

## Terapia biológica e infecciones

Francisco Medina Rodríguez

Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

La terapia biológica es una adición importante en el arsenal terapéutico de las enfermedades reumáticas. Los fármacos anti-TNF afectan las defensas contra infecciones, ya que el TNF modula inflamación e inmunidad celular. Se han observado casos de tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF, principalmente por la presencia de infección tuberculosa latente o “dormida” (LTB1). Otros microorganismos asociados a infecciones con terapia biológica son patógenos intracelulares que pueden evadir el sistema inmune y condicionar estado de latencia, persistiendo por grandes períodos sin causar daño: *Mycobacterium sp.*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella sp.*, *Brucella sp.*, toxoplasmosis y micosis profundas. El diagnóstico puede requerir elevado índice de sospecha clínica y obtener muestras y/o tejidos para análisis microscópico y cultivos. Los pacientes que desarrollan infecciones al estar en terapia biológica deben ser monitorados estrechamente. La administración de anti-TNF debe discontinuarse si en presencia de infección severa o sepsis. La relación entre inhibición de TNF y riesgo de infección debe esclarecerse mejor, ya que muchas de las infecciones severas se han observado en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante, que adicionado a enfermedades reumatológicas agresivas puede predisponer a infecciones, y la mayoría de los reportes publicados tienen un bajo nivel de evidencia. Sin embargo, un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno es necesario para prevenir mortalidad secundaria a infecciones.

**Palabras clave:** Terapia biológica. Fármacos anti-TNF. Infecciones.

### Biologic therapy and infections

Biologic therapy is an important therapeutic arsenal in rheumatic diseases. Anti-TNF therapies affect host defenses against infections, since TNF mediates inflammation and modulates cellular immune responses. Cases of tuberculosis have been observed in patients treated with TNF antagonists, mainly due to the presence of latent or “dormant” tuberculosis infection (LTB1). Other microorganisms responsible for the infectious complications associated with biologic therapy are generally intracellular pathogens or pathogens that commonly exist in a chronic latent state: *Mycobacterium sp.*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella sp.*, *Brucella sp.*, toxoplasmosis and deep mycoses, that are normally held in control by cell-mediated immunity. Diagnosis may require a high index of suspicion and prompt acquisition of appropriate tissue samples for microscopic examination and microbiologic culture. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with biologic therapy should be monitored closely. Administration of anti-TNF should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis. The relationship between TNF-inhibition and infection risk remains unclear, many of the serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy that, in addition to severe rheumatic diseases, could predispose them to infections, and most reports present low level of evidence. Nevertheless, prompt diagnosis and empiric therapy infections is necessary to prevent mortality.

**Key words:** Biologic therapy. Anti-TNF therapies. Infections.

### Introducción

El objetivo del tratamiento en la artritis reumatoide (AR) es conseguir la remisión e idealmente curar la enfermedad. Debido a que esto no es posible obtenerlo en la mayoría de los pacientes, se debe intentar obtener el mayor control de la actividad. La mejoría conseguida con la terapia debe disminuir la inflamación en forma suficiente para lograr un alivio sintomático para sus actividades cotidianas, con preservación de su capacidad

---

Correspondencia: Dr. F. Medina Rodríguez.  
Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes. Departamento de Reumatología. Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social. Avda. Cuauhtémoc, 330. 06720 México D.F. México.  
Correo electrónico: fmedina99@gmail.com

Manuscrito recibido el 14-9-2005 y aceptado el 10-10-2005.

TABLA 1. Tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Número de pacientes	290.000	250.000	12.000
Exposición pacientes/año	490.000	450.000	31.448
Lapso entre anti-TNF y Tb	12 sem 60%, 28 sem 97%	45 sem	14 sem
Casos de tuberculosis	AR 242		
	Crohn y AR 441	38	16
Tb extrapulmonar	30-55%	34%	35%
Tasa (por 100.000 habitantes)	AR 50		
	Crohn y AR 88	17	20

AR: artritis reumatoide; Tb: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

funcional, mantenimiento de capacidad laboral y de calidad de vida, así como retrasar y/o detener las lesiones articulares y disminuir morbilidad y mortalidad<sup>1,2</sup>.

Para esto, se debe realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento suficientemente intenso para alcanzar los mayores beneficios en un menor lapso. En este contexto, debe destacarse la eficacia de la terapia biológica con agentes antagonistas de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF): etanercept (aprobado por la Food and Drugs Administration [FDA] para AR en noviembre de 1998), infliximab (aprobado por FDA para la enfermedad de Crohn en octubre de 1998 y para AR en noviembre de 1999) y adalimumab; así como de antiinterleucina 1 (anakinra) y de moléculas coestimuladoras de receptor de linfocitos T anti-CD28 (abatacept)<sup>3,4</sup>. Los 3 anti-TNF han mostrado gran disminución de actividad clínica con detención del daño radiológico en pacientes con AR refractaria<sup>5-9</sup>.

En todos los anti-TNF, los ensayos previos no mostraron un mayor riesgo para desarrollar infecciones serias, ya que sólo se identificó un caso de tuberculosis (Tb)<sup>10</sup>, lo que debe servir de enseñanza futura. También los estudios *postmarketing* tienen limitaciones, ya que se estima que < 1% de los eventos severos son reportados a la FDA (MedWatch Program)<sup>11-13</sup>.

### Factor de necrosis tumoral en control de infección

El TNF juega un papel central en la respuesta inmunitaria, particularmente a microorganismos intracelulares, ya que es una citocina proinflamatoria producida en forma primaria por monocitos/macrófagos en respuesta a varios estímulos como bacterias gramnegativas y grampositivas, lipopolisacáridos y virus<sup>14</sup>.

