

Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Revisión de conjunto

Juan M. García-Lechuz Moya

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

El tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una terapia innovadora que tiene que ser administrado bajo la supervisión de especialistas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades reumatológicas e inflamatorias. La colaboración de infectólogos con la preparación adecuada en este tipo de terapias biológicas es importante para detectar la aparición de los efectos adversos más frecuentes y temidos: las infecciones y, en particular, la tuberculosis. Realizar una detección pretratamiento, indicar profilaxis antituberculosa, evitar la activación de una tuberculosis latente y evaluar los riesgos y beneficios para el paciente antes de iniciar la terapia anti-TNF son algunos de sus cometidos. Además, es necesario el control y seguimiento estrecho de todos los pacientes en tratamiento, con cribado de su historia clínica, y de factores predisponentes de infección (lesiones cutáneas, infecciones urinarias, lesiones bronquiales crónicas) para la detección y tratamiento precoz de infecciones bacterianas, fúngicas o por micobacterias.

Palabras clave: Terapias biológicas. Infliximab. Etanercept. Tuberculosis. Complicaciones infecciosas. Revisión.

Infectious complications associated with the use of tumor necrosis factor antagonist drugs: A review

Treatment with tumor necrosis factor antagonists (anti-TNF) is an innovative therapeutic approach that requires supervised administration by specialists in rheumatology and inflammatory diseases. Collaboration by infectious diseases consultants with expertise in these biological therapies is crucial to detect the development of one of the most frequent and fearsome associated adverse events: infections, particularly, tuberculosis. The tasks of these specialists include screening for tuberculosis prior to anti-TNF therapy, recommending prophylactic measures,

detecting latent tuberculosis and avoiding its reactivation, and assessing potential risk and benefits before starting anti-TNF therapy. Moreover, close follow-up of on-treatment patients is mandatory to achieve early diagnosis and treatment of any infectious event caused by bacteria, fungi or mycobacteria.

Key words: Biological therapies. Infliximab. Etanercept. Tuberculosis. Infectious complications. Review.

Introducción

En la actualidad, más de 20 millones de personas en todo el mundo están afectadas por enfermedades llamadas "autoinmunes". En ellas, el reconocimiento erróneo de lo propio como extraño produce respuestas inflamatorias intensas en diferentes tejidos u órganos. La psoriasis, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn son algunos ejemplos de ellas^{1,2}.

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias, llamadas "biológicas", que intentan contrarrestar los mecanismos patogénicos naturales de la enfermedad y que han demostrado su eficacia en el tratamiento de algunos de los procesos mencionados^{3,4}. Sin embargo, se ha producido un notable aumento de procesos infecciosos, algunos de gravedad, relacionados con su utilización. Las potenciales complicaciones infecciosas asociadas al uso de estos fármacos van a ser motivo de consulta frecuente para microbiólogos clínicos e infectólogos. Su reconocimiento, prevención y tratamiento no deben limitar el uso de unos fármacos que tantos beneficios están aportando en la calidad de vida de los pacientes afectados.

De la evidencia clínica a las bases patogénicas de la infección

La parte del sistema inmunitario más implicada en este tipo de enfermedades autoinmunes es la inmunidad mediada por células⁵. El infiltrado inflamatorio en la mayoría de las lesiones está predominantemente formado por células mononucleares, incluyendo linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos^{6,7}. La inmunidad de mediación celular necesita para ponerse en marcha la activación, proliferación y diferenciación de las células T *naive* en células T efectoras armadas, capacitadas para enfrentarse a antígenos específicos^{3,8,9}. Estos antígenos son presentados por las células dendríticas, los macrófagos y las células B.

Correspondencia: Dr. J.M. García-Lechuz Moya.
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: lechuz@efd.net / jgarciale.hgugm@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 3-2-2005; aceptado el 23-3-2005.

Las células T efectoras se dividen en tres clases funcionales que detectan antígenos derivados de diferentes tipos de agentes patógenos o partículas propias consideradas como autoantígenos. A partir de este punto pueden distinguirse tres respuestas:

1. Los antígenos derivados de microorganismos que se multiplican en el interior del citoplasma de la célula son transportados a la superficie celular por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I y son presentados a células T CD8, que se diferenciarán a células T citotóxicas. Éstas destruyen las células infectadas, bien por mecanismos directos de destrucción celular, bien por medio de la muerte celular programada o apoptosis. Ejemplos típicos son las respuestas frente al virus de la gripe, Epstein-Barr y frente a *Listeria monocytogenes*.

2. Los antígenos derivados de toxinas y de bacterias extracelulares (*Clostridium tetani*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) son transportados a la superficie celular por moléculas del CMH de clase II y son presentados a células T CD4. Estos antígenos tienden a estimular la diferenciación de células Th2, que inician la respuesta humoral, activando las células B específicas para que produzcan anticuerpos tipo IgM. A partir de la producción de estas inmunoglobulinas, autoanticuerpos o de la conformación de complejos inmunes circulantes se originan las enfermedades autoinmunes.

3. Los antígenos de los microorganismos que se multiplican dentro de las vesículas intracelulares de los macrófagos se transportan a la superficie celular por moléculas del CMH de clase II y son presentados a células T CD4. Estos antígenos tienden a estimular la diferenciación de células Th1. Las células Th1 activan, a su vez, los macrófagos que fagocitan microorganismos intracelulares con mayor eficacia (*Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias, *Brucella*, *Actinomyces*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Treponema*, *Leishmania* spp., etc.) e inducen en las células B la producción de anticuerpos IgG, que opsonizan microorganismos extracelulares capturados por las células fagocíticas. Para ello, las células Th1 producen moléculas efectoras conocidas como citocinas: el interferón γ (IFN- γ), principal citocina activadora de macrófagos; la interleucina 2 (IL-2), IL-3, el factor estimulador de macrófagos, el factor de necrosis tumoral (TNF) y los receptores del TNF (TNFR I y TNFR II).

