

## Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis

José Alberto Barragán-Garfías\*

### RESUMEN

La introducción de la terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral como tratamiento de ciertas enfermedades del tejido conectivo, como artritis reumatoide y las espondiloartropatías seronegativas en el campo de la reumatología, psoriasis en la dermatología y enfermedad inflamatoria intestinal en gastroenterología ha dado pauta para cambiar la evolución de la enfermedad y tener una alternativa para pacientes resistentes a la terapia convencional. En varios estudios ha demostrado su efectividad; sin embargo, desde la introducción de la terapia biológica con anticuerpos antifactor de necrosis tumoral (anti-FNT) se ha reportado un aumento en la incidencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, por lo que es importante realizar un adecuado protocolo de estudio previo al inicio del tratamiento con medicamentos anti-TNF para identificar a los pacientes con tuberculosis latente y disminuir el riesgo de reactivación de la enfermedad.

**Palabras claves:** terapia biológica, agentes contra el Factor de necrosis tumoral, tuberculosis.

### ABSTRACT

The implementation of biological therapy (or biotherapy) against tumour necrosis factor of certain connective tissue diseases, such as Rheumatoid Arthritis and seronegative spondyloarthropathies in the domain of Rheumatology, psoriasis in Dermatology and inflammatory bowel disease in Gastroenterology, have become a keystone to change the evolution of these conditions and to have an alternate treatment when no clinical response is shown to first line treatments, for which several studies have proven to be effective. Nevertheless, since the implementation of biotherapy on anti-tumour necrosis factor antibodies (anti-TNF), patients receiving such treatment have been reported to experience an increased incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Hence, it is important to perform a proper research protocol prior to the anti-TNF antibody treatment in order to screen the latent tuberculosis, thereby decreasing the risk of reactivation of this condition.

**Key words:** Biologic agents, ant-tumour necrosis factor agents, Tuberculosis.

La terapia biológica, como una nueva alternativa de tratamiento para pacientes con enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y espondiloartropatías seronegativas), ha demostrado resultados favorables en su progresión porque mejora la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, entre sus efectos adversos se han reportado alteraciones hematológicas, inmunológicas,

tumores o infecciones, sobre todo reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*.

Entre los agentes biológicos más estudiados están los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-FNT), como: infliximab, etanercept y adalimumab, del primero es del que se ha reportado mayor incidencia de efectos adversos.<sup>1,2</sup> Por ello se recomienda realizar estudios previos al inicio del tratamiento con este tipo de agentes, como la prueba cutánea de la tuberculina y estudios de gabinete, como la radiografía de tórax en busca de datos que sugieran infección latente. En ciertos casos puede ser necesaria una biopsia de ganglio linfático, biopsia pulmonar o cultivo de expectoración con tinciones especiales.<sup>3</sup> Existen nuevos métodos de estudio, como el QuantiFERON-TB aprobado por la FDA en el año 2001 para el protocolo de estudio de la tuberculosis latente, que mide la liberación de interferón-gamma en respuesta a la inyección de derivado proteico purificado (que es un filtrado de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* esterilizado y concentrado)

\* Residente de Reumatología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. JA Barragán-Garfías. Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, México 06720, DF. Correo electrónico: barragan81@hotmail.com

Recibido: 24 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010

Este artículo debe citarse como: Barragán-Garfías JA. Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis. Med Int Mex 2011;27(1):52-57.

que en ciertos estudios ha demostrado más especificidad que la prueba cutánea de la tuberculina.<sup>4</sup>

Los pacientes con infección latente por tuberculosis, aunque tengan una prueba de la tuberculina negativa, deben recibir tratamiento antituberculoso antes de ser tratados con agentes anti-FNT.<sup>5</sup>

### Epidemiología y características generales

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que se transmite predominantemente por vía aérea; se considera poco contagiosa en comparación con otras enfermedades infecciosas. Existen otras vías de contagio, como la digestiva, inoculación percutánea y transplacentaria.