Tanto en modelos murinos como en humanos, se requiere el TNF para la formación y mantenimiento del granuloma (lesión patogénica en donde *Mycobacterium*

*sp.*, algunos hongos y bacterias son confinadas y mantenidas en estado de latencia)<sup>15,16</sup>, por lo que un granuloma organizado es señal de una respuesta inmunitaria adecuada<sup>17</sup>. El granuloma es un proceso muy dinámico, con reclutamiento continuo de células inflamatorias para mantener la vigilancia antibacteriana. Se requiere TNF para una adecuada presentación antigénica por células dendríticas maduras y reclutamiento de monocitos<sup>18</sup>. El TNF estimula la producción de quimiocinas (CCL-2, -3, -4, -5 y -8)<sup>19</sup>, así como la expresión de moléculas de adhesión (CD54, ICAM-1), cruciales para el reclutamiento celular. Cuando falla el mantenimiento para una organización adecuada del granuloma, se condiciona necrosis, ruptura y disolución, con escape del microorganismo, multiplicación y enfermedad activa<sup>20</sup>. Por otro lado, el granuloma también provee un lugar santuario para *M. tuberculosis*, ya que las bacterias evitan la eliminación dentro del granuloma al inhibir la fusión del fagolisosoma<sup>21,22</sup> y mediante bloqueo de cadena respiratoria<sup>23</sup>, así como de la sintasa de óxido nítrico<sup>24</sup>. *In vitro*, el etanercept (vida media de 3,5 días) se une al TNF transmembrana con una potencia de cerca del 25% del observado con infliximab (vida media 9 días)<sup>25</sup>, lo que podría resultar en un bloqueo más completo y sostenido por infliximab (y al menos teóricamente con adalimumab), sobre las acciones del TNF en el ámbito intracelular y disminuir el mantenimiento del granuloma. Aunque con el uso de todos los anti-TNF (tabla 1), tanto infliximab, etanercept y adalimumab<sup>26,27</sup>, se ha documentado en modelos murinos que la formación de granulomas disminuye significativamente, así como su mantenimiento, por lo que en ausencia farmacológica de TNF se desintegran rápidamente y provocan diseminación de micobacterias y muerte<sup>28-30</sup>. En la enfermedad de Crohn la apoptosis linfocitaria en *lamina propria* parece influir en su eficacia<sup>31-33</sup> y el bloqueo del TNF condicionaría diferencias en la activación de Tb latente (TbL), aunque al igual que en AR hay informes contrastantes<sup>34</sup>. Por otro lado, en modelos

murinos de listeriosis, se sabe que el dominio de muerte de TNFRp55 es indispensable para iniciar y mantener las vías bactericidas<sup>35</sup>, lo que puede explicar en parte la presencia de infecciones ocasionadas por bacterias intracelulares en pacientes con anti-TNF.

Hipotéticamente, el 70-90% del bloqueo de TNF modifica las funciones antiinflamatorias para lograr mejoría de las enfermedades del tejido conjuntivo (ETC), en tanto que mantiene intactos suficientes mecanismos efectores antimicrobianos para prevenir reactivación de infecciones crónicas, principalmente TbL.

### Evaluación previa y vigilancia del paciente en terapia antifactor de necrosis tumoral

Es imprescindible que el médico conozca detalladamente las complicaciones y efectos secundarios de los agentes disponibles y se ajuste a sus recomendaciones. Como todo en medicina, la prevención es la mejor y más barata alternativa, más aún respecto de las complicaciones infecciosas, ya que el tratamiento de una TbL cuesta entre 20 y 300 \$ estadounidenses frente a 1.500-15.000 de una Tb complicada<sup>36</sup>, por lo que es esencial su diagnóstico y tratamiento precoz, así como del conocimiento de la supresión temporal de la respuesta inmunitaria causada por la terapia biológica.

### Tuberculosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la Tb es un problema de salud pública así como una enfermedad reemergente, al notificar que un tercio de la población mundial estaba infectada, es decir, 2.000 millones de personas. Los índices de infección son máximos en el sudeste de Asia, China, India, África y Latinoamérica. En los Estados Unidos, entre 10 y 20 millones de personas son portadoras del bacilo tuberculoso como consecuencia de: la pobreza, la migración de individuos de países con alta prevalencia de Tb, epidemia por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y las limitaciones de atención sanitaria a las poblaciones en riesgo. Se calcula que cada año ocurren más de 10 millones de casos nuevos y 3,5 millones de defunciones por Tb. Ante las grandes diferencias observadas en prevalencia, la tasa exacta de Tb y anti-TNF variará acorde con la tasa de TbL (o LTB1 según la OMS) del país.

La Tb es la infección granulomatosa asociada con mayor frecuencia al uso de anti-TNF (categoría de evidencia C). Hasta diciembre de 2004, se han reportado cerca de 500 casos de Tb asociados a infliximab, 242 con AR<sup>37-45</sup>, con datos de que en pacientes tratados con anti-TNF el mayor riesgo observado de Tb son localizaciones atípicas<sup>46</sup>, con una tasa de 41 casos por 100.000 pacientes/año comparada con 6,2 casos por

100.000 pacientes/año con AR en Estados Unidos, así como un 65-70% con enfermedad extrapulmonar, similar a lo observado en pacientes con VIH en etapas avanzadas<sup>47</sup> (categoría de evidencia C).

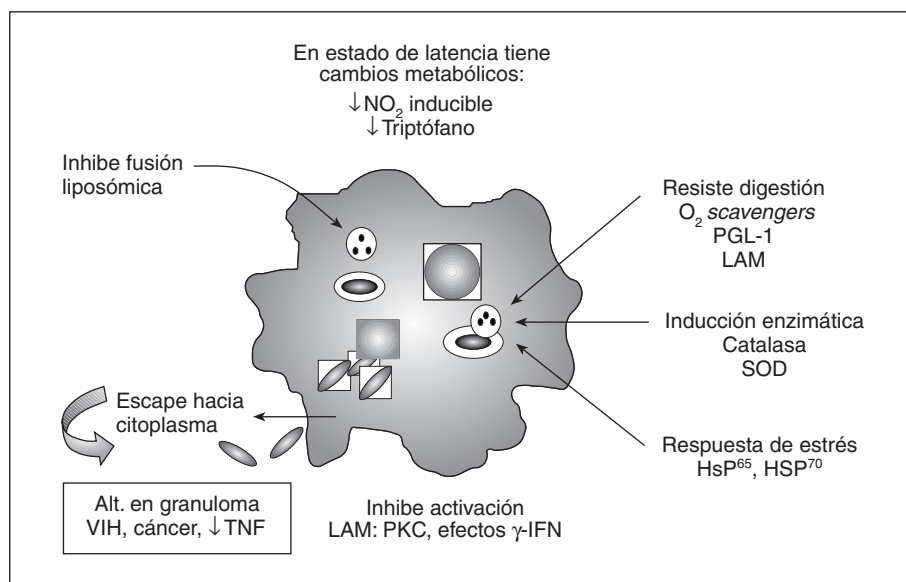
En 10.000 pacientes tratados con adalimumab se han reportado 6 casos de Tb, 4 pulmonares y 2 extrapulmonares (una en piel y una diseminada), lo que da una tasa de 0,02 para Tb y de 0,05 para infecciones oportunistas por cada 100 pacientes/año<sup>48</sup>. Hasta el 30 de junio de 2004 en 31.448 pacientes/año se han añadido 8 casos de Tb<sup>34</sup>. No se han reportado casos de Tb asociados a rituximab y sólo un caso de *M. avium* con anakinra (categoría de evidencia D)<sup>49</sup>.