Todas ellas, y en especial la familia de citocinas del TNF, tienen una importancia clave en la respuesta inmune frente a la infección intracelular, activando macrófagos infectados, matando macrófagos viejos crónicamente infectados, estimulando la producción de nuevos macrófagos en la médula ósea y reclutando macrófagos a los sitios de infección e inflamación donde liberarán todas sus moléculas proinflamatorias.

Las moléculas efectoras de la familia del TNF actúan en la superficie celular y se reconocen cuatro moléculas: el TNF- α , TNF- β o linfoxina, y dos ligandos de membrana celular (el ligando del Fas y el ligando de CD40).

El TNF- α es producido por las células T en forma soluble o asociado a membrana. Activa los macrófagos, y

por medio de su receptor TNFR I puede producir muerte celular programada y sinergiza con IFN- γ para inducir la producción de óxido nítrico. Varias son las acciones que la molécula de TNF- α produce en otros órganos y tejidos con distintos efectos tanto a nivel local como sistémico^{7,10-12}.

Patogenia de la artritis reumatoide. Papel del TNF

En los pacientes con artritis reumatoide, las articulaciones afectadas experimentan una intensa infiltración de monocitos y linfocitos T, y los leucocitos polimorfonucleares migran al interior del líquido sinovial. Se produce una activación de las células T por medio del CMH clase I, y de las interacciones con los macrófagos resulta la liberación de citocinas como IL-1 y TNF- α . El TNF- α es una citocina que contribuye a la inflamación crónica, así como a la destrucción del cartílago y del hueso¹³. En la articulación es capaz de estimular la producción de otras citocinas, de enzimas metaloproteasas y prostaglandinas por los sinoviocitos, la proliferación de osteoclastos, e inhibir la síntesis de proteoglicanos y colágeno por los condrocitos, induciendo la destrucción articular.

La inhibición directa o indirecta del TNF- α ha sido una de las estrategias biológicas más desarrolladas y eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide¹⁴ y de otros procesos autoinmunes. Actualmente existen tres inhibidores del TNF disponibles para el tratamiento de la artritis reumatoide en Europa y Estados Unidos: etanercept (Enbrel[®])¹⁵, un receptor soluble del TNF; infliximab (Remicade[®])¹⁶, y adalimumab (Humira[®]), ambos anticuerpos monoclonales.

Fármacos inhibidores del TNF

Características

Etanercept (Enbrel[®], Wyeth) es una proteína humana resultado de la fusión de dos unidades (dímeros): el dominio extracelular del receptor de 75 kDa del TNF humano unido al fragmento Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Este fármaco se une competitivamente tanto al TNF- α como al TNF- β . Es un antagonista con mayor afinidad por el TNF que su receptor natural, que es un monómero, y con menor inmunogenicidad (menos efectos adversos). Etanercept forma complejos inestables permitiendo la liberación del TNF e incrementando la semivida de esta citocina. Se administran 25 mg dos veces por semana por vía subcutánea. Se absorbe lentamente desde el lugar de inyección subcutánea, y alcanza una concentración máxima aproximadamente 48 h después de una sola dosis. Su biodisponibilidad absoluta es del 76%. Su semivida es de aproximadamente 70 h. No se han observado interacciones entre su administración y antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, analgésicos o salicilatos. Recientemente se ha confirmado que la administración conjunta de etanercept y metotrexato no afecta a la farmacocinética del primero¹⁷. Fue aprobado en septiembre de 1998 para la artritis reumatoide, en mayo de 1999 para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil^{18,19} y en junio de 2002 para la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante²⁰. Tiene una excelente tolerabilidad a largo plazo, respuesta clínica rápida y sostenida, permite la reducción

de dosis concomitantes de metotrexato y corticoides, y la estabilización e incluso reparación de la lesión radiológica a los 2 años¹⁵.

Infliximab (Remicade[®], Centocor Inc.) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 formado por un 75% de proteína humana y un 25% de proteína de ratón producto de la ingeniería genética. Su peso molecular es de 149 kDa. La porción murina contiene el lugar de unión del TNF- α , mientras que la porción humana es responsable de la función efectora o de inmunogenicidad. El infliximab se une al TNF- α soluble y su membrana, inhibiendo una amplia gama de sus actividades biológicas^{21,22}. No se une a la linfoxina o TNF- β . La unión del infliximab al TNF produce complejos estables, que no permiten la disociación de una molécula de TNF biológicamente activa. Por otra parte, la unión de este anticuerpo monoclonal al TNF de membrana induce la lisis de la célula que expresa el TNF por activación de complemento²³. Este fármaco se comercializó en Estados Unidos en agosto de 1998 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En octubre de 1999, la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) en Europa aprobaron su comercialización para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria al tratamiento inicial con metotrexato. Infliximab se encuentra indicado también para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica. Cada vial de Remicade[®] contiene 100 mg de infliximab (10 mg/ml). Se utiliza en adultos a dosis entre 3 y 5 mg/kg de peso, por vía intravenosa, con una pauta especial (de inducción en la semana 0, 2 y 6; de mantenimiento cada 8 semanas); no se ha estudiado en niños

(0-17 años). La semivida oscila entre 8 y 9 días, aunque puede detectarse la presencia de infliximab en suero tras 8 semanas de ser administrado.

