

USO DE INFLIXIMAB EN PACIENTES DE UN CENTRO REUMATOLOGICO*

INGRID STRUSBERG, ANA M. BERTOLI, RUTH C de PIZZOLATO, GONZALO FIERRO, ALBERTO M. STRUSBERG

Centro Reumatológico Strusberg, Córdoba

Resumen El objetivo de este estudio fue obtener información *postmarketing* sobre el uso de infliximab en un centro reumatológico de atención ambulatoria. Se realizó un análisis retrospectivo y prospectivo de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea (n=37), artritis psoriásica (n=5), enfermedad mixta del tejido conectivo (n=1) y espondilitis anquilosante (n=2) que recibieron infliximab (3 mg/kg) desde agosto de 2000 a junio de 2003. El análisis descriptivo se realizó con porcentajes, media o mediana y desviación estándar o intervalo intercuartilo. La prueba de Wilcoxon se utilizó para el análisis apareado de dosis de antiinflamatorios no esteroideos y metotrexato, anterior y posterior a la administración de infliximab. Se consideraron significativos valores de $p \leq 0.05$. Se incluyeron 45 pacientes a los que se les administraron un total de 207 infusiones. En 2 pacientes el infliximab se discontinuó debido a lumbalgia severa durante la infusión y en otros 2 por anafilaxia intrainfusional. Otras reacciones adversas ocurridas durante las infusiones fueron moderadas y respondieron adecuadamente al tratamiento estándar. Se presentó un caso de artritis séptica de rodilla por estafilococos. Un caso de artritis reumatoidea con insuficiencia renal compensada recibió infliximab en dosis de 1.9 mg/kg cada 30 días, sin cambios en la función renal. Al momento, ningún paciente ha desarrollado tuberculosis activa. Debido a la mejoría clínica, se redujo la dosis de corticoides en 14/39 (35.9%) pacientes, de antiinflamatorios no esteroideos en 15/43 (34.8%) y de metotrexato en 12/34 (35.3%). En esta serie de casos se muestra el perfil de seguridad de infliximab, la posibilidad de reducir la dosis de drogas concomitantes, así como algunos enfoques individuales sobre situaciones para las cuales no disponemos de guías basadas en la evidencia médica, y en las que los reumatólogos debemos tomar decisiones según las necesidades clínicas.

Palabras clave: infliximab, factor de necrosis tumoral α , artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad mixta del tejido conectivo

Abstract *Use of infliximab in patients of a rheumatologic center.* The objective of this study was to obtain post-marketing information about the use of infliximab in an ambulatory setting. We studied –retrospectively and prospectively - the case records of patients with rheumatoid arthritis (n=37), psoriatic arthritis (n=5), mixed connective tissue disease (n=1), and ankylosing spondylitis (n=2) who received infliximab (3 mg/kg) from August 2000 to January 2003. Descriptive values were given as percentage, mean or median, and standard deviation or interquartile range. Wilcoxon test was used for paired analysis of pre/post doses of corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and methotrexate therapy. A p value ≤ 0.05 was considered significant. Forty-five patients were included. A total of 207 infusions were administered. In 4 patients the treatment was permanently discontinued due to severe back pain during the infusion (2 cases) and serious anaphylactic reactions (2 cases). Other adverse reactions occurring during infusions were mild and successfully managed with standard treatment. A case of staphylococcal septic arthritis resolved with standard antibiotic treatment. No patient had evidence of active tuberculosis. One patient with rheumatoid arthritis and chronic renal insufficiency, received treatment with infliximab 1.9 mg/kg, every 30 days, with no changes in renal function. Due to improvement of symptoms, 14/39 (35.9%) patients could decrease the doses of corticosteroids, 15/43 (34.8%) decreased the doses of anti-inflammatory drugs and 12/34 (35.3%) decreased methotrexate dosage. Although some questions remain to be elucidated, this case series shows the drug safety profile, the possibility to reduce concomitant drug doses, as well as individual approaches for situations where there are not yet guidelines available, so that rheumatologists have to make decisions based on clinical needs.