### Selección de pacientes

Se debe excluir a todo paciente que vaya a iniciar terapia biológica ante la presencia de Tb activa o contacto reciente con enfermos con Tb hasta recibir tratamiento apropiado, así como investigar la posibilidad de TbL. Para ello deberá recogerse en la historia clínica la presencia de antecedentes de Tb, posibles contactos recientes con pacientes con Tb, realizar una telerradiografía de tórax para descartar Tb activa o signos radiográficos compatibles con Tb antigua, así como realizar una prueba cutánea con derivado proteínico purificado (PPD)<sup>50</sup>. La dosificación administrada debe ser equivalente a 5 U de PPD-S aceptada como estándar internacional (UT de PPD RT-23 o de 5 UT de PPD CT-68)<sup>51</sup>. Si el PPD es positivo, definido como tal en pacientes con AR y LES como una induración  $\geq 5$  mm a las 48-72 h, se considerará que presenta infección por TbL<sup>52</sup>. En los casos negativos, se debe realizar un nuevo PPD (amplificador o booster), 1-4 semanas después. Si a las 72 h del booster la induración es  $\geq 5$  mm se considerará igualmente que el paciente tiene infección por TbL (categoría de evidencia D)<sup>53,54</sup>.

### Tuberculosis latente

Se define como TbL a la persistencia del bacilo tuberculoso en estado no replicativo (ENR), en el que modifica su tasa metabólica para evadir las respuestas del huésped y puede persistir *in vivo* durante muchos años, manifestada por la presencia de prueba de tuberculina positiva (PPD), aunque un resultado negativo no la descarta<sup>55</sup>. *Mycobacterium* sp. en ENR condiciona cambios metabólicos resultantes en depleción de triptófano, cambios en el pH y depleción de oxígeno, lo que provoca acumulación de productos inhibidores de crecimiento, que en conjunto con glucolípidos y lipoarabinomano (LAM) disminuyen la actividad de NO<sub>2</sub> sintasa inducible, hacen posible que resista la cadena respiratoria, inhiba fusión lisosómica, así como los

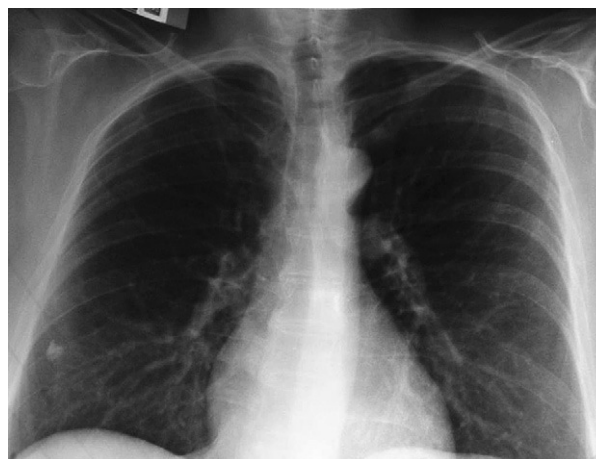


**Figura 1.** Mecanismos de escape de *Mycobacterium* sp.

efectos de fosfoquinasas (PKC) y de  $\gamma$ IFN<sup>56</sup> (fig. 1). Tanto el abordaje clínico como el tratamiento de TbL en sujetos inmunizados con bacilo de Calmette-Guèrin (BCG) es uno de los aspectos abiertos a discusión<sup>57</sup>, ya que la inmunización previa con BCG puede provocar confusión en la interpretación, y en la bibliografía hay informes contradictorios, ya que es imposible distinguir entre la induración provocada por la vacuna y la provocada por infección por TbL. Sin embargo, debido al paulatino decremento de la positividad (alrededor de 15 años en personas normales, así como su comportamiento semejante en pacientes con AR y LES)<sup>58</sup>, se recomienda que la historia de inmunización previa no debe tomarse en cuenta a la hora de interpretar los resultados del PPD en pacientes adultos con ETC, y que deben seguirse las mismas recomendaciones que en los no inmunizados para valorar la presencia de TbL<sup>59</sup>.

En todo paciente con infección TbL, evidenciada por lesiones radiográficas fibróticas residuales en la radiografía de tórax y/o un PPD positivo, debe instaurarse tratamiento específico antes de iniciar terapia biológica (fig. 2).

Vale la pena destacar un caso de Tb intestinal que semejó enfermedad de Crohn (incluso con histopatología), en una paciente peruana con historia de Tb tratada con triple esquema por 12 meses 8 años antes, y que al iniciar infliximab presentó diseminación de la Tb<sup>60</sup>, ya que surge la pregunta acerca de si es seguro utilizar anti-TNF en pacientes con ETC y antecedente de Tb "tratada adecuadamente y curada". Aunque no hay estudios al respecto, la experiencia con pacientes con el VIH en inmunosupresión severa ( $CD4 < 50/mm^3$ ) es que responden adecuadamente al tratamiento estándar y no es necesario mantenerlos en "quimioprofilaxis" una vez que terminaron el esquema<sup>61</sup>.



**Figura 2.** Radiografía de tórax de un paciente con artritis reumatoide y lesiones de lesión solitaria en lóbulo inferior derecho, compatibles con granuloma calcificado, así como de fibrosis basal.

### Tratamiento de tuberculosis latente

Actualmente se prefiere el término de tratamiento de TbL (o LTB1) más que el antiguo de "tratamiento preventivo" o "quimioprofilaxis". Se desconoce el intervalo mínimo necesario entre el inicio del tratamiento de TbL y anti-TNF. Aunque se ha recomendado iniciarlo 1 mes antes, probablemente sea suficiente un lapso mucho menor debido a las condiciones de baja patogenicidad de *Mycobacterium* sp. en condiciones de latencia, por lo que, al menos teóricamente, podría iniciarse con algunos días de inicio, o incluso iniciar anti-TNF y anti-TbL simultáneamente.

El tratamiento de elección para TbL es controvertido<sup>49,62-65</sup>, como ocurre cuando hay varios esquemas sugeridos y no hay ninguno de elección: desde triple esquema completo, triple esquema acortado, hasta isoniazida (5 mg/kg/día hasta 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B<sub>6</sub>, durante 6 a 9 meses, que es el que preconiza el CDC. En caso de intolerancia a la isoniazida se recomienda rifampicina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg diarios) durante 4 meses. También hay que tener en cuenta que la toxicidad por isoniazida aumenta con la edad<sup>66,67</sup>.

