

Infecciones en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos (parte I)

COLOMINA AVILÉS J*, FERNÁNDEZ CARBALLIDO C, JOVANÍ CASANO V, MARTÍN DOMENECH R, IBERO DÍAZ I

Servicio de Medicina Interna*, Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Alicante

Correspondencia: Cristina Fernández Carballido - Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Ctra. Elda a Sax, s/n 03600 Elda - Alicante

✉ soficarballido@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En general, los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones que la población general. La aparición de las infecciones se ha asociado tanto con factores derivados de la propia enfermedad como con sus tratamientos. Un problema a la hora de interpretar la causalidad en las infecciones es que se pueden dar simultáneamente varios de los factores que, de forma independiente, constituyen en sí mismos un riesgo de infección: a) la enfermedad en sí misma, y mayor será el riesgo cuánto más activa esté, más discapacidad genere o más marcadores de mal pronóstico tenga, b) los tratamientos administrados para controlarla y c) la comorbilidad. Además, y teniendo en cuenta que a mayor gravedad de la enfermedad aumenta la posibilidad de recibir más tratamientos y de mayor potencia, el problema de la atribución de la causalidad de la infección se complica aún más.

Al analizar los riesgos de infección en pacientes que reciben tratamientos biológicos hemos de tener en cuenta, pues, dos aspectos: el primero, el huésped, o lo que es lo mismo, el “riesgo basal” de infección de los pacientes, que por otra parte reciben tratamientos no biológicos para el control de su enfermedad (generalmente esteroides y/o FAME, o combinaciones de éstos); y el segundo, el riesgo derivado de los fármacos biológicos. Por último, hemos de comparar los riesgos de

infección entre ambos grupos para valorar si existe un incremento de riesgo en los pacientes con tratamientos biológicos tras ajustar por los factores que puedan influir.

En cuanto a los biológicos, la revisión estará fundamentalmente centrada en los fármacos con acción inhibitoria del TNF α (anti-TNF), y de estos, especialmente infliximab (IFX), etanercept (ETA) y adalimumab (ADA), por ser aquellos en los que el volumen de información es mayor, aunque también se revisarán brevemente aspectos destacados de las infecciones en pacientes en tratamiento con anakinra (AKR), rituximab (RTX), abatacept (ABA), tocilizumab (TCL) o los nuevos anti-TNF (certolizumab y golimumab), que puedan ser diferenciales o de interés. La población analizada será fundamentalmente los pacientes con AR, aunque en ocasiones se han considerado datos de otras enfermedades inflamatorias, por ejemplo espondiloartritis, enfermedad de Crohn u otras.

INFECCIÓN Y ARTRITIS REUMATOIDE (AR) SIN TRATAMIENTO BIOLÓGICO

En estudios de cohortes de pacientes con AR realizados previamente a la aparición del tratamiento biológico, se ha documentado un incremento de la mortalidad respecto a la población general, de entre 1,5 y 2,5 veces, siendo la infección la segunda o tercera causa más frecuente de mortalidad, tras las neoplasias y/o la enfermedad cardiovascular. Como consecuencia de

ello, las tasas de mortalidad asociadas a infección en estos pacientes podrían ser, al menos, entre 4 y 6 veces mayores que las de la población general¹⁻⁹.

Se han identificado diversos factores asociados a la aparición de infección en los pacientes con AR. En un estudio reciente de Franklin et al¹⁰, en 2108 pacientes con poliartritis, incluidos en el *Norfolk Arthritis Register (NOAR)* entre 1990 y 1999 (de los que solo 7 recibieron un anti-TNF), se encontró que los pacientes con poliartritis tienen un RR de infección grave de 2,7 (IC95% 2-3,4), de septicemia de 4 (IC95% 2-7,8) y de infecciones respiratorias de 3,5 (IC95% 2,3-5,4). Las infecciones graves se asociaron en el análisis multivariante con la presencia de Factor Reumatoide (FR): RR 2 (IC95% 1,3-3), tabaquismo: RR 1,6 (IC95% 1,0-2,5) y el uso de glucocorticoides (GC): RR 2,2 (IC95% 1,5-3,4). Cuando los 3 factores estaban presentes el riesgo de hospitalización era 7 o más veces mayor que para el resto de la cohorte. Sin embargo este estudio incluye pacientes con poliartritis, de los que sólo el 60% cumplía criterios ACR de AR en los primeros 5 años.

En pacientes con AR, en un estudio retrospectivo de la cohorte de Rochester¹¹ (diagnosticados antes de 1994, por tanto antes del uso de biológicos), la tasa de infecciones que requirieron hospitalización fue superior a la de una cohorte control sin AR, con un RR de 1,83 (IC95% 1,52-2,21). Los mismos autores identificaron como

factores asociados con infección que precisó hospitalización: las comorbilidades (pulmonar, cerebral, alcoholismo, leucopenia), la enfermedad extraarticular, la capacidad funcional y el uso de GC¹².

En el caso concreto de los GC los resultados difieren en distintos estudios y con distintas poblaciones. Un metanálisis de 71 ECA, que incluía más de 2000 pacientes con diferentes enfermedades y tratados con GC y más de 2000 controles, encontró un RR de infección de 1,6 (IC95% 1,3-1,9; $p < 0,001$) en los pacientes con GC, sin aumentos en la tasa de infecciones en los pacientes con menos de 10 mg diarios¹³. Sin embargo, en otro estudio, con más de 16000 pacientes con AR, el riesgo de hospitalización por neumonía aparece desde dosis inferiores a 5 mg de Prednisona y se incrementa progresivamente con la dosis¹⁴. En la AR de reciente comienzo, la administración de 10 mg de prednisona en monoterapia versus placebo no se asoció con el aumento del riesgo de infección¹⁵.

INFECCIÓN Y ANTI-TNF

Para evaluar los riesgos de infección en pacientes que reciben anti-TNF se analizan a continuación los datos de: a) Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (incluyen pacientes muy seleccionados, son de corta duración en comparación con la exposición real en la práctica clínica y realizados con pequeño número de pacientes); b) Metanálisis de los ECA (aumentan el número de pacientes expuestos al aglutinar los anteriores, lo que puede aumentar las posibilidades de detectar efectos adversos) y c) Estudios observacionales de la práctica clínica, por tanto con pacientes no seleccionados (con comorbilidad, otros fármacos no permitidos en los ECA, lo que posiblemente modifique sus riesgos de infección respecto a los pacientes de los ECA) y con periodos de tratamiento más largos. En concreto, los registros nacionales suman un gran número de pacientes observados y con una larga exposición a los fármacos anti-TNF.

Pero además, para el análisis del riesgo, y puesto que partimos de una población con una tasa de infecciones ya incrementada a priori, puede ser necesaria la comparación con poblaciones con otra patología, o con la misma patología y sin tratamiento anti-TNF (controles), para calcular el riesgo de infección asociado a la patología o al tratamiento anti-TNF.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA)¹⁶⁻²⁸

En este caso existen, ya de por sí, limitaciones para el análisis de la infección. Primero, porque los artículos que presentan sus resultados no suelen informar del número de infecciones, al menos de las leves, o no las detallan (gérmenes responsables, tipo de infección, en qué dosis del tratamiento activo ocurren). Si suelen informar de los efectos adversos graves, las infecciones graves (salvo en el de Bathon²²) y de los fallecimientos.