Key words: infliximab, α tumor necrosis factor, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, mixed connective tissue disease

Recibido: 27-II-2004

Aceptado: 16-IX-2004

* El resumen de este trabajo ha sido publicado en *Ann Rheum Dis* 2003,62 (suppl 1) 432 (Abstract AB0235) y en *Rev Arg Reumat* 2003 (supl 1): 42 (Resumen 3017)

Dirección postal: Dra. Ingrid Strusberg, Centro Reumatológico Strusberg, Av. Emilio Olmos 247, 5000 Córdoba, Argentina.

Fax: 0351-4-251996

e-mail: inistrus@ciudad.com.ar

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) es una citoquina proinflamatoria que juega un papel central en la fisiopatogenia de la artritis reumatoidea (AR) y otras enfermedades inflamatorias. El anticuerpo monoclonal quimérico infliximab, es un potente agente antiinflamatorio que se une al FNT α con gran afinidad y especificidad, neutralizando las propiedades biológicas de esta citoquina.

Sobre la base de los resultados de estudios clínicos controlados, el infliximab ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration, FDA*) de EE.UU. para su utilización en AR¹⁻³ y enfermedad de Crohn⁴ y, recientemente, en Europa para espondilitis anquilosante (EA)^{5, 6}. Además, existe evidencia de su eficacia en psoriasis⁷ y artritis psoriásica (APs)^{8, 9}.

Desde su comercialización, el uso de infliximab en enfermedades reumáticas ha enfrentado a los médicos en general y a los reumatólogos en particular a nuevos desafíos clínicos, tales como indicaciones de quimioprofilaxis para tuberculosis (TBC)¹⁰, la conveniencia de cambiar desde o hacia otra droga biológica, adecuado manejo de reacciones adversas¹¹, definición de pacientes no respondedores, nuevas indicaciones¹², variación de la medicación concomitante de acuerdo a la respuesta terapéutica, etc.

El objetivo de este estudio es obtener información *postmarketing* acerca del uso de infliximab en un centro de atención ambulatoria con el fin de establecer el perfil de seguridad, cambios en las dosis de la medicación concomitante (corticoides, antiinflamatorios no esteroideos y metotrexato) y cambios en valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) luego de iniciado el tratamiento.

Materiales y métodos

Se analizaron retrospectiva y prospectivamente las historias clínicas de 45 pacientes ambulatorios de un centro reumatológico privado con diagnóstico de AR (n=37), APs (n=5), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (n=1) y EA (n=2) que recibieron infliximab desde agosto de 2000 a junio de 2003. La administración de infliximab se realizó en dosis de 3 mg/kg de peso en infusión endovenosa durante 2 horas según esquema y especificaciones del fabricante.

Los pacientes recibían concomitantemente drogas modificadoras del curso de la enfermedad (metotrexato, leflunomida y/o hidroxicloroquina), glucocorticoides (prednisona, metilprednisona) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

El diagnóstico de AR se realizó según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1987¹³, el de APs según los criterios del Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías¹⁴, el de EA según los criterios de New York modificados¹⁵ y el de EMTC según los propuestos por D. Alarcón Segovia y colaboradores¹⁶.

Para el análisis descriptivo, se utilizaron porcentajes para las variables nominales y media o mediana y desviación estándar (DE) o intervalos intercuartiles 25-75 (IIC) para variables cuantitativas. Para el análisis apareado de dosis de

glucocorticoides, AINES y metotrexato anterior y posterior a la administración de infliximab, así como para la comparación entre los valores de VSG y PCR pre y post tratamiento se utilizó la prueba de Wilcoxon. Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos. Se utilizó el programa SPSS versión 10.0.

Resultados

Características de la muestra

Se administraron un total de 207 infusiones (mediana 4, IIC 3-6.5) a 36 mujeres y 9 hombres con una edad media de 51.8, DE 12.8 años y una duración mediana de la enfermedad de 12.1, IIC 5-18 años. En la Tabla 1 se describen algunas características del grupo de pacientes con AR.

Ocurrencia de reacciones adversas

Durante el período de seguimiento (mediana 15, IIC 8-18 meses), se registraron un total de 56 reacciones adversas. El 66.6% ocurrieron en el transcurso de los 3 primeros meses desde el inicio del tratamiento. Las reacciones anafilácticas intra-infusionales y las complicaciones infecciosas fueron los 2 tipos de reacciones adversas más frecuentemente observadas.