Como se mencionó antes, debido a la baja actividad metabólica de *M. tuberculosis* en estado de latencia y que su replicación puede ser hasta 4 veces más lenta (en condiciones normales se multiplica cada 18 h), se han recomendado esquemas bisemanales, como rifampicina más pirazinamida (15-20 mg/kg/día) durante 2 meses, del que no hay suficiente experiencia ni en pacientes infectados por el VIH ni en personas inmunocompetentes, además de ser hepatotóxico, incluso se han descrito muertes por daño hepático<sup>68-73</sup>.

Con el fin de evitar reactivación de TbL en pacientes tratados con anti-TNF, se ha sugerido también el régimen de isoniazida 300 mg más rifampicina 600 mg en forma bisemanal durante 3 meses, de ser posible bajo vigilancia directa (tratamiento autoadministrado estrictamente supervisado [TAES, DOTS en inglés]), tal y como es utilizado en población inmunocompetente por la British Thoracic Society<sup>74</sup>. De permitirlo las condiciones del paciente, se recomienda iniciar el anti-TNF al mes de iniciado el tratamiento contra TbL. Este esquema tiene la ventaja de ser: más efectivo, bien tolerado, más barato (30-50 \$ estadounidenses), y de evitar la aparición de cepas resistentes observadas con monoterapia (isoniazida), que desgraciadamente van en aumento. En caso de pacientes con Tb multirresistente, generalmente a isoniazida y/o rifampicina, se recomienda un esquema de pirazinamida/etambutol/quinolona (ofloxacina o levofloxacina). En personas inmunocompetentes se puede mantener en observación y/o tratar durante 6 meses, mientras que en los inmunodeprimidos se debe tratar durante 12 meses. Todos los casos se deben vigilar durante 2 años<sup>75</sup>. En pacientes con historia de Tb tratada y curada, se puede iniciar tratamiento con anti-TNF. Se recomienda consultar previamente con un infectólogo para asociar en cada caso concreto el mejor tratamiento.

Hay preguntas acerca de los mecanismos de persistencia intracelular: ¿qué regula la transición de *Mycobacterium* sp. de actividad-latencia-reactivación?, ¿cómo evade las defensas del huésped y sobrevive ante una respuesta inmunitaria normal?, ¿hay algún microambiente dentro del granuloma que favorece latencia?, ¿cuáles son los determinantes bacterianos necesarios para persistir en forma intracelular?, ¿cuál es el estado fisiológico del bacilo tuberculoso durante TbL?, ¿qué tanto modifica las

condiciones anteriores el tratamiento con los distintos anti-TNF?, ¿cuál es el mejor esquema terapéutico contra TbL en pacientes con ETC?

Mientras se obtienen las respuestas adecuadas habrá que estar ojo avizor acerca del desarrollo de estas infecciones.

## Otras infecciones

### Aspergilosis

*Aspergillus fumigatus* es el microorganismo causal, aunque en pacientes inmunocomprometidos *A. flavus* y otras especies pueden ocasionar enfermedad clínica. Los modelos animales, al igual que en Tb, han mostrado que el TNF de macrófagos es crítico para mantener la inmunidad innata contra *Aspergillus* sp.<sup>76</sup>.

*Aspergillus* sp. tiene predilección por invadir vasos sanguíneos, por lo que puede provocar trombosis e infartos tisulares<sup>77</sup>. En pacientes inmunocomprometidos puede causar afección pulmonar, del sistema nervioso central (SNC) e infección diseminada<sup>78</sup>. En pacientes con enfermedad de Crohn y AR, que usan anti-TNF desde abril del 2001 se ha reportado aspergilosis pulmonar invasiva posterior a infliximab (evidencia D)<sup>78</sup>. Hasta el 30 de junio de 2004 en 31.448 pacientes/año tratados con adalimumab se ha reportado un caso de neumonitis criptocócica<sup>48</sup>. El voriconazol es el fármaco de elección, aunque puede utilizarse anfotericina B y fluconazol<sup>79</sup>.

### Candidiasis

Keenan reportó 3 casos de candidiasis sistémica en pacientes con AR e infliximab en tratamiento con fluconazol e itraconazol<sup>80</sup>. Hasta el 30 de junio de 2004 en 31.448 pacientes/año tratados con adalimumab se ha reportado 8 casos de candidiasis, 5 orales y 3 con diseminación sistémica (evidencia D)<sup>48</sup>.

### Coccidioidomicosis

*Coccidioides immitis* es el hongo causal. A la fiebre del Valle de San Joaquín se le ha denominado también "tuberculosis del desierto" por su curso insidioso y crónico, con afección pulmonar y sistémica<sup>81</sup>, que requiere integridad de la respuesta inmunitaria. Se observó un mayor riesgo para desarrollar coccidioidomicosis sintomática en pacientes que recibían infliximab en un área endémica de Estados Unidos (riesgo relativo [RR, 5,23; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5-17). No se han reportado casos con adalimumab (evidencia D).

### Criptococosis

*Cryptococcus neoformans*, una levadura ubicua en la naturaleza, entra en el cuerpo a través de la vía respiratoria, en donde puede causar enfermedad pulmonar, pero en casos de pacientes inmunodeprimidos puede provocar meningitis crónica progresiva. Similar a lo observado en AR, se presenta dentro de las 3 primeras perfusiones con infliximab<sup>82</sup>. Debido a la elevada frecuencia de infección crónica en SNC, se debe realizar punción lumbar en estos pacientes (evidencia D).

