un valor mínimo de 1.7 y máximo de 6.10. Mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon se obtuvo un resultado significativo al comparar el DAS al inicio y final del tratamiento con etanercept con una  $p=0.001$ . Tabla 6.



Gráfica 17.

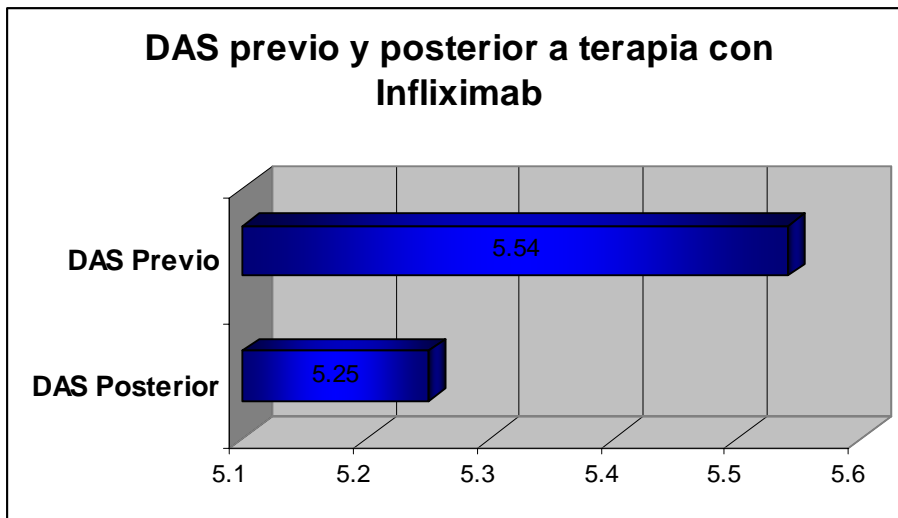
Tabla 6. Relación entre DAS inicial y final con Etanercept

	Número	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	§DAS previo/posterior
DAS inicial	21	5.7	0.58	4.70	7.10	Z -3.71
DAS actual	24	4.6	0.96	1.70	6.10	P= 0.001

\* El DAS actual es tomado en promedio 19.2 meses después del inicial

§ Prueba no paramétrica de Wilcoxon

Para la terapia con infliximab el DAS previo fue de 5.54 y posterior fue de 5.25, obteniendo una mejoría según los criterios de EULAR de 0.29, considerado como falta de respuesta -sin mejoría- (Gráfica 18). El DAS con el que se inició la terapia biológica fue medido en 10 pacientes (83.3%) con una pérdida de 2 pacientes por no contar con la información completa en el expediente. La media obtenida del DAS inicial fue de 5.5 con un valor mínimo de 4.0 y máximo de 6.8, con una desviación estándar de 0.72. Para el DAS al final de la terapia se obtuvo la información completa en los 12 pacientes con una media de 5.2, con un valor mínimo de 2.8 y máximo de 8.9. Mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon se obtuvo un resultado no significativo al comparar el DAS al inicio y al final del tratamiento con una  $p=0.87$ . Tabla 7.



Gráfica 18.

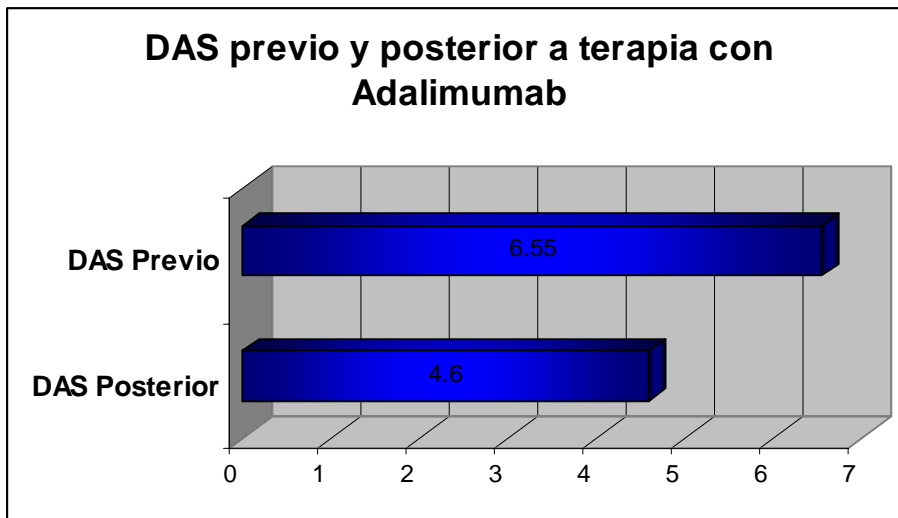
Tabla 7. Relación entre DAS inicial y final con Infiximab

