

PRESENTACIÓN DE CASO

Artritis reumatoide tratada con inhibidores del factor de necrosis tumoral α (Anti-TNF- α) y tuberculosis pulmonar

Carlo Vinicio Caballero Uribe¹, Liliana Pinzón Cervantes²

Resumen

Presentación de una paciente con artritis reumatoide severa en tratamiento con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Anti-TNF), quien presenta además un cuadro de tuberculosis pulmonar.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, que afecta en un inicio la membrana sinovial, pero que si no es tratada oportunamente lleva a daño estructural irreversible del sistema músculo-esquelético y eventualmente de otros sistemas orgánicos. Dentro de los criterios de la American College of Rheumatology se incluyen la Rigidez Matutina, Artritis de 3 o más articulaciones, Artritis simétrica, Nódulos reumáticos, Factor Reumatoideo y hallazgos radiográficos. Dentro de la patogenia de esta enfermedad, el Factor de Necrosis Tumoral es una citocina que juega un papel importante, una producción elevada de TNF- α se ha encontrado en la sinovial de estos pacientes, y por su capacidad de inducir la producción de otras citocinas, como IL-6, IL-17, GM-CSF, M-CSF, e incluso IL-1 y TNF- α (función autócrina), parecería que el TNF- α ejerce una acción "jerárquica" dentro de la llamada red de citocinas y una inhibición de su acción da como resultado un beneficio terapéutico en los pacientes con AR. Sin embargo, es conocido que la infección concurrente más frecuentemente informada con el uso de agentes biológicos (Anti-TNF) es la TB, y la incidencia de ésta se ha incrementado desde el advenimiento de la terapia biológica. Por tanto, la descripción de este caso no corresponde a un hecho médico aislado, sino a una problemática actual y real. Este es el primer caso que se reporta en la Costa Caribe.

Palabras claves: Artritis reumatoide, tratamiento tuberculosis, Anti-TNF.

Fecha de recepción: 28 de marzo de 2006
Fecha de aceptación: 25 de abril de 2006

¹M.D. Internista – Reumatólogo. Unidad de Reumatología. Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia). carvica@gmail.com

Dirección: Hospital Universidad del Norte, Calle 30 Av. al aeropuerto, Barranquilla (Colombia).

²Estudiante VII semestre de Medicina Interna, Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia).

Abstract

This paper shows a patient with severe rheumatoid arthritis in treatment with Anti Tumoral Necrosis Factor (Anti TNF therapy), who also present pulmonary tuberculosis.

The rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease of the articulations that at first affects the synovial membrane, but if it is not treated appropriately it degenerates into irreversible structural damage of the muscle-skeletal system and possibly of other organic systems. The classification criteria of the American College of Rheumatology includes the Morning Stiffness, Arthritis of 3 or more joints, symmetrical Arthritis, rheumatic Nodules, Rheumatoid Factor and Radiographic findings. Inside the pathology of this illness the factor of necrosis tumoral is a cytokine that plays an important role, a high production of TNF has been found in the synovial of these patients, and for its capacity to induce the production of other citocinas, as IL-6, IL-17, GM-CSF, M-CSF, and even IL-1 and TNF - (autocrine function), it would seem that the TNF it exercises an action "hierarchical" inside the call citocynes net and an inhibition of its action gives, as a result, a therapeutic benefit in the patients with RA. However it is well-known that the concurrent but frequently informed infection with the use of biological agents is the TB, and the incidence of this it has been increased from the coming of the biological therapy. Therefore the description of this case doesn't correspond to an isolated medical fact, but to a current and real problem. This is the first case in the Caribbean Coast.

Key words: Reumatoide arthritis, tuberculosis treatment, Anti-TNF.

La seguridad a largo plazo de los agentes terapéuticos que neutralizan el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) es incierta. Hay evidencia reciente, basada en reportes espontáneos, que muestra una asociación entre la utilización de estos agentes y la presencia en algún momento de la enfermedad de una tuberculosis (TB) activa. La TB afecta a más de 8 millones de personas y causa 2 millones de muerte cada año a nivel mundial (1).