En su mayoría, y en los 3 fármacos, no detectan un aumento significativo en la incidencia de infecciones graves respecto al comparador (que en unos casos es MTX y en otros placebo; habiendo un sólo ECA de los analizados que incluyó un grupo con otros FAME²⁶), otros sugieren que podría haber un riesgo aumentado y, sólo unos pocos han detectado un aumento significativo global.

En concreto en el ECA¹⁷ de St Clair, de IFX con MTX (en el que se incluyeron 1049 pacientes, con AR de reciente comienzo activa, de menos de 3 años de evolución, sin MTX previo, asignados en 3 grupos: uno con MTX y placebo, otro con MTX e IFX 3mg/Kg y otro con MTX e IFX 6mg/Kg). En los 2 brazos de IFX se produjeron más infecciones graves (5,6 y 5% respectivamente) que en los pacientes con MTX y placebo (2,1%), y todos los casos de neumonías y tuberculosis (TBC) ocurrieron en los grupos de IFX.

En el estudio de Keystone²⁷ (en el que se incluyeron 619 pacientes con AR activa, con respuesta inadecuada a MTX, randomizados a 40 mg de ADA cada 2 semanas (n=207), ADA 20 mg por semana (n=212) o a placebo

(n=200), con MTX concomitante) se detectó un aumento significativo de las infecciones graves ($p < 0,02$) en los pacientes con ADA (3,8%) vs. placebo (0,5%); siendo mayores en los de 40 mg cada 2 semanas (5,3%; $p < 0,01$).

En 4 ECA con anticuerpos anti-TNF y MTX^{17,19,26,27} (u otros FAME en 114 pacientes²⁶) vs. MTX (u otros FAME²⁶) se ha encontrado aumento significativo de las infecciones graves en al menos uno de los brazos de tratamiento anti-TNF. En los 2 ECA de IFX^{17,19} la mitad de los pacientes estaban con dosis altas y todos con MTX. En los de ADA estaban más de la mitad con MTX y el resto con otros FAME en uno de ellos²⁶, y en el otro todos con MTX²⁷.

Por último, en el estudio PREMIER²⁸, la incidencia de infecciones graves en el brazo de ADA y MTX fue de 2,9 por 100 pacientes-año vs. 0,7 por 100 pacientes-año ($p < 0,05$) en los de ADA en monoterapia.

La conclusión que se extrae de estos resultados es que las dosis más altas de anti-TNF, así como la combinación con MTX, se asocian a un mayor riesgo de infecciones graves.

Sin embargo, no proporcionan resultados concluyentes sobre los riesgos de infección, quizás porque son, de manera individual, pequeños y de corta duración para proporcionar datos útiles en efectos raros pero graves e incluyen habitualmente pacientes de "bajo riesgo".

Los ECA incluyen pacientes muy seleccionados y son de corta duración por lo que no necesariamente reflejan la realidad clínica diaria. Por los resultados de los ECA parece que los anticuerpos monoclonales, las dosis altas y la asociación con MTX aumentan el riesgo de infección.

Revisión de los Metanálisis de los ECA

Bongartz y colaboradores²⁹ realizaron una revisión sistemática (RS) que incluyó los artículos publicados hasta Diciembre 2005 de EMBASE; MEDLINE; Cochrane y los abstracts de EULAR

y ACR, encontrando 9 ECA que cumplían los criterios de inclusión: pacientes con AR (criterios ACR), aleatorizados a recibir un anticuerpo anti-TNF (con o sin FAME) versus placebo (con o sin FAME), durante al menos 12 semanas. Se incluyeron todos los ECA de IFX y ADA que cumplían estas condiciones (3.493 pacientes con anticuerpos monoclonales y 1.512 con placebo). Se identificaron 126 infecciones graves en los grupos de tratamiento con anticuerpos anti-TNF y 26 en los controles. Los datos publicados y los de la base de datos de la FDA diferían en 2 casos no comunicados, siendo ambos incluidos para el análisis tras su verificación con los patrocinadores. El riesgo de infección grave en los pacientes con anti-TNF fue superior al de los pacientes con placebo, con una OR de 2,0 (IC95% 1,3-3,1), que fue consistentemente significativa tras la aplicación de 4 modelos diferentes de análisis. En el análisis estratificado por dosis se obtuvo una OR agrupada respecto al placebo de 2,3 para las dosis altas y de 1,8 para las dosis bajas, si bien la comparación entre ambos grupos de dosis no fue significativa ($p=0,07$), con un número necesario para la aparición de una infección grave (o NND, número necesario para dañar) de 59 (39-125), para una duración del tratamiento de 3 a 12 meses.

Sin embargo, este metanálisis fue criticado por los epidemiólogos del British Society of Rheumatology Biologics Registry (BSRBR)³⁰, tanto por su forma como por sus métodos, o por no incluir el ETA, que sin embargo era en 2006 el fármaco más utilizado en el Reino Unido y el segundo más usado en España (en Informe BIOBADASER de Diciembre 2006, suponía el 32% de los pacientes del registro, más del doble de los pacientes con ADA). Por otro lado, y a diferencia de los cánceres, es más difícil estandarizar la recogida de las infecciones entre diferentes ECA y la decisión de hospitalizar a un paciente en un ECA puede ser diferente en función de su respuesta, del ECA y del brazo de tratamiento.

El siguiente metanálisis publicado es un complejo estudio³¹, consistente en una RS, de la eficacia y seguridad de los 3

anti-TNF e incluye además un análisis económico y de coste-efectividad. Con la RS hasta Febrero 2005, incluyó 29 ECA (9 con IFX, 9 con ADA y 11 con ETA). En este caso se incluyen ECA de todo tipo y duración así como ECA en que los fármacos se administraron por vías distintas de las habituales, por lo que los estudios son de gran heterogeneidad.

Resumiendo los resultados, respecto a las infecciones graves, en el caso de IFX, para todas las dosis se encontró un RR de infección de 2,74 (IC95% 1,12-6,70); $p<0,05$; con un NND de 25 (17-100), pero cuando sólo se analizaron las dosis recomendadas no fue significativo, con un RR 1,32 (IC95% 0,74-2,35). En el caso de ADA, el RR para todas las dosis fue de 2,27 (IC95% 1,0-5,18); $p<0,05$; y para las dosis recomendadas fue de RR 2,35 (IC95% 1,03-5,34); $p<0,05$; y en el caso de ETA el RR fue de 0,77 (IC95% 0,37-1,48), resultando no significativo.