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2005 se calcularon 8.8 millones nuevos casos de tuberculosis, de los que 7.4 millones se encontraban en Asia y África subsahariana, y causaron la muerte a 1.6 millones de personas. Durante ese año la tasa de incidencia se mantuvo estable o disminuyó a nivel mundial; sin embargo, el número absoluto de nuevos casos continuó en incremento.

Para la infección por la micobacteria se requieren varias características: concentración de agentes emitidos, si es por vía aérea, tamaño del espacio aéreo compartido, ventilación y tiempo de exposición.

Cuando el medicamento ingresa en el cuerpo del paciente, se inicia una respuesta celular mediada por linfocitos Th1, mismos que realizan la liberación de citocinas proinflamatorias, como el FNT, decisivo en el ataque contra las micobacterias porque activa a los monocitos-macrófagos. El FNT tiene otras acciones, como:<sup>5</sup>

- Estimular la formación de colonias de granulocitos.
- Provocar la migración de macrófagos al sitio de infección y promover la producción de óxido nítrico para provocar lisis de agentes infecciosos.
- Activar los procesos inflamatorios y de la coagulación en células endoteliales.
- Promover la producción de interleucina 1 que causa fiebre en el hipotálamo.
- Producir reactantes de fase aguda en el hígado.
- Provocar apoptosis en células tumorales.
- En el músculo es una citocina catabólica que provoca pérdida de masa muscular.

Por ende, el surgimiento de nuevos agentes que inhiben el FNT propicia la reactivación de una probable tuberculosis latente. Además, se ha reportado que el FNT

induce apoptosis de los macrófagos invadidos por las micobacterias.<sup>6</sup>

La formación de granulomas tuberculosos es un indicador de respuesta inmunitaria eficiente que deja quiescente la replicación del agente y limita la progresión. Al parecer, el FNT juega un papel fundamental en la formación de granulomas al controlar el crecimiento bacteriano y limitar su diseminación y daño tisular. Por eso, su inhibición disminuye la migración de neutrófilos, el proceso inflamatorio y el daño celular de una manera importante.<sup>7</sup>

### Terapia biológica antifactor de necrosis tumoral

El infliximab (Remicade) es un anticuerpo monoclonal quimérico, con afinidad por el FNT que forma complejos que captan los macrófagos y monocitos, lisándolos por inmunidad humoral y con ayuda de complemento. La vida media del infliximab es de 10.5 días en artritis reumatoide resistente al tratamiento. Se administra en bolos de 3 a 5 mg/kg basal, a las cuatro semanas y, posteriormente, cada ocho semanas. Debe administrarse con algún otro inmunosupresor, como metotrexato, porque se ha reportado la formación de anticuerpos contra la porción murina del infliximab. Esta alternativa de tratamiento se ha indicado en otras enfermedades, como en espondiloartropatías seronegativas, como la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal; hay publicaciones en la enfermedad de Behcet y sarcoidosis.<sup>8</sup> Los efectos adversos reportados durante la administración de este medicamento son: fiebre, hipotensión arterial, rash, cefalea y manifestaciones gastrointestinales; sin embargo, la administración previa de acetaminofén o antihistamínicos se ha recomendado para disminuir la frecuencia de estos efectos. Otros efectos más importantes relacionados son el aumento en la incidencia de infecciones: 10% en comparación con placebo, de éstas se comenta que 4% fueron infecciones graves. Otros efectos adversos importantes son los procesos desmielinizantes del sistema nervioso central y linfoproliferativos, que aún son controversiales.<sup>9</sup>

El etarnecept (Enbrel) es un anticuerpo dimérico tipo IgG1 con unión en el receptor TNFRp75 en su porción extracelular que evita la unión del mismo FNT inhibiendo su efecto. La vida media del etarnecept es de aproximadamente tres días. Se indica a pacientes con artritis reumatoide, a dosis de 25 mg administrada por vía subcutánea dos veces por semana. Ha demostrado mejor respuesta en combinación con otros inmunosupresores,

como el metotrexate, aunque su efectividad se ha demostrado aún como monoterapia, al evaluarlo con escalas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20,50,70).<sup>10</sup> La combinación con metotrexate ha mostrado mejores resultados con otro tipo de escalas de actividad de la enfermedad, como el DAS28 (*Disease Activity Scale*), cuestionarios como el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) o escalas radiográficas, como el puntaje de Sharp en comparación con la monoterapia con etanercept o metotrexate.<sup>11</sup>