Reacciones periinfusionales

Las reacciones adversas peri-infusionales se definen como aquellas que ocurren dentro de las 24 horas des-

TABLA 1.- Características demográficas de 37 pacientes con artritis reumatoidea que recibieron infliximab

Variable	Pacientes tratados
• Edad, años, media (DE)	53.7 (12.2)
• Sexo, N° (%)	
Masculino	7 (18.9)
Femenino	30 (81.1)
• Duración AR, años, mediana (P ₂₅₋₇₅)	11 (4.5-19.5)
• Clase funcional, N° (%)	
I	15 (40.5)
II	17 (46.0)
III	5 (13.5)
• Clase anatómica, N° (%)	
I	5 (13.5)
II	15 (40.5)
III	14 (37.8)
IV	3 (8.2)

AR: artritis reumatoidea, DE: desviación estándar

TABLA 2.- Frecuencia de reacciones adversas en 45 pacientes tratados con infliximab

Alérgicas		Neurológicas	
Rubor facial	8*	Convulsiones	1
Prurito	4*	Vértigo	1
Lumbalgia	3*	Calambres	1*
Anafilaxia	2*		
Tos seca	1	Psiquiátricas	
Escalofríos	1*	Irritabilidad	3
Infecciosas		Renales	
Traqueítis	2	Insuficiencia renal crónica	1
Muguet	1		
Laringitis	1	Ginecológicas	
Herpes labial	1	Cáncer de endometrio	1
Artritis séptica	1	Metrorragia	1
Pitiriasis versicolor	1		
Celulitis séptica	1	Oftalmológicas	
Disuria (cistitis)	1	Hipertensión ocular	2
Otitis	1	Chalazion	1
Febrícula (otras)	2		
Pulpitis dentaria	1		
Cardiovasculares		Gastrointestinales	
Hipertensión arterial	3*	Epigastralgia	2 *
Palpitaciones	2*		
Taquicardia	2*	Otros	
Disnea	1*	Dolor en la canalización	1 *
Trombosis venosa profunda	1	Sudoración profusa	1

*Algunas de estas reacciones adversas ocurrieron durante la infusión
Total de infusiones = 207

de el inicio de la infusión. De éstas, se registraron 18 eventos que ocurrieron durante las infusiones y que fueron atribuidos al infliximab. Debido a la gravedad del cuadro, 4 pacientes debieron discontinuar el tratamiento, 2 debido a lumbalgia intensa y 2 por cuadro de anafilaxia grave. Otras fueron moderadas y respondieron adecuadamente a difenhidramina, ranitidina y paracetamol. El detalle de todas las reacciones se lista en la Tabla 2.

Complicaciones infecciosas

La mayoría de las reacciones adversas infecciosas fueron banales, con excepción de un caso de artritis séptica de rodilla por estafilococos en una paciente con APs. El cuadro se presentó a los 2 meses del inicio del tratamiento y resolvió con tratamiento antibiótico estándar.

Con el objeto de identificar tempranamente pacientes en situación de riesgo para el desarrollo de primoinfección o reactivación tuberculosa, se elaboró una anamnesis

para detectar factores de riesgo (Anexo) que se complementó con radiografía de tórax y prueba de Mantoux con 0.1 ml de derivado proteico purificado (PPD) equivalente a 2 UT. Si el paciente presentaba una reacción de Mantoux \geq a 5 mm de induración, hallazgos radiológicos como nódulos, lesiones fibróticas y/o engrosamiento pleural compatibles con infección TBC antigua, pero sin evidencia de enfermedad activa, y/o se detectaban antecedentes epide-miológicos, se iniciaba quimioprofilaxis con isoniacida 300 mg por día. El 93.3% de los pacientes presentaron PPD de 0 mm. En base a lo mencionado, sólo un paciente con reacción de Mantoux con 6 mm de induración y fibrosis pulmonar, recibió profilaxis durante 12 meses conjuntamente con infliximab, con buena tolerancia y sin evidencia de reactivación de TBC. El mismo se encuentra actualmente en tratamiento con infliximab pero sin quimioprofilaxis desde hace 10 meses. Hasta el momento ningún paciente ha desarrollado TBC clínicamente activa.