Adalimumab (Humira[®]) es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 específico para su unión con el TNF y producido por tecnología de ADN recombinante. Su peso molecular es de aproximadamente 148 kDa. Al igual que el infliximab, al ser un anticuerpo monoclonal induce la lisis de la célula que expresa el TNF por activación del complemento. Se administra en dosis de 40 mg cada 15 días por vía subcutánea. Del mismo modo que para el infliximab, la concentración sérica del adalimumab es dependiente de la dosis. Su semivida oscila entre 14,7 y 19,3 días y tampoco afecta la farmacocinética del metotrexato. Adalimumab de momento sólo está indicado para la artritis reumatoide.

Indicaciones actuales de los inhibidores del TNF

En la tabla 1 se resumen las indicaciones actuales para patologías reumatológicas de los tres anti-TNF disponibles en la actualidad (etanercept^{15,24}, infliximab^{25,26} y adalimumab). En general, los distintos agentes anti-TNF se utilizan en artritis reumatoide activas, que no han respondido al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), como el metotrexato. Además, el infliximab se usa para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia con un corticoide y/o un inmunosupresor, y para el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia

TABLA 1. Indicaciones actuales de las terapias biológicas en patologías reumatológicas

| | Etanercept | Infliximab | Adalimumab |
|-----------------------------|--|---|--|
| Artritis reumatoide | Progresiva, activa y grave en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX. En esta población, Enbrel [®] ha demostrado disminuir el tiempo de progresión del daño estructural asociado con la enfermedad determinado a través de rayos X Activa, cuando la respuesta a FAME, incluido MTX (a no ser que esté contraindicado), ha sido insuficiente Se puede administrar solo o con MTX | Tratamiento de la reducción de los signos y síntomas, así como en la mejoría de la función física en pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a los FAME, incluido MTX, ha sido inadecuada, o en enfermedad grave sin FAME previos, o junto a MTX de entrada En esta población de pacientes se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X | Tratamiento de la artritis reumatoide activa (moderada a grave) en adultos, cuando la respuesta a FAME, incluido MTX, ha sido inadecuada Puede darse solo, con MTX o con otros FAME |
| Artritis idiopática juvenil | De tipo poliarticular activa, en niños (4-17 años) con respuesta insuficiente o intolerancia probada a MTX | | |
| Artritis psoriásica | Activa, en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAME ha sido insuficiente | Activa, en combinación con MTX, y progresiva en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a FAME | |
| Espondilitis anquilosante | Activa grave, en pacientes adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional | Tratamiento de la espondilitis, en pacientes que presentan síntomas axiales graves, incremento en los marcadores serológicos de la actividad inflamatoria y que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional | |

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato.

completo con tratamiento convencional²⁷. Otras enfermedades en las que el infliximab y el etanercept han demostrado su eficacia en estudios abiertos o series cortas de casos son: enfermedad de Still del adulto, uveítis autoinmune, esclerodermia, dermatomiositis y enfermedad de Wegener²⁸.

Efectos adversos

Entre los efectos adversos que se han comunicado del resultado de los ensayos clínicos controlados tanto con etanercept (1.272 pacientes) como con infliximab (1.372 pacientes) y adalimumab (2.468 pacientes) se encuentran: reacciones en el punto de inyección, reacciones a la perfusión, exantema cutáneo, trastornos neurológicos (19 casos con clínica de desmielinización durante el tratamiento)²⁹, trastornos hematológicos, insuficiencia cardíaca congestiva, neoplasias y trastornos linfoproliferativos o procesos autoinmunes, entre otros. Otro de los efectos adversos que merece una mención especial por su frecuencia son las infecciones.

Antagonistas anti-TNF e infección

Muchos de los efectos adversos que potencialmente pueden contribuir a una tasa elevada de morbimortalidad en este grupo de pacientes se deben a la disminución de la resistencia a las infecciones. El uso de tratamientos prolongados con inmunodepresores (ciclosporina, corticoides, metotrexato) ha aumentado el riesgo de infección en ellos^{30,31}. El fármaco más relacionado con la aparición de infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide es el metotrexato³²⁻³⁴. Hay que tener presente que la mayoría de pacientes sometidos a terapia biológica reciben de forma previa o concomitante metotrexato y también corticoides. Si los inhibidores del TNF- α predisponen a un mayor riesgo de infecciones, se hace necesario conocer a fondo y específicamente cómo se producen, de qué tipo son y cómo prevenirlas.

Antagonistas anti-TNF e infecciones granulomatosas: tuberculosis

La pérdida de función de las citocinas puede afectar a los macrófagos que están infectados de manera crónica por bacterias intracelulares y perder la capacidad de ser activados. Algunas micobacterias (*Histoplasma* y *L. monocytogenes*) pueden escapar de las vesículas y entrar en el citoplasma, donde no son susceptibles a los efectos bactericidas de los macrófagos activados, por lo que puede desarrollarse una infección crónica con inflamación. En ella es característica la presencia de granulomas. En la tuberculosis, el centro de los granulomas queda aislado, lo cual favorece la muerte celular secundaria a la falta de oxígeno y la citotoxicidad directa de los propios macrófagos activados, formándose un tejido muerto conocido como "necrosis caseosa o *caseum*". La micobacteria destruye los macrófagos alveolares mediante apoptosis y la formación de granulomas caseificantes³⁵. En casos de infección persistente, el TNF- α tiene un papel protector que limita la capacidad patógena de la micobacteria. La adición de anti-TNF- α a cultivos *in vitro* de macrófagos infectados evita su destrucción ya que las cepas virulentas de *M. tuberculosis* no inducen la apoptosis de los macrófagos, uti-

lizándolos como vehículos de infección del parénquima y pudiendo reactivar infecciones latentes³⁶⁻³⁸.