Este agente biológico se ha estudiado en otras enfermedades del tejido conectivo, como la espondilitis anquilosante, en donde se han realizado varios estudios, entre ellos un ensayo clínico controlado que comparó etanercept con un grupo placebo y con un seguimiento durante nueve semanas en las que se observó mejoría de 50% en la escala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), que mide el índice de actividad de la enfermedad frente al 6% de mejoría en el grupo placebo.<sup>12</sup> Otro ensayo clínico multicéntrico, controlado, doble ciego, con seguimiento durante 24 semanas, comparó un grupo placebo y utilizó la escala de medición ASAS (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*)<sup>20</sup> que muestra mejoría de cuatro escalas de 20%, comparó una basal que demostró superioridad en el grupo de etanercept en comparación con el grupo placebo a la vigésima segunda semana y a la vigésima cuarta.<sup>13</sup> Otras enfermedades en las que se ha demostrado eficacia es en la artritis psoriásica, en donde en un ensayo clínico controlado, con seguimiento a 12 semanas y valorado por criterios de respuesta de la artritis psoriásica por medio del índice de gravedad y áreas de lesiones psoriásicas (PASI-75) se observó mejoría en 46.2% de los pacientes tratados con etanercept vs 8.7% en el grupo placebo.<sup>14</sup>

Los efectos adversos más frecuentes con la administración de etanercept son las reacciones en el sitio de la aplicación, incluso en 21% de los pacientes. El índice de infecciones graves con este tratamiento es de 4.2 eventos por cada 100 pacientes al año, muy similar a lo que se ha publicado en otras cohortes de pacientes con artritis reumatoide controlados con terapia no biológica.<sup>15</sup>

Otro tipo de efectos adversos son las enfermedades desmielinizantes,<sup>16</sup> síndromes mieloproliferativos, como los linfomas que reportan un aumento de la frecuencia de tres veces en comparación con la población general;<sup>17</sup> sin embargo, otros estudios demuestran que el aumento de la

frecuencia de este tipo de neoplasias se observa por la misma enfermedad de base y no por el tratamiento biológico, porque en comparación con otros fármacos modificadores de la enfermedad, no se han visto diferencias estadísticamente significativas.<sup>18</sup>

El adalimumab (Humira) es un anticuerpo monoclonal IgG humano contra el FNT y su receptor de membrana celular obtenido por ingeniería genética. En ensayos clínicos ha demostrado baja inmunogenicidad. Se estima que su vida media es de dos semanas y se administra por vía subcutánea cada 14 días.<sup>19</sup> Su efecto se ha probado en pacientes con artritis reumatoide, en ensayos clínicos para demostrar su seguridad, eficacia y tolerancia, principalmente en pacientes con poca respuesta a fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas (FARME). Un ejemplo es el caso de un estudio que se realizó en pacientes con artritis reumatoide resistentes a los fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas, no biológicos, que comparan adalimumab (a dosis de 20, 40 y 80 mg bisemanales) con un grupo placebo. En esos estudios se demostró, por escalas de ACR20, mejoría en 51% a dosis de 20 mg, 57% a dosis de 40 mg y 54% a dosis de 80 mg en comparación con 10% en el grupo placebo. En lo que respecta al ACR50 se observó mejoría en 24% a dosis de 20 mg, 27% a dosis de 40 mg y 17% a dosis de 80 mg comparado con 1% en el grupo placebo. Y con ACR70 a dosis de 20 mg 11% de mejoría, con 40 mg 19% y con 80 mg 9% sin porcentaje de mejoría en el grupo placebo.<sup>20</sup>