Gerson S *et al.* (2) analizaron los informes de TB reportados después de recibir terapia con infliximab que se recibieron a fecha 29 de mayo de 2001. A través del sistema Medwatch que utiliza la FDA para notificación de casos se reportaron 70 casos de TB después del tratamiento con infliximab. La mediana de aparición de los casos fue de 12 semanas. En 48 pacientes la TB apareció en las primeras tres infusiones. Cuarenta de los pacientes tuvieron la enfermedad extrapulmonar. De estos informes, 64 eran de países con una incidencia baja de TB y la frecuencia informada de asociación con TB era mucho más alta que la frecuencia de otras infecciones oportunistas asociadas con esta droga. Además, estas tasas de reporte fueron mayores que las que previamente se tenían disponibles.

Recientemente, Wolfe *et al.* (3), también en la población de Estados Unidos, demostraron que la tasa de TB de por vida era de 696 por 100.000 pacientes. Al realizar el seguimiento prospectivo de una cohorte con AR encontraron en la observación de 16.173 pacientes/ años de exposición una tasa de TB de 6.2 por 100.000 en pacientes. En cambio, la tasa de incidencia en pacientes tratados con infliximab era mucho mayor (52.2 por 100.000 pacientes en exposición), y 3 de los 4 casos informados ocurrieron en pacientes con una historia de exposición de TB.

Sin embargo, cuando queremos analizar el comportamiento en Latinoamérica no es posible extrapolar las tasas de TB en la población de Estados Unidos, ya que éstas pueden variar según la clase social, educación, país de nacimiento, sexo y comorbilidad.

España tiene tasas de TB en la población general más cercanas a las reportadas en países latinoamericanos (4). De hecho, Gómez Reino *et al.* (5) analizaron la base de datos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y encontraron 71 centros que participan enviando datos de pacientes en tratamiento con biológicos a la SER. Reportaron 1.578 tratamientos con infliximab (86%) o etanercept (14%) dados a 1.540 pacientes. Encontraron una incidencia estimada de TB asociada con la utilización de infliximab de 1.893 por 100.000 en el año 2000 y 1.113 por 100.000 en el 2001.

Las tasas reportadas para Estados Unidos y países como España son preocupantes, ya que en la mayoría de los países latinoamericanos, la incidencia estimada de TB varía de 50 a 300 por 100.000 hab. / año. Esta incidencia es un problema de salud muy importante, dado que el 98% de las muertes asociadas a TB ocurren en países en desarrollo. La incidencia informada de TB en Colombia en el 2002 era de 26.2 por 100.000 habitantes, pero puede variar según las regiones, y hay subregistro. El porcentaje de pacientes con baciloscopias positivas fue de 17.8 y la mortalidad en personas por encima de los 65 años fue de 15 a 18 muertos (6).

Hay falta de información en países latinoamericanos acerca de casos de TB en pacientes tratados con la terapia de Anti-TNF. En Colombia se han aprobado desde el 2001 varias terapias de Anti-TNF, como infliximab, etanercept, y más recientemente adalimumab. Hasta el 2004 se había tratado a más de 815 pacientes con infliximab (515) o etanercept (300); actualmente hay más de 1.000 pacientes en estas terapias, incluyendo con adalimumab (250 pacientes). El grupo de la Universidad Nacional de Colombia (7) reportó un caso en la región andina.

El objetivo de este trabajo es reportar el caso de la primera paciente del Caribe colombiano que presenta TB asociada a agentes Anti-TNF y que llamativamente había recibido dos biológicos, inicialmente adalimumab y posteriormente etanercept.

CASO CLÍNICO

EC, paciente femenina de 33 años de edad, conocida en el Hospital Universidad del Norte con un diagnóstico de artritis reumatoide severa hace 6 años aproximadamente, con respuesta insuficiente al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD), iniciadas en el 2003, entre las cuales se incluyen: metrotexate (MTX) hasta 17.5 mg / día, cloroquina 150 mg / día, leflunomida 20 mg / día (LEF) y combinaciones de MTX y LEF, sin adecuada respuesta. En el 2005 se decide iniciar tratamiento con terapia Anti-TNF (adalimumab 40 mg SC cada 2 semanas). Después de 4 meses se decide suspender adalimumab por ineficacia, y se cambia el tratamiento por etanercept (25 mg dos veces por semana SC), asociado a MTX inyectable (15 mg / sem), con el cual la paciente tiene mejoría, que se ve reflejada en el comportamiento del número de articulaciones dolorosas e inflamadas y los valores del HAQ (ver figuras 1 y 2).