Desde la aparición de la terapia anti-TNF, en los ensayos clínicos preliminares, ya se comunicaron varios casos de tuberculosis diseminadas, especialmente en pacientes con otros tratamientos (esteroides a dosis elevadas > 20 mg, metotrexato, azatioprina y ciclosporina)^{39,40}.

Keane et al⁴¹, y posteriormente Wallis et al⁴², han analizado en profundidad los casos de tuberculosis y otras enfermedades granulomatosas después del tratamiento con infliximab y etanercept, registrados por la FDA, desde el inicio de su utilización en 1998 hasta septiembre de 2002. Tras más de 233.000 pacientes tratados con infliximab y más de 110.000 tratados con etanercept, se registraron 639 acontecimientos adversos relacionados con infecciones (556 con infliximab y 83 con etanercept). La tasa de infecciones granulomatosas por cada 100.000 pacientes tratados con infliximab fue de 239 y de 74 con etanercept. Es importante destacar que en ambos estudios hubo igual número de pacientes que recibieron corticoides y metotrexato concomitantemente.

Por un lado, Keane et al⁴¹ recogieron 70 casos de tuberculosis con infliximab (17 en Estados Unidos, 45 en Europa, de los cuales 10 casos se comunicaron en España, y 8 de otros países) hasta el 2001. Wallis et al⁴² recogieron 374 casos, la mayoría producidos después del tercer ciclo de tratamiento, con un intervalo entre la administración de la primera dosis y el diagnóstico de 12 semanas (3 meses). Un 22% de los casos de tuberculosis aparecieron antes de los 3 meses de tratamiento con infliximab, mientras que con etanercept esta circunstancia no se produjo, y además el tiempo medio de aparición de los acontecimientos adversos fue más prolongado (40 días para infliximab frente a 236 días para etanercept). La afección tuberculosa fue en un 31% pulmonar, en un 24% diseminada y en un 33% extrapulmonar no diseminada. Las localizaciones extrapulmonares fueron muy variadas: pleural, peritoneal, meníngea, intestinal, paravertebral, ósea y genitourinaria en dos ocasiones. El cultivo confirmó el diagnóstico en el 57% de casos. Fallecieron 12 pacientes, cuatro de ellos de forma relacionada directamente con la tuberculosis.

Tras los acontecimientos adversos comunicados hasta septiembre de 2002, la tasa de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide, establecida en 6,2 casos por cada 100.000 pacientes/año, pasó a 24,4 casos por cada 100.000 pacientes/año tratados con infliximab. Además, los autores describieron 42 histoplasmosis (39 infliximab, 3 etanercept), 44 candidiasis (11 sistémicas), 38 listeriosis (36 con infliximab y 2 con etanercept), 39 aspergilosis, 37 casos de otras micobacterias, 19 criptococosis y 11 nocardiosis. Ninguna de estas infecciones tuvo una frecuencia significativamente mayor en los pacientes tratados con etanercept; por el contrario, la tuberculosis y otras micobacterias, histoplasmosis, aspergilosis, listeriosis, candidiasis y nocardiosis se dieron con más frecuencia de la esperada en los tratados con infliximab en comparación con los tratados con etanercept⁴² (tabla 2).

En el último informe emitido por la FDA se describe la aparición de tuberculosis en 172 de 200.000 pacientes tratados con infliximab, 13 de 2.500 pacientes tratados con adalimumab procedentes de ensayos clínicos, fren-

te a 38 de 150.000 pacientes que recibieron etanercept (tabla 3)⁴³.

Mohan et al⁴⁴ revisaron 25 casos de tuberculosis asociados al uso de etanercept, 13 de ellos extrapulmonares, con una muerte relacionada. Los casos provenían de Estados Unidos (17), de Europa (7) y de India (1). Doce de ellos recibían corticoides y metotrexato al mismo tiempo. Los casos extrapulmonares fueron: pleural, articular, ganglionar (5 casos), espinal, peritoneal, meníngeo y diseminada (3 casos). El cultivo fue diagnóstico en un 48% de los casos y el resto se diagnosticó tras la visualización de tinción de esputo o de biopsia. El tiempo medio de aparición del cuadro tras el inicio de etanercept fue de 11,5 meses. La tasa de tuberculosis fue de 10 casos por cada 100.000 pacientes/año.

En nuestra experiencia (datos no publicados), de 232 pacientes reumatológicos tratados con infliximab en 2 años, se recogieron 35 infecciones asociadas con 7 casos de tuberculosis (5 extrapulmonares). No se registró ningún caso con etanercept. Extrapolando los datos a la incidencia de nuestra comunidad, esto significaba un aumento desde los 20 casos de tuberculosis por 100.000 habitantes hasta los 4.000 casos en nuestra área de influencia. En nuestra serie, el tratamiento con antagonistas fue suspendido en 77 pacientes tratados con infliximab por efectos adversos graves (33,2%). De ellos, 35 (15%) fueron por trastornos cutáneos y reacciones infusionales y nueve por infección (3,9%), tres de los cuales fueron tuberculosis extrapulmonar (1,3%).