	Número	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	<sup>§</sup> DAS previo/posterior
DAS inicial	10	5.54	0.72	4.00	6.80	Z = -.153
DAS actual	12	5.25	1.66	2.80	8.90	P= 0.878

\* El DAS actual es tomado en promedio 20.6 meses después del inicial

<sup>§</sup> Prueba no paramétrica de Wilcoxon

Para la terapia con adalimumab el DAS previo fue de 6.55 y posterior fue de 4.6, obteniendo una mejoría según los criterios de EULAR de 1.95, considerado como una buena respuesta (Gráfica 19). El DAS con el que se inició la terapia biológica con adalimumab fue medido en 15 pacientes (83.3%) con una pérdida de 3 pacientes que fueron tomados en cuenta para el análisis del resultado. La media obtenida del DAS inicial fue de 6.5 con un valor mínimo de 5.3 y máximo de 8.2 con una desviación estándar de 0.87. Para el DAS final se obtuvo la información completa de los 18 pacientes con una media de 4.6, con un valor mínimo de 2.1 y máximo de 7.8. Mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon se obtuvo un resultado significativo al comparar el DAS al inicio y al final del tratamiento con adalimumab con una  $p=0.001$ . Tabla 8.



Gráfica 19.

Tabla 8. Relación entre DAS inicial y final con Adalimumab

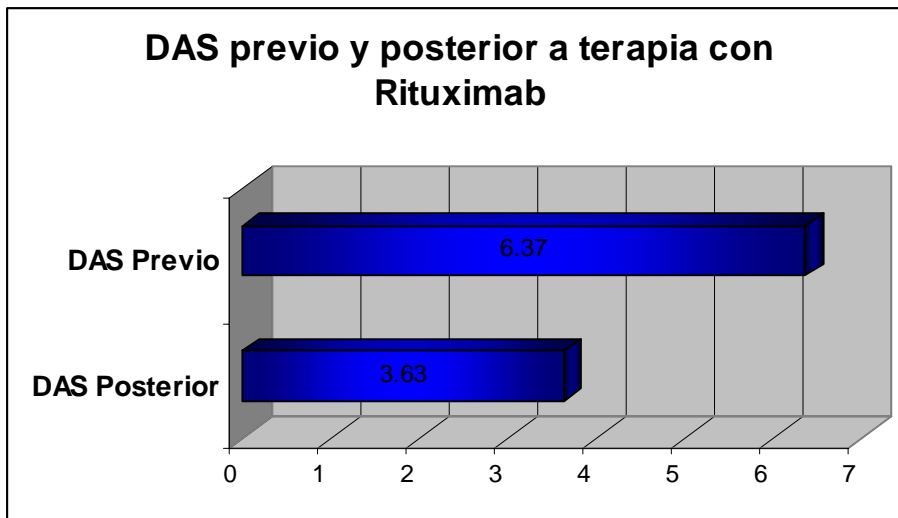
	Número	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	<sup>§</sup> DAS previo/posterior
DAS inicial	15	6.55	0.87	5.30	8.20	Z -3.35
DAS actual	18	4.60	1.31	2.10	7.80	P= 0.001

\* El DAS actual es tomado en promedio 17.6 meses después del inicial

<sup>§</sup> Prueba no paramétrica de Wilcoxon

Para la terapia con rituximab el DAS previo fue de 6.37 y posterior fue de 3.63, obteniendo una mejoría según los criterios de EULAR de 2.74, considerado como una buena respuesta (Gráfica 20). El DAS con el que se inició la terapia biológica con rituximab fue medido en los 10 pacientes (100%). La media obtenida del DAS inicial fue de 6.3 con un valor mínimo de 5.2 y máximo de 7.2, con una desviación estándar de 0.70. Para el DAS final también se obtuvo la información completa con una media de 3.6, con un valor mínimo de 2.0 y máximo de 6.4. Mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon se obtuvo un resultado significativo al comparar el DAS al inicio y al final del tratamiento con etanercept con un  $p=0.005$ . Tabla 9.