### Histoplasmosis

*Histoplasma capsulatum* es un hongo que reside en el suelo, especialmente en el excremento de aves, y que se adquiere por la vía respiratoria. Es endémico en zonas de Estados Unidos y México, donde se han reportado brotes. Radiográficamente es indistinguible de Tb. Se requiere un sistema inmunitario celular intacto, particularmente de TNF en modelos animales para mantener la infección latente dentro de los granulomas<sup>83</sup>. En pacientes inmunodeprimidos, como los positivos al VIH<sup>84</sup>, transplantados<sup>85</sup> y neoplasia, la infección latente puede reactivarse y provocar una enfermedad progresiva potencialmente fatal. Lee et al reportaron 10 casos de histoplasmosis y anti-TNF, 9 asociados a infliximab y 1 con etanercept<sup>80,86</sup>. Wood et al<sup>87</sup> reportaron 3 casos de AR adicionales, 2 con infliximab y 1 con etanercept. Estos casos habitualmente presentan síntomas respiratorios y fiebre con antígenos urinarios para *Histoplasma* sp. elevados (evidencias C y D). Hasta el 30 de junio de 2004 en 31.448 pacientes/año tratados con adalimumab se habían reportado 2 casos de *Histoplasma* sp.<sup>48</sup>. Con todo y sus efectos secundarios, la anfotericina B es el fármaco de elección en pacientes inmunodeprimidos. Para evitar morbilidad, si se utiliza de nueva cuenta el modelo del VIH, en pacientes que vivan en zonas endémicas se podría utilizar itraconazol en pacientes con anti-TNF, particularmente infliximab.

### Nocardiosis

Hay un caso de nocardiosis cutánea en enfermedad de Crohn tratado con infliximab<sup>88</sup> y un caso de nocardiosis pulmonar con adalimumab<sup>48</sup>.

### Otras micosis profundas

Se reporta el caso de un paciente masculino de 38 años de edad, médico internista, portador de infección por el VIH y síndrome de Reiter. Se automedicó infliximab a dosis de 5 mg/kg y desarrolló cromomicosis sistémica a



**Figura 3.** Fotografía de paciente varón de 38 años de edad, médico internista, portador de infección por el VIH y síndrome de Reiter. Se automedicó infliximab a dosis de 5 mg/kg y desarrolló cromomicosis sistémica a las 6 semanas (después de la segunda aplicación).

las 6 semanas, después de la segunda aplicación (fig. 3). Se trató con fluconazol y anfotericina B sin respuesta, con defunción del paciente.

### Brucelosis

*Brucella* sp. es un patógeno intracelular facultativo que puede sobrevivir dentro de los fagocitos<sup>89</sup>, lo que explica la tendencia observada de recaídas y cronicidad<sup>90</sup>, ya que para eliminar a *Brucella* sp. se requiere de una adecuada maduración de macrófagos a través de Th1<sup>91,92</sup>. Se ha reportado el caso de una paciente de 51 años con antecedente de brucelosis 4 años antes tratada durante 6 semanas con doxiciclina y rifampicina, así como de AR refractaria de larga evolución tratada con infliximab, que en la tercera perfusión presentó reactivación con *B. mellitensis*. Se inició tratamiento con doxiciclina 100 md/día durante 6 semanas y estreptomina 1 g intramuscular durante 15 días con mejoría. Nueve meses después se inició etanercept sin evidencia de recaída 2 años después (evidencia D)<sup>93</sup>.

## Listeriosis

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo intracelular que puede transmitirse por leche insuficientemente pasteurizada, quesos "suaves" (camembert y similares), embutidos y postres congelados, y que afecta pacientes inmunodeprimidos como neonatos, ancianos, con el VIH, embarazo, ingesta crónica de esteroides y terapia con anti-TNF<sup>94</sup>. En modelos murinos se ha demostrado la participación del TNF para controlar *Listeria* sp.<sup>95,96</sup>. La mayoría de los 32 pacientes asociados al uso de TNF fueron mayores de 60 años, recibían inmunosupresores y 5 de los 12 pacientes iniciales reportados fallecieron por sepsis. Se han reportado 2 casos de AR e infliximab que presentaron colecistitis aguda que precisó cirugía, complicada en ambos pacientes con alteraciones cognoscitivas e identificación de *L. monocytogenes* en hemocultivos<sup>97</sup>. También se ha reportado en un niño con artritis juvenil que desarrolló meningitis posterior a infliximab<sup>98</sup>. Hasta 2002 se han reportado 28 pacientes con infliximab y 4 con etanercept<sup>99</sup>, equivalente a 61 por millón de pacientes con AR, lo que excede las tasas reportadas de listeriosis en Estados Unidos para población normal de 3 por millón, o de 13 por millón en mayores de 60 años<sup>99</sup>. Con adalimumab se ha reportado un caso de listeriosis (evidencias C, D)<sup>48</sup>. Un paciente con artritis psoriásica desarrolló esta infección después de la sexta perfusión de infliximab (evidencia D)<sup>100</sup>. Se debe sospechar ante signos menores de meningitis, incluso se ha sugerido tratamiento empírico con ampicilina o cotrimoxazol en pacientes con ingesta abundante de quesos suaves y leche sin pasteurizar.

## Toxoplasmosis

Se ha reportado un caso de toxoplasmosis sistémica tratado con adalimumab<sup>48</sup>.

## *Pneumocystis carinii*

Los macrófagos alveolares, la inmunidad celular y el TNF se han identificado como pieza clave en la defensa contra la neumonía por este protozooario<sup>101</sup>. Se han documentado 10 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* con infliximab y 5 con etanercept. Las edades reportadas fluctuaron entre 15 y 67 años, con un tiempo de terapia de 1 mes para infliximab y 2 meses para etanercept. Hubo 6 defunciones en estos 15 pacientes (evidencias C, D)<sup>102,103</sup>.

## Otras infecciones

Se ha reportado meningitis por *Diplococcus pneumoniae* en un paciente con AR y etanercept<sup>104</sup>, artritis séptica por *Actinobacillus ureae* (habitualmente un comensal gramnegativo) en una paciente con AR y tratamiento

con etanercept que respondió a tratamiento con ciprofloxacino durante 6 semanas<sup>105</sup>. Se ha reportado neumonía por *Diplococcus* sp. así como en un paciente con enfermedad de Crohn e infliximab<sup>106</sup>; artritis séptica en 2 pacientes con AR y sepsis por *Staphylococcus aureus*, tanto con etanercept<sup>107</sup> como con infliximab<sup>108</sup>. Se ha reportado fascitis necrosante con septicemia por estreptococo  $\beta$ -hemolítico<sup>109</sup>; colecistitis aguda por *S. aureus* y absceso del psoas por *M. avium-intracellulare* en AR, un caso cada uno asociado a etanercept, y colitis hemorrágica por *Escherichia coli* cepa O103:H2<sup>110</sup> en un paciente con AR e infliximab; así como un caso de neumonía por *M. avium-intracellulare* y *Legionella pneumophila* en AR tratada con anakinra (evidencias C, D)<sup>4</sup>.