También se realizó un ensayo clínico que comparó distintas dosis de adalimumab (20, 40, 80 mg cada dos semanas) en combinación con metotrexate y placebo y metotrexate en pacientes con artritis reumatoide con falla al tratamiento con fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas no biológico, con mediciones a base de ACR 20, 50 y 70. Con la primera se observó 47% a dosis de 20 mg cada dos semanas, 67% a dosis de 40 mg y 65.8% a dosis de 80 mg cada 14 días, con superioridad importante en comparación con el grupo placebo. En cuanto al ACR50 y ACR70 se observó diferencia significativa en comparación con el grupo conformado por placebo más metotrexate.<sup>21</sup>

En cuanto a la indicación de adalimumab en pacientes con espondilitis anquilosante se efectuó un ensayo clínico doble ciego a 24 semanas comparado con grupo placebo y evaluación con ASAS20 y ASAS40, con diferencias significativas en relación con el grupo placebo.

En otro estudio efectuado con pacientes con espondilitis anquilosante tratados con adalimumab a las 52 semanas de seguimiento se observó disminución de los datos de inflamación, con evaluación con resonancia magnética (en la columna lumbar y en articulaciones sacroiliacas) y, además, se observó disminución de la inflamación de las articulaciones periféricas, en comparación con los datos de base.<sup>22</sup>

Los efectos adversos del adalimumab llegan a reportarse incluso en 10%; los más comunes son: dolor y eritema en el sitio de la punción, lumbalgia, rinitis, cefalea, infecciones en las vías respiratorias altas, entre ellas cuadros gripales. Se reporta una tasa de infecciones graves en 5.1 por cada 100 pacientes al año, entre ellos casos de tuberculosis en pacientes que reciben terapia combinada con metotrexate y adalimumab, con una tasa de 1.3/100 pacientes al año; sin embargo, se reporta que cuando el escrutinio previo al inicio del tratamiento con adalimumab es riguroso, la tasa disminuye a 0.3 por cada 100 pacientes al año. Otro efecto adverso importante es el aumento en la incidencia de linfomas, que reporta una tasa de 0.21 por cada 100 pacientes al año. Las enfermedades desmielinizantes son escasamente reportadas, con una incidencia de 0.06% en los pacientes tratados con adalimumab.<sup>23</sup>

#### **Terapia antifactor de necrosis tumoral y tuberculosis**

Con la terapia biológica contra el FNT aumenta el riesgo de reactivación de la enfermedad latente por *Mycobacterium tuberculosis*. En un estudio publicado en el año 2001 por Keane y colaboradores y efectuado en 147,000 pacientes de diversos países tratados con infliximab por padecer: enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet y artritis reumatoide, se observaron 70 casos de tuberculosis. De estos últimos, hubo 17 casos de tuberculosis diseminada y 40 de tuberculosis extrapulmonar. Otros datos interesantes de este estudio es que 78% de los pacientes tuvieron tuberculosis activa durante la administración de las primeras tres infusiones y 98% en las primeras seis infusiones. Además, este tipo de infección tuvo mayor incidencia que las infecciones por otros agentes oportunistas, como la histoplasmosis.<sup>24</sup> Otros estudios, como el de Carmona y colaboradores efectuado en España en pacientes tratados con infliximab observaron un aumento de ocho veces en el riesgo de padecer tuberculosis y 4.5 veces cuando fueron tratados con etanercept en pacientes con artritis reumatoide.<sup>25</sup>

El infliximab prescrito a pacientes con tuberculosis latente tiene un riesgo de reactivación de 22% por cada mes de tratamiento y llega incluso a 75% al año de tratamiento.