En el metanálisis de Alonso-Ruiz³², la RS hasta Octubre 2006 incluyó 13 ECA: 4 con IFX (2581 pacientes), 4 con ETA (1.637 pacientes) y con 5 con ADA (2.869 pacientes), de al menos 24 semanas de duración. Se excluyeron los ECA con tratamientos administrados por vías que no son las recomendadas o que no incluyeran al menos un brazo de tratamiento con las dosis recomendadas. En total sumaban 7.087 pacientes con AR activa. Sólo se incluyeron en el análisis datos publicados y la calidad de los estudios fue moderada-alta (puntuación en escala de Jadad de 3 a 5), excepto en uno²². La información de las infecciones graves estaba presente en todos menos uno²², aunque algunos no hacían constar la atribución de las infecciones a un grupo concreto de dosis del anti-TNF. Los pacientes que recibieron IFX presentaron mayor número de infecciones ($p=0,004$), pero la estimación combinada de los 3 fármacos no detectó diferencias con respecto al placebo. Por otro lado, la tasa de infecciones graves no fue superior, ni para cada fármaco ni al agrupar los 3 anti-TNF, respecto al placebo. En los pacientes tratados con

IFX en dosis altas hay un riesgo aumentado (asumiendo que no se menciona en qué grupo de dosis estaban las 22 infecciones graves de un ECA¹⁶), con un RR 2,34 (IC95% 1,27-4,32; $p=0,006$), y un NND 40 (26-91). En los pacientes con ADA no se pudo calcular, porque no se comunicó la dosis empleada en los pacientes con infecciones graves de los 2 ECA con dosis altas^{24,25}. En el análisis combinado de los 2 anticuerpos (IFX y ADA) el RR de infección grave fue de 1,49 (IC95% 1,01-2,2), con un NND 61 (41-126).

En otro estudio se realizaron simultáneamente métodos metaanalíticos y análisis agrupados³³. Con una RS hasta diciembre 2007, evaluó 18 ECA que hubieran incluido más de 30 pacientes con AR, durante más de 10 semanas (8808 pacientes con AR). En las dosis recomendadas no se detectó un incremento en las infecciones graves (OR 1,21; IC95% 0,89-1,63) ni en la mortalidad (OR 1,39; IC95% 0,74-2,62). Sin embargo, cuando se analizaron por separado los tratamientos en dosis altas (2-3 veces superiores a las recomendadas) se objetivó un aumento de las infecciones graves, con una OR 2,07; (IC95% 1,31-3,26) por el método meta-analítico no ajustado y una OR 1,83 (IC 95% 1,18-2,85) por análisis agrupado; pero no se detectó en el metanálisis ajustado por exposición (OR 1,99; IC95% 0,90-4,37). Se detectó que el riesgo de infección grave disminuía con el aumento de la duración del ECA (meta-regresión; $p=0,035$), con una OR estimada para infecciones graves de 2.08 en los ECA de 12 semanas de duración y 0.97 en los ECA de 104 semanas.

En los metanálisis se detecta un aumento del riesgo de infecciones graves, especialmente en las dosis altas y con el uso de los anticuerpos monoclonales (aunque ETA no siempre se ha incluido en los análisis y no se ha usado en dosis más altas), que disminuye con el aumento de la duración del tratamiento.

Estudios observacionales de la práctica clínica/Registros nacionales

Varios registros nacionales han comunicado resultados del análisis de la incidencia y las causas de infección en pacientes en tratamiento biológico en condiciones de práctica clínica diaria.

Así, en el registro alemán RABBIT, con una tasa de infecciones de 64 por 1000 pacientes-año, el RR ajustado para infecciones graves es de 2,16 en el caso de ETN y 2,13 para IFX. Las infecciones más frecuentes son las respiratorias (2,4-4,7 vs. FAME), de la piel y partes blandas³⁴. En el registro español, BIOBADASER, la tasa comunicada es de 56 por 1000 pacientes-año, con una IRR versus EMECAR (sin biológicos) de 1,98 (1,53-2,61; $p < 0,001$), siendo las más frecuentes las de piel y partes blandas (24%) y las respiratorias altas (26%) y bajas (18%)³⁵. En el británico, la tasa fue 53 por 1000 pacientes-año y las más frecuentes las respiratorias bajas (21/1.000 pacientes-año), piel y partes blandas (12/1.000 pacientes-año), hueso y articulaciones (7/1.000 pacientes-año) y urinarias (5/1.000 pacientes-año). Sin embargo, en este registro no encontraron diferencias entre ambos grupos (TNF vs. control) en la gravedad de las infecciones, con un IRR de infecciones graves, ajustada por el riesgo basal, de 1,03 (0,68-1,57), aunque cuando se agruparon las infecciones de la piel y partes blandas el IRR era de 4,28 (1,06-17,17) y encontraron 19 infecciones por bacterias intracelulares, todas en anti-TNF³⁶. En un artículo posterior los mismos autores se plantean que es posible que los resultados previos sean debidos a la consideración como “periodo en riesgo” solo de aquel en el que el paciente está en tratamiento, siendo posible que continúe el riesgo de infección durante un intervalo de tiempo después de haberlo finalizado, pudiendo variar dicho intervalo entre fármacos, en función de su vida media. Para ello, aplican 2 modelos adicionales con diferentes “periodos en riesgo” sin encontrar cambios significativos en los IRR ni entre anti-TNF vs. FAME ni

entre los 3 anti-TNF³⁷. No obstante, si consideran solo los primeros 90 días de exposición, la tasa de infecciones graves para el conjunto de los anti-TNF está significativamente aumentada, con un IRR de 4,6 (IC95% 1,8-11,9). De modo parecido, en el registro sueco de biológicos ARTIS³⁸ se calcularon los riesgos de hospitalización por infección asociados con el uso de anti-TNF, en una cohorte de 44.946 pacientes con AR, estando el RR de infección incrementado sólo durante el primer año de tratamiento anti-TNF (RR 1,43; IC95% 1,18-1,73), sin aumento del riesgo a partir del segundo año (RR 1,15; IC95% 0,88-1,51) o en pacientes con más de 2 años de tratamiento anti-TNF (RR 0,82; IC95% 0,62-1,08).

En los registros americanos se han obtenido resultados contrapuestos. En uno de ellos, de 15597 pacientes con AR que iniciaron algún FAME³⁹ no se ha constatado un aumento del riesgo de infecciones graves que requirieran hospitalización con los anti-TNF, comparados con MTX, con un RR 1,0 (IC95% 0,6-1,7), aunque este estudio sí detectó una asociación de las infecciones con el uso de esteroides y sus dosis. Otros estudios americanos, sin embargo, sí han detectado incremento del riesgo de infección. Curtis⁴⁰ comunica una razón de riesgo de infección en pacientes con anti-TNF de 1,9 (IC95% 1,3-2,8) comparados con los pacientes que recibieron sólo MTX; y Greenberg⁴¹, en los pacientes del registro CORRONA, también detecta un incremento del riesgo con el uso de anti-TNF: IRR 1,52 (IC95% 1,3-1,78), comparado con otros FAME, no MTX, así como un aumento del riesgo de las infecciones oportunistas (IRR 1,67 (IC95% 0,95-2,94), $p=0,08$) que parece, pues, no ser significativo, aunque los autores lo mencionen como relevante. En este estudio también se detecta una asociación de los GC con el aumento de las infecciones oportunistas y de todas ellas con dosis mayores a 10 mg de prednisona.