## Infecciones virales

Se han identificado casos de hepatitis fulminante en enfermedad de Still asociada a infección activa por virus B (VHB) y administración de infliximab<sup>111</sup>, así como datos de colestasis intrahepática<sup>112</sup> y de hepatitis con formación de autoanticuerpos<sup>113</sup>. También se ha descrito hepatitis B aguda en pacientes con positividad de antígeno de superficie (HbsAg) que recibieron rituximab, por lo que habría que considerarlo como contraindicación formal de terapia biológica<sup>114</sup> (evidencia D).

En lo que respecta al virus de la hepatitis C (VHC) se dispone de datos preliminares con un número reducido de pacientes<sup>115,116</sup>, que sugieren que el anti-TNF no modifica la evolución de la infección crónica por el VHC. Por ello, en casos selectos en que se considere la terapia biológica como la mejor opción, se puede iniciar tratamiento con anti-TNF con un control estricto de las aminotransferasas y, si es posible, de la carga viral (evidencia D).

Se han reportado casos de infecciones virales, como afección por citomegalovirus en 9 pacientes<sup>117,118</sup>; 2 desarrollaron colitis, 2 neumonitis secundaria y un caso con coinfección por herpes zóster, así como leucoencefalopatía por papovavirus (virus JC)<sup>119</sup> asociados al uso de rituximab (evidencia D).

Al menos en forma teórica, por la mayor predisposición a infecciones de los pacientes en terapia biológica, se deberían inmunizar con vacuna antineumocócica y antiinfluenza a este grupo de pacientes<sup>120</sup>. En caso de vacuna antiinfluenza, se debe evitar la vacuna con virus atenuado, disponible recientemente en algunos países.

En pacientes con ETC e infección por el VIH, hay referencias de casos con buena evolución, aunque habrá que tomar una decisión individualizada en casos selectos.

El virus del papiloma humano (VPH), debido a la elevada frecuencia de infección crónica, así como por el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino, debe ser descartado exhaustivamente en estos pacientes, sobre

**TABLA 2. Recomendaciones para iniciar terapia biológica**

- La presencia de infección activa, localizada o sistémica, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia biológica
- Excluir a todo paciente ante la presencia de Tb activa o contacto reciente con pacientes con Tb
- Ante la sospecha de Tbl, para evitar reactivación, iniciar tratamiento con rifampicina/isoniacida por 12 semanas
- En zonas endémicas considerar la posibilidad de micosis profunda, brucelosis, salmonelosis, etc., así como de utilizar terapia de erradicación
- No administrarla en pacientes con infección activa por el VHB
- Descartar la presencia del VPH, sobre todo las cepas oncogénicas
- El antecedente de infección en una prótesis articular que no se haya retirado debe ser una contraindicación formal para terapia biológica. Antes de iniciarla, se debe realizar cirugía con eliminación radical de la infección y si está indicado, nuevo reemplazo protésico
- Poner atención a las úlceras por presión de los pies que, por deformidades debidas al daño estructural, presentan los pacientes con AR y pueden ser causa de infección local poco evidente clínicamente

AR: artritis reumatoide; Tb: tuberculosis; Tbl: tuberculosis latente; VHB: virus de la hepatitis B; VPH: virus del papiloma humano.

todo las cepas oncogénicas para evitar incrementos en la tasa de neoplasias cervicouterinas, tal y como se aprecia en otras poblaciones inmunodeficientes, como en pacientes VIH+.

De acuerdo a lo anterior, aunque el perfil de seguridad varía con los distintos agentes de terapia biológica, con la información disponible actualmente, las siguientes recomendaciones pueden ser aplicables a todos los pacientes que vayan a comenzar terapia biológica, tanto con anti-TNF, anakinra, rituximab o abatacept (tabla 2):

- La presencia de infección activa, localizada o sistémica, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia biológica.
- Excluir a todo paciente ante la presencia de Tb activa o contacto reciente con pacientes con Tb.
- Ante la sospecha de Tbl, para evitar reactivación iniciar tratamiento con rifampicina/isoniacida 300 mg/día por 9 o 12 semanas.
- En zonas endémicas considerar la posibilidad de micosis profunda, brucelosis, salmonelosis, etc., así como la posible utilización de terapia de erradicación.
- El antecedente de infección en una prótesis articular que no se haya retirado debe ser contraindicación formal para terapia biológica. Antes de iniciarla, debe realizarse cirugía con eliminación radical de la infección y si amerita, nuevo reemplazo protésico.
- Descartar la presencia del VPH.
- Poner atención a las úlceras por presión de los pies que, por deformidades debidas al daño estructural, presentan los enfermos con AR y pueden ser causa de infección local poco evidente clínicamente.
- No debe administrarse en pacientes con infección activa por el VHB.

En pacientes con AR y terapia biológica que requieran cirugía mayor programada, empíricamente se ha acon-

sejado suspensión temporal de dicho tratamiento 2 semanas antes y 2 después de la intervención, aunque en la bibliografía no hay informes al respecto.

Por ello, se debe tener presente estas posibilidades diagnósticas ante pacientes con terapia biológica y procesos infecciosos, y estar pendiente de las endemias, tanto en función de su residencia como de un eventual viaje reciente, con la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno.

Como corolario, debe recalarse que afortunadamente estas infecciones severas son raras y si se está pendiente se pueden controlar. A 9 años de experiencia con anti-TNF, el riesgo/beneficio de la terapia biológica en cuanto a mejoría de ETC (~ 80%), contra desarrollo de infecciones (< 1%), es muy bueno y no se debe demonizar, aunque se deben tener presente para su detección temprana.

## Bibliografía

1. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, Van der Veen MJ, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:468-77.
2. Mottinen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay in institution of therapy of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:894-8.
3. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001;19:163-96.
4. Mohan AK, Coté TR, Siegel JN, Braun MM. Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheumatol.* 2003;15:179-84.
5. 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 MTX. *N Engl J Med.* 1999;340:253-9.
6. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St. Clair EW, et al. 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;343:1594-602.
7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.