El 21 de octubre del 2005, la paciente consulta al servicio de Medicina Interna por fiebre y tos. En la enfermedad actual, la paciente refiere cuadro de 1 mes de evolución, caracterizado por presentar tos seca, en ocasiones productiva, con expectoración mucohialina, en ocasiones hemoptoica, acompañada de dolor torácico, fiebre intermitente, sudoración nocturna, pérdida de peso y anorexia. Al examen físico se encuentra paciente en regular estado general, asténica, afebril, sin signos de dificultad respiratoria. Se halla al examen físico de ingreso en tórax y pulmones: Hipoventilación en ápex izquierdo con estertores crepitantes a nivel de campo pulmonar izquierdo. El hemograma de ingreso muestra: Hb, 11.7 g/dl, Hct, 35.5 %, MCV 85fl, MCH, 30 pg, WBC, $9.08 \cdot 10^9/l$.

Al inicio de la terapia Anti-TNF tuvo PPD negativo y Rx de tórax normal. También omitió en ese momento mencionar antecedentes de contacto. Sin embargo, cuando se reinterrogó durante la hospitalización aceptó antecedente de contacto familiar con hermana con TB.

La radiografía de tórax posteroanterior y lateral muestra infiltrado alveolar con imagen de cavitación en su interior a nivel del segmento anterior de lóbulo superior izquierdo. No evidenciándose tales cambios, anteriormente al tratamiento, en la radiografía de control. Se realiza coloración para ácido alcohol resistente (Zielh-Nielsen), y se obtuvo resultado positivo para BAAR + y moderado PMN. Se observan estructuras micóticas. Se hace una impresión diagnóstica de tuberculosis pulmonar activa.

Se inicia tratamiento acortado supervisado de: isoniacida 300mg/día, rifampicina 600 mg/día, pirazinamida 1.5 gr/día y estreptomycin 500 mg/día.

Los medicamentos inmunosupresores fueron suspendidos por riesgo de toxicidad hepática, hematológica y compromiso inmunológico. En posterior consulta reumatológica se decide continuar con metrotexato inyectable, meloxicam, deflazacort y el respectivo tratamiento anti-TB.

Seis semanas después la paciente se encuentra asintomática respiratoria y con radiografía de tórax de control normal. Sin embargo, su enfermedad reumática continúa muy activa (ver figuras 1 y 2). Su estado general se encontraba regular y presentaba mucha intolerancia a cualquier tipo de medicamentos, con una gastritis asociada al tratamiento con TB. En la actualidad ha completado tratamiento por 6 meses para la TB. Se decidió adicionar sales de oro, y está siendo manejada con aurothiomalato 50 mg IM semanales, MTX 15 mg/sem IM, meloxicam, deflazacort 30 mg día. En la última consulta, aunque refirió algo de mejoría de su estado global (EVA: escala visual análoga = 40 mm/100) y de dolor (EVA 40/100), presentó después de 3 meses de tratamiento, 15 articulaciones inflamadas y 13 articulaciones dolorosas. Se ha planteado reiniciar el tratamiento con etanercept o cambiar a rituximab.

DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica de causa desconocida. Aunque existe una amplia gama de manifestaciones diseminadas

en esta enfermedad, la alteración característica de la AR es una sinovitis inflamatoria persistente que por lo común afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica.

Las manifestaciones generales de la AR se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial, entre las que se encuentran IL-1, TNF e IL-6. Es probable que estas moléculas se relacionen con muchas de las manifestaciones de la AR activa, como el malestar general, la fatiga y el aumento de los reactantes de la fase aguda (8). La importancia del TNF en la aparición de estas manifestaciones queda subrayada por el rápido alivio de los síntomas tras la administración de un anticuerpo monoclonal frente al TNF o de un complejo Ig-TNF soluble a los pacientes con AR. Además, los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial, que entran en la circulación, probablemente originan otras manifestaciones de la enfermedad, como la vasculitis generalizada. El factor de necrosis tumoral como una citocina que juega un papel importante, se evidencia que una producción elevada de TNF- α se ha encontrado en la sinovial de estos pacientes, y por su capacidad de inducir la producción de otras citocinas, como IL-6, IL-17, GM-CSF, M-CSF, e incluso IL-1 y TNF- α (función autócrina), parecería que el TNF- α ejerce una acción "jerárquica" dentro de la llamada red de citocinas, y una inhibición de su acción da como resultado un beneficio terapéutico en los pacientes con AR (9,10). Sin embargo, esta terapia induce una situación de deficiencia inmunológica, puesto que la respuesta efectiva del huésped frente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) involucra la diferenciación de las células Th1 específicas y el consiguiente desarrollo del granuloma, en el cual se encuentran las células epitelioides (macrófagos activados), cuya misión es restringir el crecimiento del MTB. Se ha demostrado que el TNF- α aumenta la fagocitosis de los macrófagos contra el MTB, sobre todo a través del IFN gamma, además de inducir la apoptosis de las células que fagocitan al microorganismo y facilita la secreción de quimioquinas como la quimioquina CC motif ligand 2 (CCL-2), CCL3 y CCL5 y moléculas de adhesión endotelial como la CD54, las cuales son importantes para la monoatracción en el lugar de la formación del granuloma (11,12,13).