En el registro británico, la probabilidad de morir por una infección grave en los pacientes con anti-TNF, tras

ajustar por diferencias en las características basales, no fue diferente a la de los pacientes con FAME (OR 0,60; IC 95% 0,17-2,13). En el estudio español no se detecta tampoco incremento de la tasa de mortalidad por infección: 0,52 (IC95%; 0,21-1,29). En los registros español³⁵ y sueco⁴² sí se ha comunicado un descenso de la mortalidad, en este caso global, en pacientes con anti-TNF con una tasa y razón de riesgo respectivas de 0,32 (IC95% 0,20-0,53) y 0,65 (IC95% 0,46-0,93), siendo el efecto del estudio sueco significativo sólo para las mujeres.

La mayoría de los registros han detectado un aumento de las infecciones en los pacientes con anti-TNF, que es mayor en los primeros meses de tratamiento.

Sin embargo, no se ha comunicado un aumento en la mortalidad relacionada con la infección, detectando en algunos un descenso de la mortalidad global en los que reciben anti-TNF.

Las infecciones más frecuentes son las respiratorias, las de la piel y partes blandas.

INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones son el principal efecto adverso y la primera causa de fallecimiento en el registro español BIOBADASER⁴³. Las infecciones más frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio superior^{34,43-44}, que también son las más frecuentes en la población general. En comparación con los pacientes de EMECAR los pacientes en tratamiento con anti-TNF tienen menor riesgo de mortalidad global, (tasa de mortalidad 0,32 (0,20-0,53), pero mayor riesgo de infección, con un RR de 1,6³⁵.

Puede existir una predisposición genética en ciertos pacientes con AR, con polimorfismos en los genes del TNF-alfa, linfotóxina-alfa o receptores gamma-FC⁴⁵; por ejemplo, los homocigotos GC rs3761847 TRAF1/C5 parecen tener mayor riesgo de mortalidad por cáncer y sepsis independientemente

te de la severidad de la enfermedad y de las comorbilidades relevantes de riesgo cardiovascular⁴⁶.

A diferencia de la certeza del incremento de las infecciones oportunistas como las producidas por micobacterias asociadas al uso de los fármacos anti-TNF⁴⁷, los datos son controvertidos respecto al aumento del riesgo de infecciones bacterianas comunes. Unos estudios las constatan y otros no^{36, 40,44,48}. La propia enfermedad (AR), sobre todo su actividad y secuelas, condiciona mayor riesgo; a esto debemos sumarle los riesgos dosis-dependiente de los GC¹⁴, la edad^{39,49} y las comorbilidades como las enfermedades pulmonares crónicas, tabaquismo^{11,12} y la diabetes⁴¹. El antecedente de infección previa fue un predictor de las infecciones subsiguientes⁴¹. MTX frente a otros FAME produjo mayor número de infecciones, de manera semejante a los anti-TNF, pero su combinación no fue aditiva y el riesgo fue similar al uso individual de cada fármaco⁴¹. Una revaloración de los datos del registro británico realizada por Dixon encontró un mayor riesgo de infecciones bacterianas en los primeros 90 días de anti-TNF³⁷. Datos similares ofrecen el grupo de Curtis con un riesgo de hospitalización por infección 4 veces mayor en los 6 primeros meses de tratamiento con anti-TNF⁴⁰.

Es complicado diferenciar la proporción de riesgo atribuible a los anti-TNF frente a las añadidas por otros fármacos, la propia enfermedad de base, la edad y las comorbilidades⁴⁹.

En algunos estudios de seguimiento en pacientes con AR, los GC aumentan el riesgo de hospitalización por neumonía e infecciones oportunistas, de un modo dosis-dependiente, pero no ocurre así los anti-TNF¹⁵. A partir de 10 mg diarios de prednisona aumenta el riesgo global de infección⁴¹. Por tanto, una recomendación para reducir el riesgo de infecciones sería usar las dosis de GC más bajas y el menor tiempo posible⁵⁰.

Infecciones bacterianas oportunistas excluidas las micobacterias

La incidencia de infecciones oportunistas es baja⁵¹. La listeriosis es la infec-

ción bacteriana granulomatosa oportunista más frecuente tras las micobacterias⁵². La *Listeria sp* causa principalmente meningoencefalitis y sepsis, aunque también artritis³⁶; es una infección rara pero de mortalidad elevada (15-30%)⁵¹. Mayoritariamente son pacientes de más de 60 años⁵³, y se asocia al uso de IFX más que de ETA⁵², y se produce, generalmente, tras recibir 3 dosis del fármaco⁵⁴.

Han sido comunicadas una docena de infecciones por nocardia, 11 de ellas con IFX^{52,55,56}.

Infecciones bacterianas graves por gérmenes habituales

La infección grave suele definirse como la que requiere hospitalización, administración de antibióticos intravenosos para su curación o es causa de fallecimiento^{36,39}. Las más frecuentes son las infecciones de las vías respiratorias bajas, las infecciones de piel, de partes blandas y las infecciones del tracto urinario^{35-36, 43-44,48}.

Recientemente el registro francés Research Axed on Tolerance of Biotherapies (RATIO) comunicó 10 casos consecutivos de legionelosis en el año 2004, deduciendo que los pacientes en tratamiento con anti-TNF tenían un elevado riesgo respecto a la población general, pero apenas se han descrito casos anecdóticos^{57,58}. No obstante, si la legionelosis tuviera una prevalencia alta en Francia y puesto que las infecciones respiratorias bajas son la principal causa de infecciones graves, sería esperable una mayor incidencia de casos frente a otros países o regiones, al igual que ocurre con la histoplasmosis o coccidiomicosis en EEUU⁵⁴. En BIOBADASER se registraron 6 casos de legionelosis hasta diciembre de 2006⁴³.

Se ha comunicado la posible relación de ADA con 4 casos de sinusitis, pero la sinusitis es una patología relativamente frecuente en la población general⁵⁹.

Se han descrito algunas infecciones por *Salmonella*, como septicemias, artritis o gastroenteritis^{36, 60, 61}, pero no se

producen de manera alarmante, a pesar de haberse detectado una disminución de la producción de interferón gamma y de la expresión del receptor Toll-like 4 en dos pacientes con septicemia⁶².

En el registro español, *S. aureus* fue el tercer germen causante de infecciones (56 aislamientos o 5,2%) tras el virus del herpes simple (8,9%) y *M. tuberculosis* (5,5%)⁴³. Los fármacos anti-TNF no aumentaron el estado de portador nasal/oral de *S. aureus* excepto cuando se asociaron a MTX; esto contrasta con estudios previos donde los pacientes con AR tenían tasas superiores de colonización frente a sujetos sin AR⁶³.