ANEXO

Anamnesis dirigida a identificar infección tuberculosa latente

	Sí	No	Desconoce
Antecedente previo de diagnóstico de infección tuberculosa			
Antecedente previo de diagnóstico de infección tuberculosa latente			
Exposición conocida a pacientes con diagnóstico de tuberculosis			
Exposición conocida a individuos con sospecha de tuberculosis			
Contacto con individuos en riesgo: centros de desamparados, drogadictos, prisioneros, pacientes.			
Familiares cercanos con tuberculosis tratada o curada.			
Amigos o compañeros de trabajo con tuberculosis.			
Tos de más de 2 semanas de duración			
Dolor torácico al toser o respirar			
Hemoptisis			
Disminución de peso			
Fatiga			
Fiebre			
Sudoración nocturna			
Anorexia			
Fue vacunado con BCG?			
Comentarios:			

Casos de interés

- Un caso de EMTC caracterizada por fenómeno de Raynaud, manos edematosas, títulos altos de anticuerpos anti-ribonucleoproteína y poliartritis resistente al tratamiento con corticoides, AINES y 15 mg semanales de metotrexato, inició tratamiento con infliximab según dosis y esquema habitual para AR. A pesar de una excelente respuesta luego de la primera infusión, evidenciada por una disminución en el recuento de articulaciones doloridas e inflamadas, durante la segunda infusión presentó un cuadro de anafilaxia severa caracterizada por urticaria, edema de manos, pies, párpados y glotis por lo cual debió suspender el tratamiento.

- Otro caso con AR e insuficiencia renal compensada, recibió infliximab en dosis de 1.9 mg/kg cada 30 días sin cambios en la función renal.

- Una paciente que recibió etanercept durante 15 meses, con pérdida de eficacia en los últimos tres, respondió a infliximab y permanece estable después de 7 dosis (12 meses).

Cambios en la medicación concomitante

Se logró reducir la dosis de corticoides en 14/39 pacientes (35.9%) y de AINES en 15/43 (34.8%). En 12/34 (35.3%) pacientes, se disminuyó la dosis de metotrexato y 5/9 (55.5%) disminuyeron la dosis de otras drogas

inductoras de remisión, entre ellas hidroxicloroquina y leflunomida. Tanto la reducción de la dosis de corticoides como de AINES fue estadísticamente significativa ($p=0.05$ y $p=0.03$ respectivamente)

Variaciones de parámetros bioquímicos

Se observó un descenso significativo en los valores de VSG ($p=0.004$) y PCR ($p=0.02$) luego de iniciado el tratamiento con infliximab.

Discusión

Varias citoquinas con rol fisiopatogénico han sido identificadas en AR y otras enfermedades inflamatorias. Entre ellas, el FNT α emergió como un mediador proinflamatorio dominante y por ende, como un blanco molecular ideal para la terapéutica. Entre los antagonistas del FNT α disponibles en el mercado se encuentran el etanercept, adalimumab e infliximab. Este último es un anticuerpo quimérico murino-humano que bloquea la unión del FNT α a su receptor celular.

Si bien este producto está aprobado para su uso en AR, enfermedad de Crohn y EA, actualmente otras indicaciones son objeto de investigación¹². Se debe hacer notar que, la EMTC no es una indicación aprobada para el uso de infliximab. Aquí se presenta un caso aislado en el que la paciente tuvo una excelente respuesta clínica luego de la primera infusión con esta droga.

A pesar de que con este tratamiento es posible reducir la medicación concomitante (en esta casuística, glucocorticoides y AINES), las nuevas terapias biológicas, entre ellas infliximab, son considerablemente más costosas que los tratamientos convencionales de estas enfermedades¹⁷, pero si se demostrara una adecuada relación riesgo-beneficio, podrían ser una opción valiosa incluso para su uso en un estadio más temprano de la enfermedad.

Su eficacia quedó demostrada en varios estudios clínicos¹⁻⁹, sin embargo no deja de preocupar la asociación con ciertos eventos adversos, entre ellos reacciones anafilácticas, infecciones, reactivación de TBC, cáncer y enfermedad autoinmune.