Gráfica 20.

Tabla 9. Relación entre DAS inicial y final con Rituximab

	Número	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	<sup>§</sup> DAS previo/posterior
DAS inicial	10	6.37	0.70	5.20	7.20	Z -2.80
DAS actual	10	3.63	1.33	2.00	6.40	P= 0.005

\* El DAS actual es tomado en promedio 7.2 meses después del inicial

§ Prueba no paramétrica de Wilcoxon

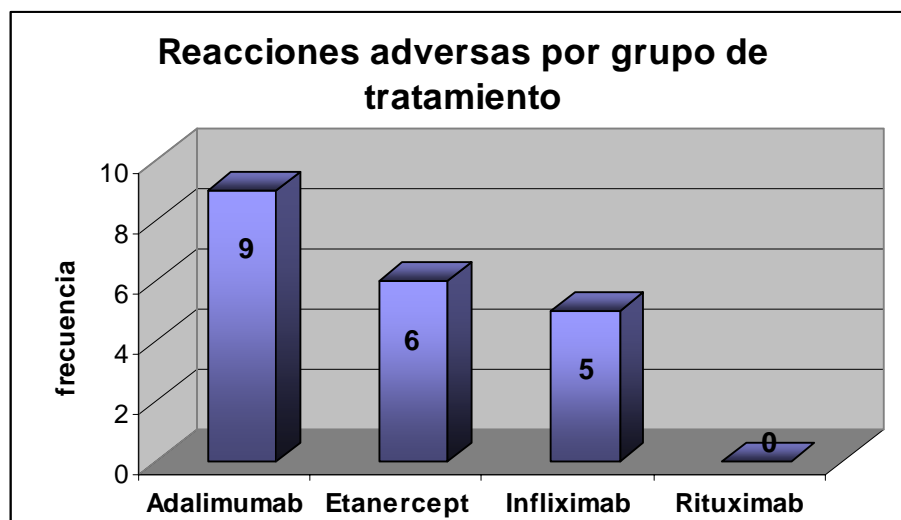
Existieron pacientes que debido a falta de respuesta cambiaron de un medicamento biológico a otro. El grupo de medicamento que mas lo hizo fue el infliximab en 8 pacientes, le sigue etanercept en 5 y adalimumab en 3, todas por falla terapéutica excepto una por infección de tejidos profundos. El infliximab cambio en 5 pacientes a etanercept y en 3 a adalimumab por falla terapéutica. El adalimumab cambio a etanercept en 3 pacientes, todas ellas por falta de respuesta. Etanercept cambio a adalimumab en una ocasión por falta de respuesta y rituximab no ha cambiado a algún otro biológico. Es de destacar que previo a la terapia con rituximab en una ocasión un paciente cambio

previamente de biológico en dos pacientes, de infliximab a etanercept y luego a rituximab por infecciones cutáneas de repetición.

## ANALISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS

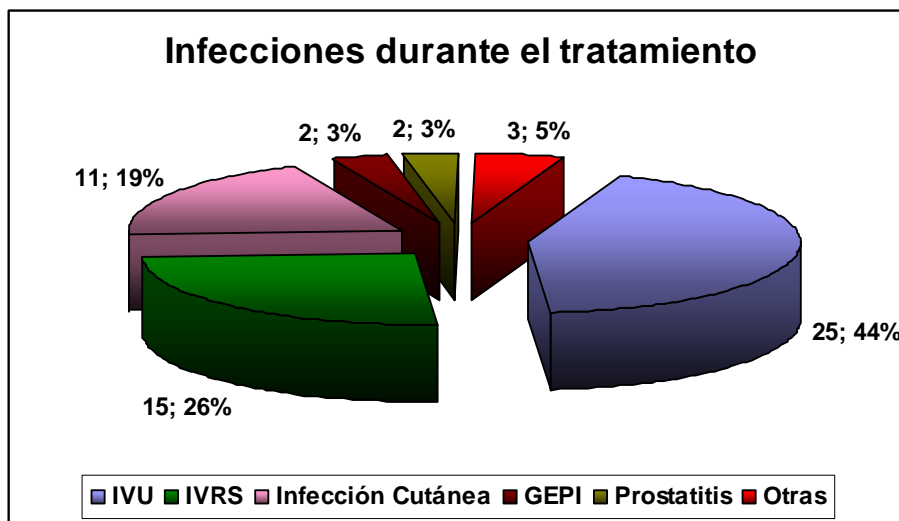
Los efectos adversos de estos medicamentos fueron leves, principalmente a nivel cutáneo (rash) e infecciones de tracto urinario, aéreo y digestivo; otras consideradas graves como las cardíacas (insuficiencia cardíaca, arritmias - bloqueo de rama izquierda del haz de his, taquicardia sinusal-), infecciones de tejidos blandos, tuberculosis y neoplasias (adenoma folicular de tiroides en un paciente). Todas estas se analizaron de forma independiente.

En el análisis hecho por grupos el adalimumab fue el que mayor número de reacciones adversas presentó al momento de la aplicación con 9 casos, en segundo lugar fue el etanercept con 6, seguidos de infliximab con 5 y rituximab con 0; el promedio para cada uno de estos grupos fue de 50%, 25%, 41% y 0% respectivamente.

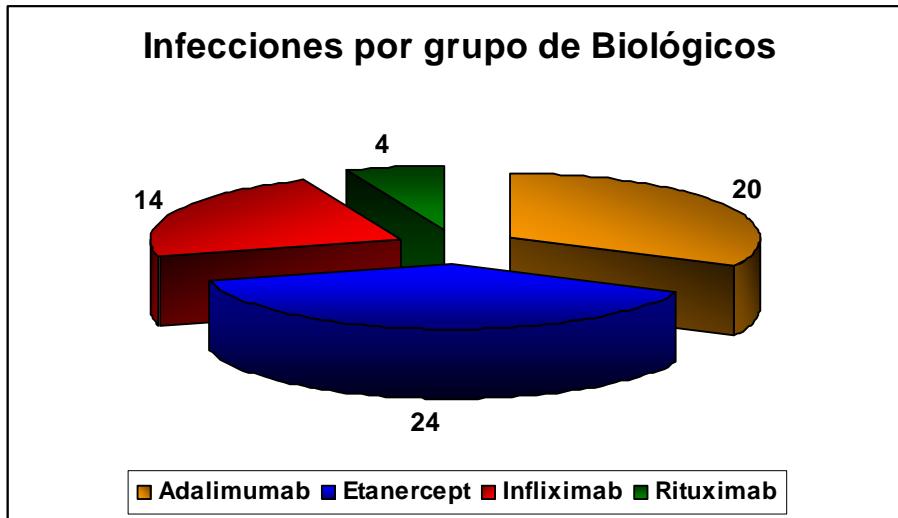


Gráfica 21.

El número de infecciones durante el tratamiento con biológico incluyó principalmente a la infección de vías urinarias en 25 ocasiones, seguida de infección de vías aéreas superiores con 15, infecciones cutáneas con 11 casos, gastroenteritis con 2, prostatitis con 2 y otras (absceso parotideo, dental, infección vaginal, herpes oftálmico, conjuntivitis y tuberculosis coxofemoral) en una sola ocasión (Gráfica 22). Por grupos de medicamentos el etanercept fue el que mayor número de infecciones reportó con 24 casos, seguido de adalimumab con 14, infliximab 14, rituximab 4 (Tabla 10, Gráfica 23). Cabe señalar que un solo paciente pudo haber presentado mas de una infección durante el tratamiento.



Gráfica 22.



Gráfica 23.