Infecciones postoperatorias ortopédicas

Diversos trabajos han investigado la relación de la inhibición del TNF y el riesgo de infecciones graves postoperatorias ortopédicas, en pacientes con AR fundamentalmente. Estudios todos retrospectivos, no aleatorizados, con pocos casos, excepto uno, que es el único con un grupo control⁶⁴ y con resultados contradictorios⁶⁴⁻⁷⁰. Posiblemente nunca se pueda realizar un estudio bien diseñado para responder sobre el riesgo de infección postoperatoria de los anti-TNF debido a la relativa rareza de esta complicación, presencia de múltiples sesgos (severidad de la enfermedad de base, comorbilidades, otros inmunosupresores), estándares de cuidado diferentes según hospitales, variados tipos y localización de la cirugía, y diferentes definiciones y métodos de detección de la infección quirúrgica⁷¹. A pesar de la falta de datos definitivos, la prudencia se impone entre los expertos y comités que recomiendan la suspensión del fármaco biológico en función de su semivida plasmática en la cirugía mayor electiva: 2-4 semanas para IFX, RTX y ADA⁷²; al menos 2 semanas ETA y al menos 4 semanas IFX y ADA⁷³ o también: 3-5 semi-vidas plasmáticas, que equivale a 2 semanas para ETA, 4, pero preferiblemente 8 semanas para IFX y 4-6 semanas para ADA⁷⁴. Los fármacos podrán reiniciarse cuando no se ha producido ningun-

na infección y una vez comprobada la correcta cicatrización de la herida, es decir alrededor de los 10-14 días del postoperatorio, pues existen algunas dudas sobre la interferencia de los anti-TNF sobre la cicatrización^{64,74}. La interrupción del biológico puede exacerbar la enfermedad de base en uno de cada 13 pacientes, pero este peligro parece más aceptable que la morbilidad, secuelas y costes que producen las infecciones quirúrgicas, especialmente las protésicas⁷¹.

Diversos consensos de utilización de biológicos en enfermedades inflamatorias articulares no recomiendan la combinación de biológicos pues aumentan las infecciones bacterianas graves. Tampoco se recomienda su inicio si existe una infección grave, y debe suspenderse cuando aparezca una complicación infecciosa seria^{75,76}.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Mycobacterium tuberculosis (MT)

El riesgo de adquirir infecciones granulomatosas está incrementado en pacientes sometidos a tratamientos anti-TNF, pues el TNF es importante para la formación de los granulomas y la contención de microorganismos intracelulares⁷⁷. IFX depleciona el número de linfocitos CD8+ TEMRA disminuyendo la actividad de la granulosa que es fundamental en la respuesta frente a patógenos intracelulares como *MT*⁷⁸. Diversos estudios animales confirman la importancia del TNF para el control de la infección tuberculosa⁷⁹⁻⁸¹. Los estudios clínicos en humanos han evidenciado este aumento y la profilaxis de la infección tuberculosa latente (ITL) ha disminuido la incidencia⁸². Los riesgos de desarrollar una infección tuberculosa activa (ITA) dependen de la prevalencia en cada población de la ITL, de los fármacos inmunosupresores y de otras características del huésped⁸³.

Epidemiología

Las tasas de ITA en España en el año 2000 fueron de 21 casos por 100000 habitantes frente a 6,2/100000 en EEUU. A diferencia de EEUU, en Suecia los pacientes con AR tienen un

riesgo doble de desarrollar TBC frente a la población general, éste fue cuádruple si recibieron anti-TNF⁸⁴. De manera significativa los pacientes con AR de la cohorte EMECAR tuvieron unas tasas de 95 casos/100.000 habitantes, atribuible a los tratamientos inmunosupresores. Estas tasas ya altas se dispararon con la introducción de los anti-TNF, en los enfermos del registro español BIOBADASER, situando la incidencia en el año 2000 en 1.893/100.000 habitantes, y 1.113/100.000 habitantes en el 2001⁴⁷. De manera similar los pacientes tratados con IFX multiplicaron los casos de TBC en EEUU hasta 52,5 casos por 100.000 habitantes⁸⁵.

Se han declarado más casos de TBC con el uso de IFX y ADA que con ETA, y se ha postulado que las causas son diferencias farmacocinéticas o de sus mecanismos de acción⁸⁶⁻⁸⁹. Wallis sostiene que casi el 50% de casos con ETA son nuevas infecciones mediante un estudio matemático aplicando la simulación de Monte Carlo (modelo de Markov)⁹⁰. Recientemente el registro francés RATIO evidencia de manera significativa más casos de TBC con IFX y ADA que con ETA⁹¹. Y aunque no existan estudios comparativos entre estos fármacos, la información apunta a que los anticuerpos monoclonales producen más infecciones tuberculosas que los receptores solubles frente al TNF.

Los corticoides, per se, ya comportan mayor riesgo de contraer TBC, que es dosis-dependiente; también el tabaquismo, la bronquitis crónica, el enfisema y el asma⁸³. Tan importante o más son las tasas de TBC en la población de base⁹² que condicionan el riesgo junto con los otros factores individuales.

De la precocidad (90 días) de las infecciones asociadas a IFX se deduce que se trata de una reactivación de una enfermedad latente previa; ETA se cree que facilitaría infecciones de novo, porque el plazo medio fue de 9 meses, pero, sin la realización de estudios moleculares, es sólo una hipótesis^{52,93}. Es evidente que si la profilaxis ha funcionado es debido a que una parte importante de las infecciones son reactivaciones.

Clinica

Un hallazgo de las infecciones tuberculosas en estos pacientes es la proporción elevada de presentaciones atípicas, infecciones diseminadas y formas extrapulmonares^{52,91,94}, lo cual es característico de enfermos inmunodeprimidos, como los pacientes con SIDA. Así pues, los clínicos deben estar alerta ante fiebre o tos persistente o la presentación de adenomegalias. Como se ha dicho, las infecciones tuberculosas con IFX son más precoces que con ETA, pero el riesgo de nuevas infecciones es menor pero constante a lo largo del tiempo^{52,95}. El proceso diagnóstico debe ser lo más rápido posible, frecuentemente con técnicas invasivas⁹⁶, porque el retraso conlleva una mayor mortalidad.

Infección tuberculosa latente

No hay una prueba estándar para diagnosticar la ITL. La prueba tradicional ha sido y es el Mantoux, o prueba cutánea de la tuberculina, que mide la intradermorreacción a la inoculación de derivado de proteínas purificado (PPD) que es una mezcla con más de 200⁹⁷ proteínas de *M. tuberculosis*. Como estas proteínas también se hallan en otras micobacterias, el Mantoux tiene poca especificidad en pacientes vacunados con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)⁹⁸. Su utilidad depende de la edad a la que se fue vacunado o revacunado con BCG y la incidencia de TBC en el país de origen⁹⁹. Si la vacuna fue administrada antes del año de vida su efecto sobre el Mantoux es mínimo a los 10 o más años. Las vacunaciones después del año de edad tienden a producir reacciones de Mantoux mayores y más persistentes¹⁰⁰. La sensibilidad de la prueba se afecta por la inmunodepresión o por el uso de fármacos inmunosupresores, frecuentemente administrados a pacientes con AR. Por ello, el Mantoux debe realizarse al diagnóstico de la enfermedad reumática y antes de administrarse cualquier inmunosupresor¹⁰¹. Otras limitaciones son la necesidad de una segunda visita para la lectura y la variabilidad subjetiva de la medida por diferentes

observadores¹⁰². Los pacientes con AR tienen menor positividad del Mantoux y menor tamaño de la induración¹⁰³. La frecuencia de la anergia es la base de que la British Thoracic Society (BTS) no recomiende el Mantoux en los pacientes inmunodeprimidos¹⁰⁴. En estos la profilaxis se valorará en función del riesgo/beneficio individual (Tabla 1).