En los estudios clínicos de eficacia, las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, diarrea y dolor abdominal¹⁸. Las reacciones peri-infusionales (cefalea, náusea, urticaria) fueron más frecuentes en el grupo infliximab que en el grupo placebo pero, en general, su incidencia fue baja, menor al 5%. La anafilaxia fue rara (0.1%)¹¹. En nuestra muestra, la mayoría de los eventos adversos fueron de tipo alérgico, banales, a excepción de dos reacciones anafilácticas graves que obligaron a la discontinuación del tratamiento. La lumbalgia, que se presentó

durante la infusión de infliximab, mejoró con la administración de antihistamínicos H1-H2 y corticoides, por lo que se infiere que corresponde a un síntoma de anafilaxia, y dependiendo de su intensidad, podría ser un indicador para suspender esta terapéutica.

Debido al papel que el FNT α tiene en la defensa del huésped, existe inquietud sobre la posibilidad de que la supresión de esta citoquina pueda aumentar la susceptibilidad a infecciones serias y al cáncer. Si bien durante los ensayos clínicos no se evidenció una mayor incidencia de infecciones graves¹⁹, existen datos posteriores a la comercialización, sobre el desarrollo de infecciones bacterianas graves²⁰ y por gérmenes oportunistas^{21, 22}, especialmente sobre reactivación de TBC en países endémicos¹⁰. Es por ello que, antes de iniciar tratamiento con infliximab se sugiere la pesquisa rutinaria tanto de infección tuberculosa activa (enfermedad) como de infección tuberculosa latente (ITBL). En el caso de diagnosticar la primera, está contraindicado iniciar tratamientos anti-TNF α ^{23, 25, 26, 27}.

La Sociedad Torácica Americana propone que la reacción de Mantoux se considere positiva cuando sea ≥ 5 mm en grupos de alto riesgo^{24, 25, 27}. No existen recomendaciones específicas para pacientes con enfermedades reumáticas, sin embargo se considera que los pacientes con AR, EA y APs pertenecen al grupo de alto riesgo para desarrollar TBC activa (enfermedad) en el caso de que se contagiaron con *M. tuberculosis*, debido a que son enfermos que reciben tratamiento inmunosupresor y corticoterapia prolongada^{24, 25}. Es muy importante definir adecuadamente el punto de corte para la interpretación de la reacción de Mantoux, ya que de ello depende la conducta a seguir en cada caso. Si bien algunos autores proponen que el punto de corte sea de 10 mm²⁶, la adición de un inhibidor anti-TNF α aumenta aún más el riesgo de reactivación de ITBL y, por lo tanto, si se desea iniciar este tipo de tratamientos se debería considerar el límite más estricto (5 mm)^{25, 27}, independientemente de la vacunación con BCG, obligatoria en la República Argentina, que es un país de relativamente alta prevalencia de TBC^{24, 28}.

No existe consenso sobre la manera más adecuada de diagnosticar y tratar la ITBL^{23-26, 27}. La clasificación y definiciones propuestas por la Sociedad Torácica Americana son de gran utilidad²⁴. Si el paciente presenta PPD positiva, bacteriología negativa sin hallazgos clínicos o radiológicos de infección activa, se considera como ITBL. En este caso, primero se debe reevaluar el riesgo/beneficio de iniciar terapias anti-TNF α , y, de necesitar este tratamiento, es imperioso comenzar con isoniazida 300 mg/d —u otro esquema según criterio del médico tratante— previo al comienzo del agente anti-TNF α ^{23-26, 27}. La duración del tratamiento para ITBL es variable según las series estudiadas, pero se ha demostrado que isoniazida 300 mg/d por 9 meses reduce el riesgo de desarrollar infección tuberculosa activa en al menos un 70%^{27, 28}.

Otra situación controvertida es la anergia a PPD. En nuestra serie de pacientes, la mayoría de ellos presentaron una PPD de 0 mm. Lo que se recomienda en estos casos (sin BCG previa) es repetir la intrader-morreacción de Mantoux entre 1 a 3 semanas luego de la primera PPD. El segundo resultado es el que se debe considerar adecuado para definir si el paciente es PPD positivo o negativo. Si es PPD positivo, se considera que el paciente estaba previamente infectado y debe realizar el tratamiento correspondiente^{24, 27}.

Se observó un caso de neoplasia en esta casuística. El análisis de casos informados de neoplasia, especialmente de enfermedad linfoproliferativa, no parece sugerir por el momento un riesgo aumentado de enfermedad maligna con el uso de este agente^{11, 29}.