8. Shergy WJ, Phillips RM, Hunt RE, Hernández J. Safety and efficacy of Infliximab therapy after etanercept failure: a case series. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl:S81.
9. Vollenhoven RF, Gullstrom E, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of Infliximab in clinical practice: data from the Stockholm TNF- $\alpha$  registry. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl:S 82.
10. U.S. Food and Drug Administration. Arthritis Drugs Advisory Committee: Safety update on TNF- $\alpha$  antagonists: infliximab and etanercept (consultado 2 febrero 2005). Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2.htm>
11. Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed. *J R Coll Physicians Lond.* 1995;29:41-9.
12. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, et al. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ.* 1998;317:119-20.
13. Heeley E, Riley J, Layton D, et al. Prescription event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet.* 2001;358:1872-3.
14. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity.* 1995;2:561-72.
15. Bekker LG, Freeman S, Murray PJ, Ryffel B, Kaplan G. TNF- $\alpha$  controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol.* 2001;166:6728-34.
16. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol.* 2000;164:2016-20.
17. Wajant H, Pfitzenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003;10:45-65.
18. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell.* 2001;106:255-8.
19. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002;168:4620-7.
20. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Inf Dis.* 2003;3:578-90.
21. Desjardins M, Huber LA, Parton RG, Griffiths G. Biogenesis of phagolysosomes proceeds through a sequential series of interactions with the endocytic apparatus. *J Cell Biol.* 1994;124:677-88.
22. Springer B, Master S, Sander P, et al. Silencing of oxidative stress response in *Mycobacterium tuberculosis*: expression patterns of ahpC in virulent and avirulent strains and effect of ahpC inactivation. *Infect Immun.* 2001;69:5967-73.
23. Master SS, Springer B, Sander P, Boettger EC, Deretic V, Timmins GS. Oxidative stress response genes in *Mycobacterium tuberculosis*: role of ahpC in resistance to peroxy-nitrite and stage-specific survival in macrophages. *Microbiology.* 2002;148:3139-44.
24. Nozaki Y, Hasegawa Y, Ichiyama S, Nakashima I, Shimokata K. Mechanism of nitric oxide-dependent killing of *Mycobacterium bovis* BCG in human alveolar macrophages. *Infect Immun.* 1997;65:3644-7.
25. Mikuls TR, Moreland LW. TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: infliximab versus etanercept. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2:75-84.
26. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Inf Dis.* 2003;3:148-55.
27. Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl:ii37-42.
28. Ehlers S, Benini J, Kutsch S, Endres R, Rietschel ET, Pfeffer K. Fatal granuloma necrosis without exacerbated mycobacterial growth in tumor necrosis factor receptor p55 gene-deficient mice intravenously infected with *Mycobacterium avium*. *Infect Immun.* 1999;67:3571-9.
29. Benini J, Ehlers EM, Ehlers S. Different types of pulmonary granuloma necrosis in immunocompetent vs. TNFRp55-gene-deficient mice aerogenically infected with highly virulent *Mycobacterium avium*. *J Pathol.* 1999;189:127-37.
30. Ehlers S, Kutsch S, Ehlers EM, Benini J, Pfeffer K. Lethal granuloma disintegration in mycobacteria-infected TNFRp55 $^{-/-}$  mice is dependent on T cells and IL-12. *J Immunol.* 2000;165:483-92.
31. Ten Hove T, Van Montfrans C, Peppelenbosch MP, et al. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut.* 2002;50:206-11.
32. Luger A, Schmidt M, Luger N, et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology.* 2001;121:1145-57.
33. Van den Brande JMHV, Braat H, Van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124:1774-85.
34. Keystone EC. Safety of biologic therapies –an update. *J Rheumatol.* 2005;32 Suppl 74:8-12.
35. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol.* 2005;32 Suppl 74:35-9.
36. Hersh AL, Tosteson AN, Von Reyn CF. Dual skin testing for latent tuberculosis infection. A decision analysis. *Am J Prev Med.* 2003;24:254-9.
37. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabil-Levens E, Kasznica J, Schwertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
38. Mayordomo L, Marengo JL, Gómez-Mateos J, et al. Pulmonary miliary tuberculosis in a patient with anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:44-5.
39. Liberopoulos EN, Drosos AA, Elisaf MS. Exacerbation of tuberculosis enteritis after treatment with infliximab. *Am J Med.* 2002;113:615.
40. Roth S, Delmont E, Heudier P, et al. Anti-TNF  $\alpha$  monoclonal antibodies (infliximab) and tuberculosis: apropos of 3 cases. *Rev Med Interne.* 2002;23:312-6.
41. Rovere Querini P, Vecellio M, Sabbadini MG, et al. Miliary tuberculosis after biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2002;41:231.
42. Núñez Martínez O, Ripoll Noiseux C, Carneros Martín JA, et al. Reactivation tuberculosis in a patient with anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1665-6.
43. Lim WS, Powell RJ, Johnston ID. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med.* 2002;346:623-6.
44. Keane J, Gershon S, Braun MM. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med.* 2002;346:625-6.
45. Myers A, Clark J, Foster H. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med.* 2002;346:623-6.
46. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, et al. An active surveillance of rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors indicates significant tuberculosis risk increase. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
47. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372-9.
48. Kent JD, Pangan AL, Fitzpatrick SB. Análisis de la seguridad postmarketing de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide durante los primeros 18 meses posteriores a su lanzamiento en el mercado norteamericano. Abbott, archivo interno; 2005.
49. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Op Rheumatol.* 2004;18:393-8.
50. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2085-91.
51. Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Conferencia nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 1992;98:24-31.
52. Joint Statement of the American Thoracic Society, the Centers for Disease Control and the Council of the Infectious Disease Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR.* 2000;49:1-51.
53. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 1992;98:24-31.
54. Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:441-51.
55. Nuermberger E, Bishai WR, Grosset JH. Latent tuberculosis infection. *Sem Resp Crit Care Med.* 2004;25:317-36.
56. Wayne LG, Sohaskey CD. Nonreplicating persistence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:139-93.
57. Centers for Disease Control and Prevention. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 1996;45:8-9.
58. Medina F, Rivera V, Fuentes J, Sánchez L, Portela M, Moreno J. Is there a role for PPD and chest radiography in identification of asymptomatic tuberculosis in rheumatic diseases? *Arthritis Rheum.* 2004;48:S197.
59. Rivera V, Chávez N, Carranza I, Fuentes I, Portela M, Moreno J, et al. Prevalence of skin Reactivity to tuberculin in patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.* 2004;48:S185.