En un intento de mejorar la sensibilidad, la SER recomienda en caso de negatividad del Mantoux (<5 mm) repetir la prueba en 7-10 días, actuando esta segunda inyección como dosis de recuerdo (Booster) en pacientes con pérdida de reactividad cutánea. De esta manera se aumenta la sensibilidad, dando positiva la prueba en un 8% adicional de sujetos¹⁰⁵. Varios pequeños estudios han demostrado conversiones del Mantoux o mejorías en la reactividad del test (hasta en un tercio de pacientes) en el seguimiento de tratamientos con anti-TNF¹⁰⁶⁻¹⁰⁸; no se asoció a exposición ni desarrollaron ITA, por lo que podría deducirse que significan una mejoría de reactividad a antígenos micobacterianos mediada por los fármacos anti-TNF. Los test de anergia no se recomiendan dada la ineficacia demostrada en otros pacientes inmunocomprometidos, como los infectados por el VIH¹⁰⁹.

En los últimos años se han desarrollado varias pruebas ex-vivo de detección de interferón gamma (IFN- γ) (IGRAS, en inglés) en sangre periférica que mide las respuestas a dos antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*: la diana antigénica 6 de secreción precoz (ESAT-6) y la proteína 10 del filtrado de cultivo (CFP-10)⁹⁸. Actualmente existen 2 tipos de pruebas comerciales: QuantiFERON-TB Gold-In Tube[®] (QFT-IT) y T-SPOT.TB^{®110}. Dos recientes metaanálisis^{111,112} concluyen que T-SPOT.TB[®] es más sensible que el Mantoux y que QFT es más específico y no se afecta por la vacunación previa con BCG. En pacientes reumatológicos que van a ser tratados con agentes biológicos existen pocos estudios y con escasos pacientes para poder extraer conclusiones, pero el número de publicaciones se está incrementando rápidamente¹¹³⁻¹²⁴. Estos esca-

TABLA 1

VALORACIÓN DE LA PROFILAXIS EN FUNCIÓN DEL RIESGO/BENEFICIO INDIVIDUAL	
Riesgo de toxicidad hepática	Riesgo de ITL
Edad >35 años	TBC previa
Enolismo	Inmigración reciente de países con alta prevalencia de TBC
Hepatopatías previas	Contacto reciente con paciente bacilífero
Fármacos hepatotóxicos	Profesionales sanitarios
	Usuarios drogas parenterales
	Pacientes VIH
	Diabetes, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cabeza y cuello

sos datos sugieren que los IGRAS tienen potencial como instrumento para mejorar el manejo de la TBC en pacientes candidatos a terapia biológica en poblaciones con baja prevalencia y con tasas bajas de resultados indeterminados¹²⁵. El tratamiento con agentes biológicos puede disminuir la reactividad de los IGRAS, así que no está claro la utilidad de los IGRAS como técnica de seguimiento^{116,119,126}. En la actualidad es controvertido si la edad disminuye o no la positividad del QFT-IT^{117,124}.

Algunos autores creen prudente realizar el Mantoux junto con un IGRAS para ofrecer profilaxis a todos los pacientes, tanto Mantoux +/IGRAS -, como IGRAS + /Mantoux -¹²⁷. Está por determinar el significado de las reversiones, conversiones, los resultados indeterminados (más frecuentes en poblaciones inmunodeprimidas), los puntos de corte y su valor como pruebas predictivas de desarrollar ITA¹¹¹. Maeda propone reducir el umbral de positividad a 0,1 IU/ml de IFN en vez de 0,35 IU/ml del QFT-G para mejorar su sensibilidad y reducir los resultados indeterminados¹²⁸.

En sujetos inmunocompetentes expuestos a un paciente bacilífero la profilaxis con 6 meses de INH sólo revirtió el 25% de de los QFT-G positivos¹²⁹. Además, algunos pacientes QFT-G negativos han desarrollado ITA¹³⁰. Se ha com-

probado que el QFT-2G puede seguir siendo positivo en un 31% de sujetos tratados correctamente de TBC pulmonar 30-40 años después¹³¹. Un panel de expertos suizos recomienda los IGRAS como cribado en todos los sujetos que van a recibir anti-TNF¹³². El comité canadiense cree que los IGRAS pueden ser útiles en sujetos inmunodeprimidos con Mantoux negativo¹³³. La SER en su Consenso no menciona estos tests⁷⁶.

Independientemente de las opiniones, las respuestas a estas preguntas precisan la realización de estudios longitudinales a largo plazo, con suficientes sujetos de diversas poblaciones¹³⁴⁻¹³⁶.

Profilaxis

La profilaxis protege alrededor del 70% de los casos, cuando se administran 9 meses de isoniacida (INH); otras pautas diferentes o menor duración de INH son menos eficaces: INH 6 meses (60%); INH y rifampicina 3 meses (3HR) (50%)¹⁰¹. Sin embargo, un metanálisis de 2005 que incluyó 5 ECA concluía que 3HR era equivalente a 6-9 meses de INH en términos de eficacia, efectos adversos y mortalidad, con las ventajas añadidas de facilitar un mejor cumplimiento y un coste similar¹³⁷. Recientemente Menzies et al han descrito los resultados de 4 meses de rifampicina (4R) frente 9 meses de INH, provocando 4R menos efectos

TABLA 2

INDICACIONES DE PROFILAXIS CON INH EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO CON ANTI-TNF
Antecedentes de tuberculosis no tratada o mal tratada o contacto reciente con persona bacilífera
Radiografía de tórax con cambios sugestivos de TBC residual: <ul style="list-style-type: none"> - tractos fibrosos apicales - adenopatías calcificadas
Mantoux de 5 mm o mayor de diámetro o tras dosis de refuerzo a los 7-10 días (si el Mantoux fue negativo inicialmente)

adversos y mejor cumplimiento¹³⁸; estos resultados justifican un estudio de mayor envergadura para demostrar al menos la misma eficacia. Un interesante estudio cuyos datos se esperan para finales de 2010 combina INH con rifapentina semanal durante 12 semanas¹³⁹. Otras opciones experimentales combinan moxifloxacino¹⁴⁰. La experiencia española con 9H resultó en toxicidad grave sólo en el 1% de los pacientes¹⁴¹. MTX suele tolerarse bien con INH¹⁴².