Seis conclusiones fundamentales podemos destacar a la vista de estos hallazgos:

1. Es evidente el aumento de la tasa de tuberculosis en pacientes tratados con fármacos antagonistas del TNF, especialmente con infliximab.
2. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF- α son atípicas (fiebre prolongada, intensa astenia) y con formas inusuales, mayoritariamente extrapulmonares y algunas diseminadas, en las que el pulmón puede no ser una alerta necesaria ni suficiente.
3. Esta clínica inusual puede retrasar el diagnóstico etiológico y contribuir a un aumento de la morbimortalidad.
4. Respecto a la enfermedad de base, otros tratamientos concomitantes hacen que los pacientes tengan una profun-

da inmunodepresión, por lo que las pruebas cutáneas de hipersensibilidad (tuberculina, histoplasmina), e incluso algunos tests serológicos, den resultados negativos.

5. Muchos de los casos han ocurrido en pacientes con historia previa de tuberculosis no tratada o con enfermedad latente que se inicia en forma de reactivaciones, siendo más frecuente en los pacientes tratados en Europa que en Estados Unidos⁴¹ ya que la tuberculosis es más prevalente y existen muchas formas de tuberculosis críptica o ganglionar.

6. Mientras que los casos de tuberculosis descritos con etanercept aparecen tras un tiempo medio de tratamiento de 12 meses y podrían encontrarse relacionados con primoinfecciones tuberculosas, los casos relacionados con la administración de infliximab se producen en el 75% de los pacientes aproximadamente en la sexta semana de tratamiento, y se encontrarían relacionados con procesos de reactivación tuberculosa latente.

La falta de encapsulación de *M. tuberculosis* en el granuloma y el déficit en su fagocitosis^{45,46}, junto a la alteración de los fenómenos de apoptosis característicos de los granulomas tuberculosos⁴⁷, hacen que las reactivaciones de formas latentes sean el patrón más frecuente de presentación clínica^{35,36,38}. Por otro lado, el riesgo es dependiente de la dosis (a mayor dosis, más casos de tuberculosis) y es menor con etanercept^{15,48}, tanto en Europa como

TABLA 2. Incidencia de infecciones oportunistas con tratamiento con etanercept e infliximab⁴²

| Infecciones | Etanercept | Infliximab |
|--------------------------|------------|------------|
| Aspergilosis | 5 | 11 |
| Brucelosis | 0 | 2 |
| Candidiasis | 23 | 34 |
| Coccidioidomicosis | 0 | 7 |
| Criptococosis | 5 | 4 |
| Citomegalovirus | 7 | 18 |
| Histoplasmosis | 2 | 29 |
| Listeriosis | 2 | 26 |
| Micobacterias atípicas | 8 | 24 |
| Nocardiosis | 2 | 5 |
| Toxoplasmosis | 1 | 30 |
| Tuberculosis | 26 | 242 |
| Total infecciones | 85 | 417 |

TABLA 3. Incidencia de tuberculosis en la población tratada con biológicos⁴³

| | Etanercept | Infliximab | Adalimumab |
|--|--------------------------|--|------------|
| Pacientes tratados | 150.000 | 200.000 | 2.500 |
| Exposición paciente-año | 230.000 | 230.000 | 4.900 |
| Tuberculosis comunicadas | 38 | 172 | 13 |
| Distribución: uso de agentes | | | |
| Estados Unidos | 90% | 64% | 60% |
| Fuera Estados Unidos | 10% | 36% | 40% |
| Distribución: casos de tuberculosis | | | |
| Estados Unidos | 20 (52%) | 55 (32%) | 3 (23%) |
| Fuera Estados Unidos | 18 (48%) | 117 (68%) | 10 (67%) |
| Tiempo de tratamiento hasta el inicio de la enfermedad | 1-22 meses (media: 11,2) | 75% en la sexta semana: 97% al séptimo mes | 3-8 meses |
| Manifestación extrapulmonar/miliar | 50% | 45% | 40% |

TABLA 4. Seguimiento a largo plazo: infecciones graves*

| | Placebo | Infliximab |
|--|---------|------------|
| Pacientes tratados (n.º) | 192 | 771 |
| Promedio de semanas de seguimiento | 29,3 | 39,6 |
| Pacientes con más de una infección grave (%) | 4,7 | 4,8 |
| Neumonía | 0,5 | 1,2 |
| Sepsis | 1,0 | 0,5 |
| Infección urinaria | 1,0 | 0 |

*Hasta el sexto mes de seguimiento. Incidencia: > 0,5%. Estudio ATTRACT⁵⁴.

en Estados Unidos, lo cual habla de un mecanismo de regulación más fino mediado por la expresión de los receptores solubles del TNF^{49,50}.

Dada la morbimortalidad alcanzada por los casos de tuberculosis^{42,48}, y la incidencia tan alta en España tras la introducción de los agentes biológicos (de 23 casos por 100.000 preterapia a 134 por 100.000 postterapias entre 1990-2000; riesgo de tuberculosis pulmonar en pacientes con artritis reumatoide con terapia biológica de 3,68)⁵¹, la Agencia Española del Medicamento junto con la EMEA han difundido una serie de recomendaciones que deben ser adaptadas a cada centro:

1. Si existe sospecha de tuberculosis activa, el tratamiento con antagonistas anti-TNF debe interrumpirse hasta que el diagnóstico pueda descartarse o la infección haya sido tratada de acuerdo con las directrices actuales.

2. Antes de iniciar el tratamiento con antagonistas anti-TNF, se debe evaluar la existencia de una infección tuberculosa activa y/o inactiva ("latente"), mediante una detallada historia clínica que incluya antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y considerar la pertinencia de realizar pruebas de detección adecuadas (radiografía de tórax, prueba de la tuberculina o Mantoux)⁵² en el momento inicial o cuando aparezca el más mínimo síntoma. Es preciso recordar que pueden aparecer falsos negativos en la prueba de la tuberculina en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

3. En presencia de una prueba de tuberculina positiva (PPD > 5 mm) aislada, los pacientes deben realizar tratamiento profiláctico con isoniazida (300 mg/día) durante 9 meses. En nuestra experiencia, 53 pacientes presentaron prueba de la tuberculina positiva y todos recibieron tratamiento profiláctico con isoniazida.