En el año 2002 se realizó un estudio con etanercept en 121,000 pacientes y se encontraron 25 casos de tuberculosis activa, de estos más de 50% fue de tipo extrapulmonar, con valores similares al grupo estudiado con infliximab. Al parecer, el diagnóstico de tuberculosis en el grupo de etanercept se encontró más avanzado el tratamiento en comparación con el grupo de infliximab, con una media de 11.5 meses de inicio del tratamiento con estos agentes. Además, con el tratamiento con etanercept aumenta 1.6% por mes el riesgo de reactivación de la infección por tuberculosis latente, mucho menor que con infliximab, aunque en países en donde la prevalencia de tuberculosis es mayor estos porcentajes se elevan.<sup>26</sup> En contraparte, el estudio TEMPO efectuado en pacientes con artritis reumatoide y tratados con etanercept, metotrexate o la combinación de ambas, no se vio diferencia significativa en cuanto a procesos infecciosos entre los grupos y no se reportaron casos de tuberculosis.<sup>27</sup>

Es importante conocer los factores de riesgo de padecer tuberculosis latente, como: país de origen, edad, nivel socioeconómico, viajes a países endémicos, ocupación, estado nutricional, origen étnico y comorbilidades, como por ejemplo los infectados con el VIH, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, neoplasias o en tratamiento crónico con inmunosupresores, como los corticosteroides o tratamientos quimioterapéuticos.<sup>28</sup>

#### **Protocolo de estudio**

El estudio ideal previo al inicio de la terapia biológica es la prueba cutánea con tuberculina para pacientes con alto riesgo de infección latente por tuberculosis en el que se aplican cinco unidades intradérmicas de derivado purificado de proteínas de tuberculina en el brazo del paciente.

En pacientes sin exposición previa se formará una pequeña pápula de 5 mm que desaparecerá en 10 a 15 minutos, con induración de la misma en las siguientes 48 a 72 horas.<sup>29</sup>

Los resultados de la prueba dependen del tamaño de la reacción en la piel y de las circunstancias individuales de cada paciente.

Una reacción de aproximadamente 5 mm de induración en el sitio se considera positiva en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en tratamien-

to inmunosupresor o que estuvieron en contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Las reacciones grandes (mayores o iguales a 10 mm) se consideran positivas en personas con diabetes o insuficiencia renal, al igual que entre los trabajadores de la salud o personas con alto riesgo de contagio. En individuos sin riesgos conocidos de tuberculosis una reacción positiva requiere 15 mm o más de induración en el sitio. Induraciones menores a 5 mm se consideran con bajo grado de verosimilitud para tuberculosis.<sup>30</sup>

Esta prueba puede mostrar resultados falsos positivos, como en el caso de infecciones por micobacterias no tuberculosas y en individuos que recibieron la vacuna de la BCG después del primer año de vida. También hay que tomar en cuenta los resultados falsos negativos, como en inmunodeficiencias, desnutridos, tratados con medicamentos inmunosupresores ó que padezcan coenfermedades como: VIH, nefropatías crónicas o neoplasias.<sup>31</sup> En los pacientes con respuesta inmunitaria disminuida o mayores de 65 años de edad se debe repetir la medición a los 7 a 10 días de la aplicación por el efecto *booster* o de empuje, mismos que disminuye el número de pruebas falsas negativas.

Algunos investigadores consideran la opción de repetir la prueba de PPD dos semanas después de la aplicación, para disminuir los resultados falsos negativos de los casos con tuberculosis latente,<sup>32</sup> otros consideran repetirlo cada 12 semanas durante el tratamiento con terapia biológica.<sup>33</sup>

Los pacientes con prueba PPD positiva, con radiografía de tórax sin signos de tuberculosis activa y cultivo de esputo para micobacterias negativo, deben recibir tratamiento profiláctico para tuberculosis previo al tratamiento con anti-FNT. Los pacientes sin factores de riesgo con prueba de PPD negativa (induración de menos de 5 mm) pueden recibir tratamiento con anti-FNT, sin más estudios o tratamiento.<sup>34</sup>

#### Tratamiento profiláctico de la tuberculosis

La infección por tuberculosis latente se trata con isoniazida a la dosis de 300 mg al día durante nueve meses o con rifampicina a la dosis de 600 mg al día durante cuatro meses. Antes de iniciar estos tratamientos deben realizarse pruebas de función hepática, por el riesgo de hepatotoxicidad, con monitorización de las enzimas hepáticas a lo largo del tiempo en que se reciban los medicamentos.