Tabla 10. Tipo de infección por grupo de medicamentos

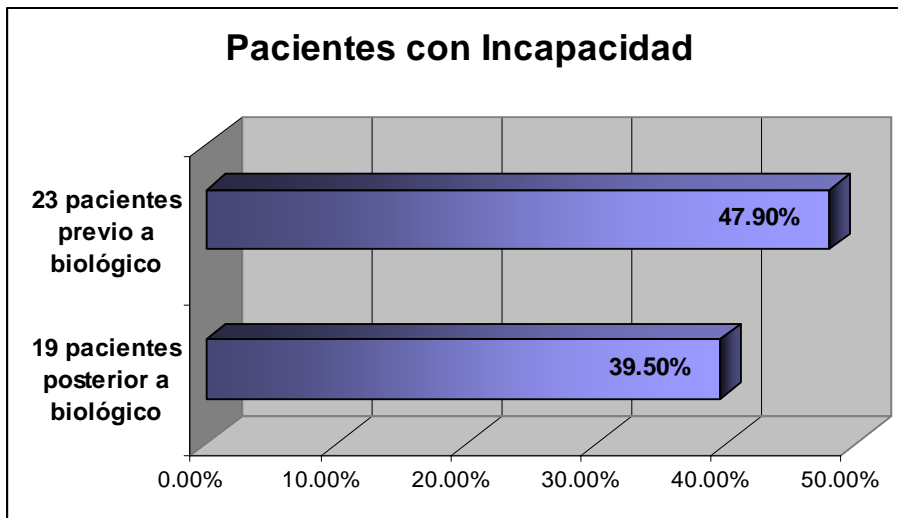
	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Rituximab
Infección de vías urinarias	11	5	7	2
Infección de vías aéreas sup.	7	5	3	
Infección cutánea	2	3	5	1
Gastroenteritis infecciosa			2	
Absceso parotídeo			1	
Infección vaginal	1			1
Absceso dental	1		1	
Herpes Oftálmico	1			
Conjuntivitis	1			
Prostatitis		1	1	
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>4</b>

## ANÁLISIS DE DÍAS DE INCAPACIDAD

Considerando la información obtenida de los expedientes clínicos, también se reporta los días de incapacidad. Mostrando que 48 pacientes eran trabajadores de los cuales 23 pacientes recibieron incapacidad (47.9%) antes de ser tratados con biológicos, con un total de 6562 días de incapacidad con una media de 102.5 días y una desviación estándar de 247.9 días, con un mínimo de 0 y máximo de 1584 días. Posterior a la terapia biológica se extendió incapacidad en 19 pacientes (39.5%) con un total de 1198 días de incapacidad, con una media de 18.7 y una desviación estándar de 57.1 días, con un mínimo de 0 y máximo de 400 días (Tabla 11 a 13 y Gráfica 24).

**Tabla 11. Días de incapacidad previo y posterior al tratamiento biológico**

	Días previo a tratamiento	Días posteriores a tratamiento
Número	64	64
Media	102.53	18.71
Desviación Estándar	247.96	57.14
Varianza	61487.90	3265.25
Rango	1584.00	400.00
Mínimo	.00	.00
Máximo	1584.00	400.00
Suma	6562.00	1198.00



**Grafica 24. \* El grupo que recibió mayor incapacidad por pacientes trabajadores fue rituximab con el 85%, seguido de adalimumab con 71%, infliximab 62% y etanercept con 52%.**

**Tabla 12. Días de Incapacidad previo a la terapia biológica**

Número de Pacientes	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje Acumulado
0.00	43	67.2	67.2
4.00	1	1.6	68.8
14.00	1	1.6	70.3
24.00	1	1.6	71.9
28.00	2	3.1	75.0
84.00	1	1.6	76.6
109.00	1	1.6	78.1
150.00	1	1.6	79.7
175.00	1	1.6	81.3
183.00	1	1.6	82.8
244.00	1	1.6	84.4
287.00	1	1.6	85.9
327.00	1	1.6	87.5
330.00	1	1.6	89.1
371.00	1	1.6	90.6
403.00	1	1.6	92.2
429.00	1	1.6	93.8
476.00	1	1.6	95.3
640.00	1	1.6	96.9
672.00	1	1.6	98.4
1584.00	1	1.6	100.0
Total	64	100.0	