4. En casos con alta sospecha (tos productiva, pérdida de peso, debilidad y fiebre de bajo grado, vespertina persistente) se debe intentar confirmar el diagnóstico lo más rápidamente posible (pruebas rápidas de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] en muestra directa) o iniciar tratamiento anticipado hasta la confirmación definitiva.

5. En caso positivo, debe mantenerse durante 6 meses en pacientes no tratados con anterioridad, y 9 meses en aquellos ya tratados con algún ciclo de infliximab (su efecto biológico se prolonga más de 2 meses).

Gómez-Reino et al⁵³ han demostrado que la detección y el tratamiento de casos de tuberculosis latente entre estos pacientes evita el desarrollo de tuberculosis.

Nuestra actitud ante pacientes que necesitan estos tratamientos y han tenido contacto con tuberculosis en el pasado depende de la gravedad de la enfermedad reumatológica: si es muy invalidante y de rápida progresión, se inicia terapia antituberculosa (con tres o cuatro fármacos) y se administran dos o tres ciclos de tratamiento anti-TNF. Las fórmulas de tratamiento de tuberculosis activas deberán seguir los regímenes clásicos pero adaptados a cada individuo particular en función del estado basal y de la presencia de otros tratamientos concomitantes (el metotrexato es hepatotóxico, la leflunomida es hepatotóxica e induce diarrea, disfgia y reacciones cutáneas).

Antagonistas anti-TNF y otro tipo de infecciones

Como hemos visto, el TNF- α modula respuestas inmunitarias celulares. Es importante en la resistencia contra los agentes patógenos intracelulares y en la defensa contra virus y parásitos. Aproximadamente el 32% de los pacientes tratados con infliximab han desarrollado infecciones oportunistas, frente al 22% de los casos tratados con placebo. En el estudio ATTRACT^{48,54}, que englobaba a 340 pacientes tratados con una media de cinco dosis de infliximab, el número de pacientes con infecciones que requirieron tratamiento antibiótico tras 54 semanas fue similar en el grupo que recibió sólo metotrexato (35%) y en los grupos tratados con infliximab y metotrexato (44%). En el 5% de los pacientes de ambos grupos se registraron infecciones graves, como sepsis, neumonía, artritis séptica y gangrena (tabla 4).

Aunque en los últimos años se han publicado casos de infecciones graves, rabdomiólisis y artritis séptica por *S. aureus*, en pacientes con artritis reumatoide sometidos a tratamiento con infliximab⁵⁵ hay un predominio de neumonías (nueve de ellas por *Pneumocystis jiroveci*) e infecciones de vías respiratorias inferiores. Con etanercept también se han descrito casos de infecciones graves y sepsis fulminante⁵⁶. De hecho, en el registro BIOBADASER (base de datos nacional de la Sociedad Española de Reumatología sobre pacientes tratados con terapias anti-TNF- α) se comunicaron 143 casos de infecciones asociadas a la terapia con etanercept (13%) y 321 episodios de infección con infliximab (9,8%) hasta abril de 2004⁵⁷. La mayoría de ellas eran infecciones de vías respiratorias inferiores y de piel y partes blandas (tabla 5).

La posibilidad de una neumonía oportunista⁵⁸ obliga a realizar pruebas diagnósticas, microbiológicas (hemocultivos, cultivos de líquido pleural u otras muestras respiratorias desde el esputo inducido para bacterias, hongos, micobacterias, inmunofluorescencia para *P. jiroveci* y cultivos para virus, hasta la biopsia transbronquial) y radiológicas, que en caso de negatividad orientarán hacia el diagnóstico de neumonitis no infecciosa, muchas veces relacionada con la terapia supresora, en particular con metotrexato⁵⁹. Este cuadro se ha descrito hasta en un 12% de pacientes con artritis reumatoide y bajas dosis del fármaco^{60,61}. Tiene una excelente respuesta al tratamiento con altas dosis de corticoides tras la suspensión del metotrexato. La hemorragia pulmonar, la bronquiolitis oblite-

TABLA 5. Efectos adversos en pacientes tratados con terapias biológicas en España

| | Infliximab* | | Etanercept** | | Global | |
|--|-------------|-------------|--------------|------------|--------------|------------|
| | n | Porcentaje | n | Porcentaje | n | Porcentaje |
| Suspensión por efectos adversos graves (globales): | 460 | 55 | 59 | 56 | 697 | 59 |
| Infección | 321 | 9,8 | 143 | 13 | 464 | 37,8 |
| Tuberculosis | 35 | 1,07 | 0 | 0 | 35 | 0,8 |
| Suspensión: ineficacia | 247 | 30 | 37 | 35 | 332 | 28 |
| Otras causas no graves | 129 | 15 | 10 | 9 | 148 | 13 |
| Suspensión global | 836 | 25,6 | 106 | 9,8 | 1.174 | 26 |
| Fallecimiento en el período de seguimiento | 45 | 1,4 | 3 | 0,3 | 48 | 1,1 |
| Fallecimiento relacionado con infección | 18 | 40 | 1 | 4,3 | 23 | 47,9 |

*n: 3.259.