También se han documentado fracasos en la profilaxis, pero el método de control del cumplimiento no se especificó, es decir no podemos asegurar una buena adherencia¹⁴³; tampoco es descartable que se tratara de nuevas infecciones. En la cohorte BIOBADASER el principal factor de riesgo de desarrollar TBC fue no seguir las recomendaciones de profilaxis con INH cuando estaban indicadas, con una incidencia de RR de 7¹⁰⁵. En la Tabla 2 se exponen las indicaciones de la profilaxis para la ITL

No se ha estudiado en ningún ECA cuánto tiempo se debe retrasar el tratamiento con anti-TNF al iniciar la profilaxis con INH, pero parece razonable demorarlo 1 mes, habida cuenta de la eficacia demostrada con esta pauta en el registro español¹⁴⁶.

Tratamiento

El tratamiento recomendado es el mismo que en la población inmunocompetente^{101,144}. El diagnóstico de ITA obliga a suspender el fármaco anti-

TNF, hasta completar el tratamiento de la tuberculosis¹⁴⁵. Si la actividad de la enfermedad de base lo justifica se recomienda reiniciar el anti-TNF tras al menos 2 meses de tuberculostáticos¹⁰¹. Después de finalizar el tratamiento tuberculostático parece seguro reintroducir el fármaco anti-TNF en caso necesario cuando la enfermedad de base rebrota^{146, 147}; no obstante la información es escasa (9 pacientes, seguimiento medio 31 meses; rango 17-60 meses). En pacientes VIH + en tratamiento tuberculostático la introducción de ETA fue segura¹⁴⁸.

La información disponible sobre hepatotoxicidad del tratamiento tuberculostático y FAME es escasa¹⁰¹, así que debe monitorizarse analíticamente de forma mensual¹⁴⁹.

Un evento a tener en cuenta es el llamado síndrome de reconstitución inmune (SRI) tras la suspensión del anti-TNF. El cuadro es bien conocido en pacientes VIH con TBC a los que se administra tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y consiste en un empeoramiento de la clínica previa (fiebre, infiltrados pulmonares, adenomegalias, etc), y se trata con antiinflamatorios o corticoides¹⁵⁰. Aunque descrito en pacientes reumatológicos, es poco frecuente¹⁵¹⁻¹⁵². Existen 2 casos clínicos en los que el anti-TNF resolvió el SRI: en uno IFX fue empleado como terapia al fracasar los GC y en otro la reinstauración de ADA controló los síntomas¹⁵³⁻¹⁵⁴.

Micobacterias no tuberculosas (MNT)

En Estados Unidos y Canadá las infecciones por micobacterias atípicas parecen ser más frecuentes que las tuberculosas a tenor de un reciente artículo¹⁵⁶, siendo el principal agente *Mycobacterium avium complex* que igualó las infecciones por *M. tuberculosis*. Un 43% de los pacientes tomaba MTX y/o GC al mismo tiempo. Los autores explican este predominio de las micobacterias atípicas por la baja prevalencia de TBC en su medio, la profilaxis con INH y un posible incremento de su incidencia. Las MNT suelen afectar a mujeres ancianas con AR¹⁵⁶.

Farhat y colaboradores opinan que las MNT no son una causa clínicamente relevante de falsos positivos del Mantoux, excepto en poblaciones con alta prevalencia de sensibilización a MNT y muy baja prevalencia de TBC, como ocurre en algunas zonas de Estados Unidos¹⁵⁷. No existen pruebas de cribado, el tratamiento es difícil y los resultados suelen ser desalentadores¹⁵⁸.

La opinión de los expertos es dar anti-TNF si la enfermedad por MNT está controlada adecuadamente con tratamiento¹⁵⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2010-9.
2. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):221-7
3. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(11):994-9.
4. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol.* 2001; 20(2):123-7.
5. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1072-7.
6. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1982;11(2):81-6.
7. Kroon EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van 't Hof MA, van De Putte LB et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of

- follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59(12):954-8
8. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29(1):29-37.
 9. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol.* 2003; 30(5):958-65
 10. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(3): 308-12
 11. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9):2287-93.
 12. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(9):2294-300.
 13. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11(6):954-63
 14. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2):628-634.
 15. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002; 136(1):1-12.
 16. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group.* *N Engl J Med* 2000; 343(22):1594-602
 17. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial *Arthritis Rheum.* 2004; 50(11):3432-43.
 18. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A 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(1):27-35.
 19. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1075-86.
 20. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-86.
 21. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999; 340(4):253-9
 22. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-93.
 23. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J et al. TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1063-74.
 24. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(1):35-45.
 25. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(5):508-16.
 26. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003; 30(12):2563-71.
 27. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. 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(5):1400-11.
 28. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. 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.* 2006; 54(1):26-37.
 29. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL and Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2006; 17:2275-2285.
 30. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5):111
 31. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. Review.
 32. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Apr 17; 9:52
 33. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(7):1136-45.
 34. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau F, von Hinuber U, Stoyanova-Scholz M et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403-3412.
 35. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.
 36. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-2376.
 37. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium et al. Serious Infection Following Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. Lesson from Interpreting Data from Observational Studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-2904.
 38. Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Time-dependent increase in risk of hospitali-

- sation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1339-44
39. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64
40. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
41. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2):380-6.
42. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(5):670-5.
43. <http://biobadaser.ser.es/biobadaser/cgi-bin/upload/documentacion.aspx>
44. Salliot C, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(2):327-34
45. Furst DE. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Dec 29
46. Panoulas VF, Smith JP, Nightingale P, Kitas GD. Association of the TRAF1/C5 locus with increased mortality, particularly from malignancy or sepsis, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):39-46.
47. Gomez-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.
48. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB et al. Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009; 8(3):266-73.
49. Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev.* 2009; 9(2):67-81
50. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(1 Suppl 48):S67-73.
51. Strangfeld A, Listing J. Infection and musculoskeletal conditions: Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6): 1181-95.
52. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004 May 1;38(9):1261-5
53. 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(2):319-24.
54. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):291-302.
55. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(8):1254-5.
56. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Jorgensen C, Sany J. Primary cutaneous *Nocardia* otitidiscavarium infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2432-3.
57. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(10):e95-100.
58. Lagier JC, Andriamanantena D, Damiano J, Dot JM, Chaudier B, Margery J. Anti-TNF alpha therapy: a risk factor for legionella infection. *Rev Mal Respir.* 2007;24(9):1159-60.
59. Haroon M, Bond U, Phelan M. Sinusitis: a possible link with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(9):1189-90.
60. Makkuni D, Kent R, Watts R, Clunie G. Two cases of serious food-borne infection in patients treated with anti-TNF-alpha. Are we doing enough to reduce the risk? *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(2):237-8.
61. Bassetti M, Nicco E, Delfino E, Viscoli C. Disseminated *Salmonella* paratyphi infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(1):84-5.
62. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ. *Salmonella* septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7): 1853-7.
63. Bassetti S, Wasmer S, Hasler P, Vogt T, Nogarath D, Frei R et al. *Staphylococcus aureus* in patients with rheumatoid arthritis under conventional and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *JRheumatol.* 2005;32 (11):2125-9.
64. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, de Jong E, de Rooij DJ, Wymenga A et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol.* 2007;34 (4):689-95.
65. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int.* 2004; 25(5):331-5.
66. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuède G, Garbuio P et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(9):1378-9.
67. Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ. Tumour necrosis factor alpha antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(4):650-1.
68. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(2):333-7.
69. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(2):341-7.
70. Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, Duclos M, Guignard S et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(3):430-6.
71. Bongartz T. Elective orthopedic surgery and perioperative DMARD management: many questions, fewer answers, and some opinions. *J Rheumatol.* 2007; 34(4):653-5.
72. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(2):157-63.
73. Goupille P, Pham T, Sibilia J, Mariette X. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocking agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(3):202-3
74. Pappas DA, Giles JT. Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of postoperative orthopedic infections? *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):450-6.
75. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 Suppl 1:i2-29.
76. Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marenco JL, González I et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010; 6(1):23-36
77. Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007;12(1):16-21.

78. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, Härter G, Kern P, Modlin RL et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis in humans. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1167-77.
79. Chakravarty SD, Zhu G, Tsai MC, Mohan VP, Marino S, Kirschner DE et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Infect Immun.* 2008; 76(3):916-26.
80. Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis.* 2007; 195(11):1643-50.
81. Jacobs M, Togbe D, Fremont C, Samarina A, Allie N, Botha T et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes Infect.* 2007; 9(5):623-8.
82. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(6):1766-72.
83. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55(1):19-26.
84. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):1986-92.
85. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):372-9.
86. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis.* 2006 Aug 15;194(4): 486-92.
87. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV et al; RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes) Study Group. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):R114.
88. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):159-67.
89. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(10):601-11.
90. Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(4):947-52.
91. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1884-94.
92. Carmona L. Quantifying risks: the case between glucocorticoids and tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55(1):1-2.
93. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(10):2968-74.
94. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):295-9.
95. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(6):714-20.
96. 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(15):1098-104.
97. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(7):736-42.
98. Cascante J, Pascal I, Eguía V, Huetto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30 Suppl 2:49-65.
99. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(8):883-91.
100. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(11):1192-204.
101. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port.* 2008; 33(1):77-85.
102. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(1):15-21.
103. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(9):1360-1.
104. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax.* 2005; 60(10):800-5.
105. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(5):756-61.
106. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2009; 28(2):167-72.
107. Joven BE, Almodóvar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(5):699.
108. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J Rheumatol.* 2009; 36(10):2158-63.
109. Centres for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and tuberculosis [corrected] preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep.* 1997; 46(RR-15):1-10.
110. Lalvani A, Millington KA. T Cells and Tuberculosis: Beyond Interferon-gamma. *J Infect Dis.* 2008;197(7):941-3.
111. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149(3):177-84.
112. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto, M. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int.* 2007; 27:1143-8.
113. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu, U. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11:1177-82.
114. Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Lemann M, Puéchal X et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(12):1610-5.
115. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(6):1035-6.
116. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:84-90. 82.
117. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Alvizuri SGC, Cucho, M. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008; 35:776-81. 83.
118. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *Addendum. J Rheumatol.* 2008; 35:1464.

119. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6):800-6.
120. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(10):907-13.
121. Dinsler R, Fousse M, Sester U, Albrecht K, Singh M et al. Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(2):212-8.
122. Murakami S, Takeno M, Kirino Y, Kobayashi M, Watanabe R, Kudo M et al. Screening of tuberculosis by interferon-gamma assay before biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Tuberculosis (Edinb).* 2009; 89(2):136-41.
123. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009; 33(3):586-93.
124. J Martin, C Walsh, A Gibbs. Comparison of interferon γ release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor a blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:181-185 .
125. Bocchino M, Bellofiore B, Matarese A, Galati D, Sanduzzi A. IFN-gamma release assays in tuberculosis management in selected high-risk populations. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009; 9(2):165-77.
126. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):R114.
127. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):147-52.
128. Maeda T, Banno S, Maeda S, Naniwa T, Hayami Y, Watanabe M, Itoh R, Sato S et al. Usefulness and limitations of QuantiFERON-TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients: proposal to decrease the lower cutoff level for assessing latent tuberculosis infection. *Mod Rheumatol.* 2010; 20(1):18-23.
129. Higuchi K, Harada N, Mori T. Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. *Respirology.* 2008; 13(3):468-72.
130. Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, Mori T. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2008; 88(3):244-8.
131. Kobashi Y, Shimizu H, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test in patients with healed pulmonary tuberculosis. *J Infect Chemother.* 2009;15(5):288-92.
132. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly.* 2007; 137(43-44):620-2.
133. Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep.* 2008; 34(ACS-6):1-13.
134. Lalvani A, Millington KA. T-cell interferon-gamma release assays: can we do better? *Eur Respir J.* 2008;32(6):1428-30.
135. Barth RE, Mudrikova T, Hoepelman AI. Interferon-gamma release assays (IGRAs) in high-endemic settings: could they play a role in optimizing global TB diagnostics? Evaluating the possibilities of using IGRAs to diagnose active TB in a rural African setting. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):e1-6.
136. Stout JE, Menzies D. Predicting tuberculosis: does the IGRA tell the tale? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1055-7.
137. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5):670-6.
138. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689-97.
139. Blumberg HM. Needed: new and better tools to combat latent tuberculosis infection. *Ann Intern Med.* 2008; 149(10):761-3.
140. Sterling TR. New approaches to the treatment of latent tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(5):532-41.
141. Gómez-Reino J, Carmona L. Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists. *Acta Reumatol Port.* 2006; 31(3):201-3.
142. Mor A, Bingham CO 3rd, Kishimoto M, Izmirly PM, Greenberg JD, Reddy S et al. Methotrexate combined with isoniazid treatment for latent tuberculosis is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis: experience from an urban arthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(4):462-5.
143. Sighetidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(10):1127-32.
144. Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA.* 2005; 293(22):2776-84.
145. Winthrop KL. Update on tuberculosis and other opportunistic infections associated with drugs blocking tumour necrosis factor {alpha}. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 4:i29-30.
146. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Douma S, Petidis K. Is it safe to readminister tumor necrosis factor alpha antagonists following tuberculosis flare? *Arthritis Rheum.* 2008; 58(1):327-8.
147. Denis B, Lefort A, Flipo RM, Tubach F, Lemann M, Ravaud P et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(2):183-6.
148. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS.* 2004; 18(2):257-64.
149. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2(11):602-10.
150. Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009; 6(3):162-71.
151. Belknap R, Reves R, Burman W. Immune reconstitution to *Mycobacterium tuberculosis* after discontinuing infliximab. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(9):1057-8.
152. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carballeira M et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5):756-9.
153. Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE, Polgreen PM; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(11):1738-40.
154. Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(10):1429-32.
155. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(10):e83-5.
156. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(10):1556-61.
157. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(11):1192-157.
158. van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen R, van Soolingen D. Mycobacterial disease in patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:649-56.
159. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:367-416.