60. Wagner TE, Huseby ES, Huseby JS. Exacerbation of *Mycobacterium tuberculosis* enteritis masquerading as Crohn's disease after treatment with a tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. *Am J Med.* 2002;112:67-9.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR.* 1998;47:1-58.
62. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221-47 (update 2001;164:1319-1320.)
63. Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: informe de situación semestral. *Rev Esp Reumatol.* 2003;30:554-64.
64. Gómez-Rodríguez F, Bernal-Bermúdez JA, García-Egido A. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. *Med Clin (Barc).* 2001;117:111-4.
65. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:791.
66. Grupo de Trabajo TIR. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 1992;28:270-8.
67. Maher D. The internationally recommended tuberculosis control strategy. *World Health Organization. Trop Doct.* 1999;29:185-6.
68. Gordin FM, Chaison RE, Matts JP, Miller C, De Lourdes García M, Hafner R, et al. An international, randomized trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA.* 2000;283:1445-50.
69. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations: United States, 2001. *MMWR.* 2001;50:733-5.
70. Caminero J. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc).* 2001;116:223-9.
71. Castro KG, Jereb JA, Koppaka VR, et al. Fatal liver injury associated with rifampin-pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection. *Chest.* 2003;123:967.
72. McNeill L, Allen M, Estrada C, et al. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis—improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest.* 2003;123:102-6.
73. Stout JE, Engemann JJ, Cheng AC, et al. Safety of 2 months of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:824-7.
74. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax.* 2000;55:887-901.
75. Lizasoain-Hernández M, Aguado-García JM. Protocolo de detección y tratamiento de la tuberculosis latente. *Medicine.* 2002;8:3607-10.
76. Mehrad B, Strieter RM, Standiford TJ. Role of TNF- $\alpha$  in pulmonary host defense in murine invasive aspergillosis. *J Immunol.* 1999;162:1633-40.
77. Roilides E, Dimitriadou-Georgiadou A, Sein T, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  enhances antifungal activities of polymorphonuclear and mononuclear phagocytes against *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun.* 1998;66:5999-6003.
78. Warris A, Bjorneklekt A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1099-100.
79. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 3:157-87.
80. Keenan GF, Schaible TF, Boascia JA. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1100.
81. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1959-66.
82. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, et al. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Chest.* 2003;124:2395-7.
83. Zhou P, Miller G, Seder RA. Factors involved in regulating primary and secondary immunity to infection with *Histoplasma capsulatum*: TNF- $\alpha$  plays a critical role in maintaining secondary immunity in the absence of IFN- $\gamma$ . *J Immunol.* 1998;160:1359-68.
84. Wheat LJ, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1985;78:203-10.
85. Wheat LJ, Smith EJ, Sathapatayavongs B, et al. Histoplasmosis in renal allograft recipients. Two large urban outbreaks. *Arch Intern Med.* 1989;143:703-7.
86. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2565-70.
87. Wood KL, Hage CA, Knox KS, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1279-82.
88. Singh S, Rau N, Harris H, et al. Cutaneous nocardiosis complicating Crohn's disease management with infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2001;96 Suppl:S308.
89. Ocón P, Reguera JM, Morata P, Juárez C, Alonso A, Colmenero JD, et al. Phagocyte cell function in active brucellosis. *Infect Immun.* 1994;62:910-4.
90. Gross A, Terraza A, Ouahrani-Bettache S, Liautard JP, Dornand J. In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. *Infect Immun.* 2000;68:342-51.
91. Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *J Med Microbiol.* 1997;46:101-3.
92. Zhan Y, Liu Z, Cheers C. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-12 contribute to resistance to the intracellular bacterium *Brucella abortus* by different mechanism. *Infect Immun.* 1996;64:2782-6.
93. Jiménez FG, Colmenero MV, Irigoyen MV. Reactivation of brucellosis after treatment with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *J Infect.* 2005;50:370-1.
94. Van Furth R, Van Zwet TL, Buisman AM, et al. Anti-tumor necrosis factor antibodies inhibit the influx of granulocytes and monocytes into an inflammatory exudate and enhance the growth of *Listeria monocytogenes* in various organs. *J Infect Dis.* 1994;170:234-7.
95. Rothe J, Lesslauer W, Lotscher H, et al. Mice lacking the tumor necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature.* 1993;364:798-802.
96. Pfeffer K, Matsuyama T, Kundig TM, et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. monocytogenes* infection. *Cell.* 1993;73:457-67.
97. Gluck T, Linde HJ, Scholmerich J, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: report of two cases. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2255-7.
98. Kamath BM, Mamula P, Baldassano RN, et al. *Listeria meningitis* after treatment with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:410-2.
99. Slifman NR, Gershon SK, Lee J-H, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with anti tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48:319-24.
100. Aparicio AG, Muñoz-Fernández S, Bonilla G, et al. Report of an additional case of anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: comment on the letter by Gluck, et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1764-5.
101. Santamauro JT, Aurora RN, Stover DE. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with and without HIV infection. *Compr Ther.* 2002;28:96-108.
102. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeny M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology.* 2002;41:951-2.
103. Centeno-Lima S, Silveira H, Casimiro C, et al. Kinetics of cytokine expression in mice with invasive aspergillosis: lethal infection and protection. *Immunol Med Microbiol.* 2002;14:32:167-73.
104. Killingley B, Carpenter V, Flanagan K, Pasvol G. Pneumococcal meningitis and etanercept—chance or association? *J Infect Dis.* 2005;51:E49-51.
105. Kaur PP, Chris TD, Chatterji M, Dehoratius RJ. Septic arthritis caused by *Actinobacillus ureae* in a patient with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *J Rheumatol.* 2004;31:1663-5.
106. Ritz MA, Jost R. Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:327.
107. Phillips K, Husni ME, Karlson EW, et al. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? *Arthritis Rheum.* 2002;47:17-21.
108. Reichard P, Dahnert I, Tiller G, et al. Possible activation of an intramucosal inflammatory process (*Staphylococcus aureus*) after treatment with infliximab in a boy with Crohn disease. *Eur J Pediatr.* 2002;161:281-3.
109. Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2002;78:47-8.
110. Kirchgatterer A, Weber T, Hinterreiter M, et al. Hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O103:H2 associated with infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2002;41:355-6.
111. Michel M, Duvoux, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:1624-5.
112. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:84-6.
113. Saleem G, Li SC, MacPherson BR, Cooper SM. Hepatitis with interfacial inflammation and IgG, IgM, and IgA anti-double stranded DNA antibodies following infliximab therapy [letter]. *Arthritis Rheum.* 2002;44:1966-7.

114. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med.* 2001;344:68-9.
115. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl II:iii18-24.
116. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alfa antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078-82.
117. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood.* 2002;99:1486-8.
118. Damaj G, Charbonnier A, Bouabdallah R, et al. Monoclonal antibodies and cytomegalovirus infections. *Eur J Haematol.* 2004;73:73-4.
119. Matteucci P, Magni M, Di Nicola M, et al. Leukoencephalopathy and papovavirus infection after treatment with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood.* 2002;100:1104-5.
120. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3013-22.