El desarrollo de enfermedades autoinmunes^{30, 31} es otro evento con una clara relación temporal al uso de infliximab. Al momento, no hemos observado ningún caso de lupus eritematoso sistémico ni de enfermedad desmielinizante.

La insuficiencia cardíaca moderada a grave es una contraindicación formal para el uso de infliximab. En dosis altas (10 mg/kg), esta droga confiere un aumento en el riesgo de hospitalización y/o muerte cuando se administra a pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional III y IV de la *New Heart Association*³². En esta serie de casos, ningún paciente tenía diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca; tampoco se observaron casos nuevos durante el seguimiento y los eventos cardiovasculares registrados no requirieron internación.

En conclusión, si bien se presentan algunas modalidades individuales, aún quedan por consensuar pautas de uso generalizado: diagnóstico y tratamiento de ITBL en países de prevalencia elevada, dosis adecuadas de infliximab en insuficiencia renal, definición y tratamiento de reacciones anafilácticas e indicación para discontinuar pacientes con este tipo de reacciones adversas. Todos estos eventos no deseados podrían minimizarse con un correcto *screening* para diversas enfermedades infecciosas y, en particular TBC, comunicación estrecha con el paciente y un adecuado control durante la infusión por equipo médico y de enfermería entrenados.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti tumor necrosis alfa monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
- Blumenauer B, Judd M, Wells G, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003785.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
- Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-24.
- Schopf RE, Aust H, Knop J, et al. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alfa infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 886-91.
- Antony C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2002; 46: S381.
- Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 506-12.
- Gómez- Reino JJ, Carmona L, Rodríguez Valverde V, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.
- Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, et al. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 667-77.
- Criscione LG, St. Clair EW. Tumor necrosis factor α antagonist for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 204-11.
- Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
- van der Linden S, Volkemburgh A, Cats A, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis, a proposal for modification of the New York Criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
- Alarcón Segovia D, Cardiel M. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16: 328-34.
- Audisio MJ, Strusberg I, Orellana-Barrera S, et al. Costo directo semestral por artritis reumatoidea en pacientes que concurren a un hospital universitario. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2003; 60: 35-41.
- Day R. Adverse reactions to TNF- α inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 359: 540-1.
- Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 164-9.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF α therapy. *Rheumatology* 2003; 42: 617-21.
- Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonist infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565-70.
- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319-24.

23. 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 II): ii62-3.
24. American Thoracic Society. Diagnosis standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95.
25. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2085-91.
26. Mariette X, Salmon D, Group RATIO. French guidelines for diagnosing and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 791-2.
27. Long R, Gardam M. Tumor necrosis factor- α inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153-6.
28. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1S221-S247.
29. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
30. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-9.
31. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359: 579-80.
32. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.

Modern medicine would be unthinkable without its journals, however. For some two centuries, they have participated in the exponential growth of just about everything associated with medicine and health care. And, despite their high infant mortality rate, journals enjoy such a healthy birth rate that the number of current titles continues to grow. As the founder of the Index Medicus, John Shaw Billings (1838-1913), wrote late last century, it is "as useless to advise a man who was determined to do so not to start a medical journal as it is to advise him not to commit suicide."

La medicina moderna sería, sin embargo, impensable sin sus revistas. Por unas dos centurias han participado en el crecimiento exponencial de todo lo asociado con la medicina y el cuidado de la salud. Y, a pesar del alto índice de mortalidad infantil, las revistas gozan tan sano índice de natalidad que el número de títulos continúa creciendo. Como escribió el fundador del *Index Medicus*, John Shaw Billings (1838-1913), a fines de la pasada centuria, es "tan inútil aconsejar a un hombre a no comenzar con una revista médica, si está decidido a hacerlo, como aconsejarle que no cometa suicidio."

W. F. Bynum

The Lancet: the first to last. *The Lancet* 175. *Supplement to The Lancet*. 1998; 352: S II3.
(Dedicado a celebrar los 175 años de la revista)

W. F. Bynum es profesor en *University College London* y *Wellcome Institute for the History of Medicine*.
Medicina (Buenos Aires) espera durar tanto como *The Lancet*