**Tabla 13. Días de Incapacidad posterior a terapia biológica**

		Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje Acumulado
Número de Pacientes	0.00	45	70.3	70.3
	3.00	2	3.1	73.4
	5.00	1	1.6	75.0
	7.00	1	1.6	76.6
	14.00	2	3.1	79.7
	15.00	1	1.6	81.3
	21.00	1	1.6	82.8
	28.00	1	1.6	84.4
	42.00	1	1.6	85.9
	49.00	1	1.6	87.5
	52.00	1	1.6	89.1
	56.00	2	3.1	92.2
	70.00	1	1.6	93.8
	76.00	1	1.6	95.3
	119.00	1	1.6	96.9
	168.00	1	1.6	98.4
	400.00	1	1.6	100.0
	Total	64	100.0	

## DISCUSIÓN

Se reportó el número de pacientes con artritis reumatoide que recibían tratamiento con biológico y su relación entre la actividad con y sin terapia. Observamos que para los pacientes con esta nueva terapia la principal causa de inclusión fue la falla terapéutica y solamente en un par de casos fue por infecciones graves de repetición.

Encontramos que la respuesta que se obtuvo en los pacientes posterior a la terapia biológica fue adecuada al compara lo resultados previos.

El inicio de la terapia en los pacientes obtuvo una media mayor a los cinco años, probablemente por que antes de utilizar esta terapia se inicia el tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad de uso rutinario.

El grupo que mayor tiempo reportó en iniciar el tratamiento biológico fue el adalimumab, desplazando su media por un paciente que se inicio el medicamento hasta los 28 años de diagnóstico; aunque este último paciente presentó una buena respuesta EULAR de 1.8 posterior a la terapia biológica.

Desde que se realizó el diagnóstico y hasta que se inicio la terapia biológica se utilizó algún FARME en los pacientes, encontrando que para la mayoría de los pacientes se encontraban dentro de las dosis recomendadas por el CMR, y posterior al inicio del biológico se continuo esta terapia concomitante (el principal metotrexate) con el objetivo de obtener una mejor respuesta y una menor formación de anticuerpos –principalmente AAN a títulos bajos (1:40), Anti-DNA, Anti-CL-; estos principalmente en infliximab y etanercept.

Dentro de los laboratorios que se reportaron, el factor reumatoide fue uno de los que mas destaco ya que en los casos en que se encontraban a títulos altos la respuesta al tratamiento fue menor; adquiriendo estos valores elevados en el



20% de los pacientes que recibieron adalimumab lo que hizo destacar este resultado de laboratorio con una media 398u/ml.

Otro hallazgo es la presencia de las reacciones adversas en donde después de las reacciones locales como rash, fueron las infecciones, destacando una infección por tuberculosis coxofemoral y otra a nivel peritoneal con adalimumab e infliximab respectivamente. La segunda no se pudo reportar dentro del estudio ya que los datos en el expediente estaban incompletos.

También como cabría de esperar, el número de pacientes con incapacidad temporal para el trabajo disminuyó posterior a la terapia. Se reportaron las incapacidades previo a la terapia y posterior a ella, observando una reducción del 8.4% en relación al total de los pacientes trabajadores, además de una reducción importante en días del mas del 80%.

## CONCLUSIONES

Los agentes biológicos ofrecen una buena alternativa para el control de la Artritis Reumatoide en pacientes en donde ha fallado a otras modalidades como la terapia convencional con FARME. El agente biológico mas utilizado en nuestro centro hospitalario es el etanercept seguido de adalimumab, infliximab y rituximab.

Antes de iniciar la terapia biológica la mayoría de los pacientes, el 78% recibía terapia con FARME a dosis recomendadas por el CMR sin alcanzar un éxito terapéutico, por lo que fue el principal motivo para el cambio de tratamiento. Menos de la cuarta parte de la población estudiada recibe terapia biológica dentro de los tres primeros años al diagnóstico de la enfermedad, con un promedio de ocho años.

La actividad reportada posterior al uso de biológico mostró una reducción de 1.9 demostrando una buena respuesta según los criterios del EULAR. El agente biológico con mayor respuesta fue el rituximab con una mejoría de 2.7, y el agente de menor grado de respuesta fue el infliximab con una mejoría de 0.29. Del total de los pacientes evaluados, el 85% presentó factor reumatoide positivo además de elevación de los reactantes de inflamación.