**n: 1.081.

Datos del registro BIOBADASER (Sociedad Española de Reumatología), abril de 2004.

rante con neumonía organizativa y la fibrosis pulmonar son otros cuadros que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

En nuestra experiencia encontramos 26 infecciones tras terapia con infliximab (n = 232), de los cuales destacaron 7 casos de infección de piel, partes blandas y artritis séptica (un caso de celulitis orbitaria por grampositivos, recurrente; un caso de osteomielitis crónica estafilocócica; 3 casos de celulitis; un caso de erisipela estreptocócica, y otro de bursitis), cuatro candidiasis, cuatro herpes zóster, tres infecciones urinarias de repetición y dos neumonías (una de ellas mortal por *Pseudomonas aeruginosa*). En el grupo tratado con etanercept (n = 75) encontramos 11 episodios de infección, de los que se destacaba cuatro infecciones de vías respiratorias superiores, dos infecciones por herpes zóster, una sinusitis y una sepsis por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) tras absceso, infección de prótesis y bacteriemia. Es destacable que la presencia de actores de riesgo añadidos como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes, vasculopatías, infecciones recurrentes y presencia de heridas abiertas aumentan la posibilidad de padecer complicaciones piógenas relacionadas. Resulta interesante comprobar cómo en pacientes VIH+ con artritis psoriásica, que recibieron etanercept²⁴, a pesar de la buena respuesta clínica y mejoría funcional de la artritis, el tratamiento tuvo que ser suspendido por reiteración de infecciones polimicrobianas.

De forma práctica conviene recordar que:

1. La supresión del TNF- α puede enmascarar la fiebre, síntoma principal de infección de igual modo que los corticoides y los AINE⁶².

2. Durante el tratamiento con antagonistas del TNF se debe vigilar estrechamente el posible desarrollo de infecciones (en especial, neumonías e infecciones de piel y partes blandas) y éste debe ser interrumpido si el paciente desarrolla una infección grave o una sepsis.

3. Aunque las infecciones pueden producirse inmediatamente después del inicio de la terapia⁶³, la eliminación de algunos de ellos puede prolongarse hasta 6 meses, por lo que es importante someter a una estrecha vigilancia a los pacientes durante este período⁶⁴. En el seguimiento se han comunicado infecciones oportunistas además de la tuberculosis, como neumonía por *P. jiroveci*^{31,34,65}, histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis⁶⁶ y candidiasis esofágica⁴¹.

4. Si un paciente precisa una intervención quirúrgica durante el tratamiento con infliximab, es preciso adoptar las precauciones necesarias en cada caso. En 3 pacientes en tratamiento por enfermedad de Crohn que requirieron intervención quirúrgica durante el tratamiento con infliximab se han descrito defectos en la cicatrización de la herida quirúrgica⁶⁷.

Conclusiones

El tratamiento con antagonistas del TNF- α tiene que ser supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades reumatológicas e inflamatorias, y debe contar con la colaboración de infectólogos preparados en este tipo de terapias biológicas y sus mecanismos de acción y consecuencias. Es necesario un seguimiento estrecho de estos pacientes para detectar la aparición de potenciales efectos adversos⁶⁴. Por lo tanto, si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), deben tomarse las medidas apropiadas para impedir su activación y evaluar la relación riesgo-beneficio para el paciente antes de iniciar la terapia con inhibidores del TNF. A la obligatoriedad de realizar una detección pretratamiento sobre la presencia de infección latente o enfermedad granulomatosa y la administración de profilaxis antituberculosa a los pacientes candidatos, hay que realizar un control y seguimiento estrechos de todos los pacientes en tratamiento, con un cribado de su historia clínica pasada y presente, y de entidades nosológicas con potencial predisposición para producir infección (lesiones cutáneas, infecciones urinarias, lesiones bronquiales crónicas) para la detección y el tratamiento precoces de infecciones bacterianas, fúngicas o por micobacterias.

Agradecimientos

Agradezco a las Dras. María Montoro y Laura Cebrián, del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, la elaboración de las tablas y el mantenimiento de las bases de datos.

Bibliografía

1. O'Sullivan JB, Cathcart ES. The prevalence of rheumatoid arthritis: follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts. *Ann Intern Med.* 1972;76:573-7.