La duración del tratamiento profiláctico previo al inicio de anti-FNT no está debidamente definido. Hay quienes refieren que debe terminarse el esquema antituberculoso antes de iniciar la terapia biológica, otros autores opinan que en pacientes con actividad grave de las enfermedades del tejido conectivo que requieran tratamiento biológico puede optarse por el antifímico durante uno a dos meses antes de agregar el biológico.<sup>32,35</sup>

## CONCLUSIONES

Los fármacos anti-FNT son una nueva alternativa para tratar varias enfermedades del tejido conectivo que han demostrando disminuir la progresión de: artritis reumatoide, artritis psoriásica y, quizá, espondilitis anquilosante; sin embargo, es necesario realizar un adecuado protocolo de estudio en busca de infecciones latentes, como la tuberculosis, para iniciar el tratamiento profiláctico oportuno previo al inicio de la terapia biológica.

Si bien existe un gran campo de estudio de la terapia biológica en la reumatología, debe tenerse en cuenta la incidencia y prevalencia de la tuberculosis latente y activa, sobre todo en países en vías de desarrollo.

## REFERENCIAS

1. Adalimumab/infliximab: Tuberculosis flare: 5 case reports. *Reactions Weekly* 2005;5:1192.
2. Adalimumab: Disseminated miliary tuberculosis in an elderly patient: case report. *Reactions Weekly* 2007;5:1135.
3. Gardam M, Keystone E, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
4. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, et al. Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. *Chest* 2008;133:1196-1202.
5. Beretich G, Carter P, Havell E, et al. Roles for tumor necrosis factor and gamma interferon in resistance to enteric listeriosis. *Infect Immun* 1998;66:2368-2373.
6. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
7. Manadan AM, Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Sequeira W, Block JA. Tuberculosis and etanercept. *Proceedings of American College of Rheumatology Conference*; October 2002; abstr 356.
8. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic implications. *Gastroenterology* 2000;119:1148-1157.
9. Velestini G, Lannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, et al. Biological and clinical effects of anti-TNF alpha treatment. *Autoimmun Rev* 2007;(1):35-41.



10. Klaresfog L, Van der Heijde D, Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
11. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-1074.
12. Bandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-1675.
13. Davos JC, Van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human TNF receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3230-3236.
14. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis a randomized trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
15. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established Rheumatoid Arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33:854-861.
16. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-TNF alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*.2003;44:2862-2869.
17. Enbrel (etanercept) prescribing information. Thousand Oaks (CA): Immunex Corporation, 2005.
18. Callegan P, Dabbous O, Keenan G, et al. A review of reports of lymphoma occurring in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 1:165.
19. Saketkoo L, Espinoza L. Impact of biologic agents on infectious disease. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:931-961.
20. Van de Putte L, Rau R, Breedveld F, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-TNF alpha monoclonal antibody adalimumab in DMAD refractory patients with rheumatoid arthritis: A 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-1177.
21. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, et al. Adalimumab: a human fully anti-TNF alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
22. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two week open label trial. *Arthritis Rheum* 2006;4:678-681.
23. Van der Heijde D, Kiviz A, Schiff M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-2146.
24. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999;162:3504-3511.
25. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-1439.
26. Wallis RS. Infectious complications of TNF antagonists. Presented at the IDSA 44<sup>th</sup> Annual Meeting. Toronto, Canada, November 2006.
27. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2006;54:1063-1074.
28. Roach RR, Bean AGD, Demangel C, France MP, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
29. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001;69:1847-1855.
30. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity* 1995;2:561-572.
31. Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, Remold HG. Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha. *J Immunol* 1998;161:2636-2641.
32. Gardam M, Keystone E, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *The Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
33. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003;168:1153-1156.