El medicamento que mayor reacciones adversas presentó fue el adalimumab en 9 ocasiones. De los principales efectos adversos observados fueron las reacciones locales como rash y eritema, seguido de las infecciones. De las infecciones que con mayor frecuencia se presentaron fueron las de vías

urinarias, vías aéreas superiores e infección de tejidos blandos y en menor número los cuadros gastrointestinales, con un caso de tuberculosis extrapulmonar. Además se reportaron casos de alteraciones cardíacas como insuficiencia y arritmias; y de neoplasias tiroidea en un paciente.

Los agentes biológicos en combinación con FARME disminuyen la actividad de la enfermedad a pesar de recibirlo en etapas avanzadas.

## Anexos

### Criterios de mejoría según EULAR

DAS 28 final	Mejoría en el DAS 28 desde el inicio		
	>1.2	>0.6 y ≤1.2	≤0.6
≤3.2	buena respuesta		
>3.2 y ≤5.1	moderada		
>5.1	sin respuesta		

### Criterios para la clasificación de la Artritis Reumatoide

- 1.- Rigidez articular matutina y por una hora
- 2.- Artritis de tres o más áreas articulares
- 3.- Artritis de las manos (muñecas, MCF, IFP)
- 4.- Artritis simétrica
- 5.- Nódulos reumatoideos
- 6.- Factor reumatoide sérico positivo
- 7.- Radiología típica en manos y muñecas

Se considera positivo cuando cumple con 4 o mas criterios

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### NOMBRE DEL PACIENTE Y NÚMERO DE AFILIACIÓN:

---

#### 1.- Características sociodemográficas.

- Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ - Fecha de inicio de la enfermedad: \_\_\_\_\_
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad: \_\_\_\_\_

#### 2.- Sexo. 1.- Hombre. ( )                      2.- Mujer. ( )

#### 3. Características clínicas. Enfermedad: 1.- AR( ) 2.- EA ( ) 3.- ArPso ( )

4.- Otra: \_\_\_\_\_

#### 4.- Criterios ACR de su enfermedad (si están definidos):

---

---

#### 5.- Tratamientos previos.

- 1.- Prednisona: \_\_\_\_\_ DTA: \_\_\_\_\_  
Metilprednisolona: Número ( ) Dosis: \_\_\_\_\_
- 2.- Cloroquina: \_\_\_\_\_ DTA: \_\_\_\_\_
- 3.- Metotrexate: \_\_\_\_\_ DTA: \_\_\_\_\_
- 4.- Sulfasalazina: \_\_\_\_\_ DTA: \_\_\_\_\_
- 5.- Otro: \_\_\_\_\_

#### 6.- Manifestación principal de la enfermedad que ha justificado el uso de tratamiento biológico.

- Falta de respuesta con otros tratamientos. 1
- Toxicidad a otros medicamentos.

Otro: \_\_\_\_\_

#### 7.- Agente Biológico utilizado:

- 1.- Infliximab ( )      2.- Etanercept ( )      3.- Adalimumab ( )      4.- Rituximab ( )

Dosis: \_\_\_\_\_

7.- Tratamiento concomitante:

- 1.- Prednisona: DTA:  
Metilprednisolona: Número ( ) Dosis:  
2.- Cloroquina: DTA:  
3.- Metotrexate: DTA:  
4.- Sulfasalazina: DTA:  
5.- Otro:

- 8.- Laboratorio A.- Leucocitos: /Linf B.- Hemoglobina: C.-  
Plaquetas:  
D.- VSG: E.- PCR: F.- Factor Reumatoide:  
G.- ANA: H.-Anti-DNA: I.- HLA-B27:  
J.- Serología HCV si ( ) no ( ) HBV si ( ) no ( )

9.- Complicaciones y efectos adversos:

- a) Reacciones durante la aplicación: si ( ) no ( ) cual:  
b) Infecciones durante el tratamiento: si ( ) no ( ) cual:  
c) Amerito Internamiento: si ( ) no ( ) por qué:  
d) Amerito cambio o suspensión de tratamiento: si ( ) no ( ) a cual:  
por que: -Falta de respuesta ( ) -Efectos adversos ( ) -Desabasto de medicamento ( )

10.- Medida estandarizada de actividad de la enfermedad al iniciar el tratamiento:

11.- Medida estandarizada de actividad de la enfermedad actual:

12.- Tiempo de Incapacidad

13.- Muerte durante el tratamiento si ( ) no ( ) causa:

## BIBLIOGRAFÍA

1. J. R. Kirwan. **Conceptual Issues in Scoring Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis.** J. Rheumatol 1999;26:720-25
2. Ernest H. S. Choy, Gabriel S. Panayi. **Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis.** N Engl J Med 2001;344(12):907-16
3. Santora LC et al. **Analytical Biochemistry.** 2001; 299:119-129
4. Flavia Bazzoni, Bruce Beutler. **The Tumor Necrosis Factor ligand and receptor families.** N Engl J Med 1996;334:1717-25
5. **Guías y Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos.** Reumatol Clin. 2006;2(2):78-89
6. Lars Klareskog, Desiree van der Heijde, Julien P de Jager, Andrew Gough, et al. **Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial.** The Lancet 2004;363(9410):675-81
7. Joan M. Bathon, Richard W. Martin, Roy M. Fleischmann, John R. Tesser, Michael H. Schiff, et al. **A Comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with Early Rheumatoid Arthritis.** N Engl J Med 2000;343(22):1586-93
8. Mark C. Genovese, Joan M. Bathon, Richard W. Martin, Roy M. Fleischmann, John R. Tesser, et al. **Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes.** Arthritis & Rheum. 2002;46:1443-1450
9. Larry W. Moreland, Stanley B. Cohen, Scott W. Baumgartner, et al. **Longterm Safety and Efficacy of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis.** J Rheumatol. 2001;28(6):1238-44
10. Larry W. Moreland, Michael H. Schiff, Scott W. Baumgartner. **Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Controlled Trial.** Ann Intern Med. 1999;130:478-486
11. David M. Knight, Han Trinh, Junming Le, Scott Siegel, et al. **Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody.** Mol Immunol. 1993;30(16):1443-1453
12. Maini R. N., Feldmann M. **How does infliximab work in rheumatoid arthritis?** Arthritis Res. 2002; 4 (Suppl 2):S22-S28
13. Peter E. Lipsky, Desiree van der Heijde, E., et al. **Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** N Engl J Med 2000; 343:1594-1602
14. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, et al. **Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial.** The Lancet. 1999;354:1932-1939

15. Breedveld, F C, Emery, P; Keystone, E; Patel, K, et al. **Infliximab in active early rheumatoid arthritis.** Ann Rheum Dis 2004;63:149-55
16. E. William St. Clair, Désirée van der Heijde, Josef S. Smolen, Ravinder N. Maini, et al. **Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial.** Arthritis & Rheum. 2004;50(11):3432-43
17. Mark A. Quinn, Philip G. Conaghan, Philip J. O'Connor, Zunaid Karim, et al. **Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Arthritis & Rheum. 2005;52:27-35
18. Ivonne P.M. Goekoop-Ruiterman, Jeska K. de Vries-Bouwstra. **Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis.** Ann Intern Med 2007;146:406-15
19. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, et al. **Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial.** Arthritis Rheum. 2005;52:3381-90.
20. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. **Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial.** The Lancet 2002;359(9313):1187-93
21. Ferdinand C. Breedveld, Michael H. Weisman, Arthur F. Kavanaugh, Stanley B. Cohen. **The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment.** Arthritis & Rheum. 2004;50:4096
22. Edgard C. Keystone, Arthur F. Kavanaugh, John T. Sharp, Hyman Tannenbaum. **Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized placebo-controlled 52-week trial.** Arthritis & Rheum. 2004;50:1400-1411
23. Daniel E. Furst, Michael H. Schieff, Roy M. Fleischmann, Vibeke Strand. **Adalimumab, a Full Human Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR trial.** J Rheumatol. 2003;30(12):2563:71
24. Michael E. Weinblatt, Edward C. Keystone, Daniel E. Furst, Larry W. Moreland. **Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial.** Arthritis & Rheum. 2003;48:35-45
25. Hynon J. Kwon, Timothy R. Cote, Michael S. Cuffe. **Case Reports of Heart Failure after Therapy with a Tumor Necrosis Factor Antagonist.** Ann Intern Med. 2003;138:807-811