2. Scott D, Symmons D, Coulton B, Popert A. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987;2:1108-11.
3. O'Dell JR. TNF-alpha inhibition: the need for a tumor necrosis factor thermostat. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:573-5.
4. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:781-90.
5. Janeway CA, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell*. 1994;76:275-85.
6. Playfair JHL. Immunology at a glance. 6th ed. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1996.
7. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Immunobiology: the immune system in health and disease. 4th ed. Barcelona: Masson; 2000.
8. Picker LJ, Butcher EC. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Annu Rev Immunol*. 1993;10:561-91.
9. Preas HL, Nysten ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis*. 2001;184:373-6.
10. Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, Pfiel D, Hallatschek W, Burger R, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest*. 1998;101:2065-71.
11. Pfeffer K, Matsuyama T, Kundig TM, Wakeham A, Kishihara K, Shahinian A, et al. Mice deficient for the 55kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. monocytogenes* infection. *Cell*. 1993;73:457-67.
12. Tanaka S, Isoda F, Ishihara Y, Kimura M, Yamakawa T. T lymphopenia in relation to body mass index and TNF-alpha in human obesity: adequate weight reduction can be corrective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:347-54.
13. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907-16.
14. Koh ET. New disease modifying agents in adult rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore*. 2001;30:170-3.
15. Spencer-Green G. Etanercept (Enbrel®): update on therapeutic use. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:146-9.
16. Hamilton K, Clair EW. Tumour necrosis factor-alpha blockade: a new era for effective management of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1:1041-52.
17. Zhou H, Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW, et al. Pharmacokinetics (PK) of etanercept are unaltered by concurrent administration of methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA) (Abstract 253). *Arthritis Rheum*. 2003;48:S139.
18. Van den Bosch F, Kruihof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys E. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:428-33.
19. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;342:763-9.
20. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, González J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1346-52.
21. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 4:16-22; discussion 38.
22. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol*. 1993;30:1443-53.
23. Scallon B, Cai A, Solowski N, Germain B, Laffon A, Jacobs J, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:418-26.
24. Abouafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:1093-8.
25. Fautrel B, Cherin P. Value of anti-TNF-alpha molecules in inflammatory and infectious diseases. *Rev Med Interna*. 2000;21:872-88.
26. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2000;59:1341-59.
27. Raza A. Anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis, Crohn's disease, sepsis, and myelodysplastic syndromes. *Microsc Res Tech*. 2000;50:229-35.
28. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1149-54.
29. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Demyelinating effects of etanercept therapy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2862-9.
30. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21:1-11.
31. Lang B, Riegel W, Peters T, Le Mense GP, Sahn SA, Flood DA, et al. Low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis complicated by pancytopenia and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Rheumatol*. 1991;18:1257-9.
32. Bouza E. Prevention of infections related to anti-TNF treatments. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:84-5.
33. García-Lechuz J, Bouza E. Infectious complications in rheumatoid arthritis. *Rev Clin Esp*. 2000;200:59-63.
34. Le Mense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:258-60.
35. Keane J, Balcewicz-Sablinska MK, Remold HG, Chupp GL, Meek BB, Fenton MJ, et al. Infection by *Mycobacterium tuberculosis* promotes human alveolar macrophage apoptosis. *Infect Immun*. 1997;65:298-304.
36. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*. 2001;69:1847-55.
37. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Scanga CA, Mohan VP, Yu K, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995;2:561-72.
38. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol*. 2000;164:2016-20.
39. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treatment asthmatic population. *Ann Intern Med*. 1976;84:261-5.
40. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Kunske R, Schatz M, Patterson R, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:9-13.
41. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
42. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
43. FDA Meeting March 2003: update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis. Part II: safety and Efficacy Update on TNF alpha inhibitors; Humira (adalimumab), Remicade (infliximab) and Enbrel (etanercept). Washington DC, March 4, 2003; p. 2-233. Disponible en: www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4350.html
44. Mohan A, Coté T, Block J, Manadan A, Siegel J, Braun M. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39:295-9.
45. Ehlers S, Benini J, Kutsch S, Ghrayeb J, Kalden J, Malvem S, et al. Fatal granuloma necrosis without exacerbated mycobacterial growth in TNF receptor p55 gene-deficient mice intravenously infected with *Mycobacterium avium*. *Infect Immun*. 1999;67:3571-9.
46. Jacobs M, Marino M, Brown N, Baker D, Malvem S, Hanson ME, et al. Correction of defective host response to *Mycobacterium bovis* BCG infection in TNF-deficient mice by bone marrow transplantation. *Lab Invest*. 2000;80:901-14.
47. Ten Hove T, Van Montfrans C, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut*. 2002;50:206-11.
48. Maini RN, St. Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354:1932-9.
49. García I, Miyazaki Y, Marchal G, Lesslauer W, Vassalli P. High sensitivity of transgenic mice expressing soluble TNFR1 fusion protein to mycobacterial infections: synergistic action of TNF and IFN-gamma in the differentiation of protective granulomas. *Eur J Immunol*. 1997;27:3182-90.
50. Scallon B, Moore M, Trinh H, Knight D, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine*. 1995;7:251-9.
51. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Álvoro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:1436-9.
52. ATS, CDC, IDSA. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-S247.
53. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
54. Lipsky P, St. Clair W, Furst D, Breedveld F, Smolen J, Kalden JR, et al. 54-week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial: a phase III study of infliximab (Remicade®) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1999;42:S1980.
55. Saito H, Miyata M, Ito M, Katakura K, Shishido H, Orikasa H, et al. Rhabdomyolysis and aggravation of arthritis in a rheumatoid arthritis patient as a result of sepsis due to *Staphylococcus aureus* infection of a rheumatoid nodule; a catastrophic outcome. *J Med Sci*. 1999;342:763-9.

56. Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:653-6.
57. Pérez-García C, Maymó-Guarch J, Benito-Ruiz P. Influencia del infliximab en la resistencia antimicrobiana. *Rev Esp Reumatol.* 2002;1:61-9.
58. Kolling UK, Hansen F, Braun J, Rink L, Katus HA, Dalhoff K. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2001;56:121-5.
59. Flood DA, Chan CK, Pruzanski W. *Pneumocystis carinii* pneumoniae associated with methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol (Canada).* 1991;18:1254-56.
60. Hargreaves MR, Mowat AG, Benson MK. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax.* 1992;47: 628-33.
61. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Le Mense GP, Sahn SA, Hargreaves MR, et al. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol (Belgium).* 1997;16:296-304.
62. Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14 Suppl C:17-22.
63. Morelli J, Wilson FA. Does administration of infliximab increase susceptibility to listeriosis? *Am J Gastroenterol.* 2000;95:841-2.
64. Kavanaugh A, Schaible T, DeWoody K, Marsters P, Dittrich K, Harriman G. Long-term follow-up of patients treated with infliximab (anti-TNF antibody) in clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1999;42:S1979.
65. Roux N, Flipo RM, Cortet B, Hargreaves MR, Mowat AG, Benson MK, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. A report of two cases. *Rev Rheum Engl Ed.* 1996;63:453-6.
66. Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1099-100.
67. Griffin SP, Selby WS. Poor wound healing following surgery in three patients who received infliximab for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000. p. 15.