Con respecto a la asociación entre TB y diferentes Anti-TNF, los reportes iniciales han sido con infliximab (1,2), sin embargo también se han reportado casos con adalimumab y etanercept.

El infliximab y el adalimumab fijan el complemento, y por lo tanto pueden lisar las células que expresan el TNF en su superficie, lo cual podría explicar algunas diferencias en resultados clínicos observados. Estas diferencias también podrían explicar por qué hay pacientes que responden a un biológico después de haber fallado con otro biológico (14,15,16). En el caso de nuestra paciente hubo necesidad de cambiar el adalimumab inicialmente por pobre respuesta, a pesar de que la mayoría de los pacientes incluidos en ese estudio respondieron satisfactoriamente (17), y cambiar al etanercept, con lo cual se obtuvo una mejoría clínica significativa frente al comportamiento que previamente había presentado la paciente (ver gráficas 1 y 2).

Se ha considerado la biocinética del etanercept, el cual se une al TNF alfa soluble (con una afinidad cuatro veces menor que infliximab por la TNF alfa de membrana) y además a la linfotoxina (LT) α 2, cosa que no hace infliximab. El hecho de que in-

infiximab no se une a LT α 2, la deja libre para cruzar la membrana y puede resultar en la apoptosis del monocito a través de un mecanismo caspasa dependiente. La gran afinidad de infiximab por el FNT de membrana puede activar el complemento con la lisis respectiva, es decir, infiximab induciría monocitopenia, con lo que el granuloma sería deficiente. La lisis de las células infectadas con MTB llevaría a la presentación de formas diseminadas y extrapulmonares. Este efecto no lo tendría el etanercept, ya que se une a linfotóxina alfa 2. En este sentido, etanercept tendría la peculiaridad de “bajar” la acción de la dupla TNF/LT alfa 2 más efectivamente en los lugares donde esté sobreexpresado (18).

También el etanercept tiene un tiempo de vida media más corta que infiximab, de alrededor de 3,5 días, en comparación con el infiximab, que es de nueve días, y 10 a 20 del adalimumab, lo cual hace que la droga además tenga menor efecto en la neutralización sostenida del FNT con relación a infiximab, lo cual podría ser una ventaja (19).

Sin embargo, esta paciente presentó la TB utilizando el etanercept 7 meses posteriores al inicio del tratamiento, como se ha descrito, lo cual confirma que las precauciones deben ser tomadas con todos los agentes biológicos. Debido a que en relación con el adalimumab la disponibilidad de datos viene sólo de estudios clínicos y fue el último en introducirse al mercado, no se pueden hacer comparaciones justas de prevalencia de TB con los otros agentes biológicos (tabla 1).

Actualmente existen algunas guías y algoritmos de manejo para pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral que han tratado de responder los interrogantes que han surgido al respecto (20) en pacientes que adquieren infección por *Mycobacterium tuberculosis* (figura 3). Sin embargo, no se puede considerar que haya criterios unificados y se hace necesario el manejo individualizado del paciente, usualmente multidisciplinario, incluyendo al neumólogo y al infectólogo, debido a que la clínica y la respuesta a los tratamientos suele ser variable, así como un algoritmo propio, teniendo en cuenta la diferencia en la frecuencia y la forma de presentación de la tuberculosis en nuestro país (21). Igualmente hay ciertas consideraciones especiales en países de alta prevalencia como el nuestro, donde puede haber hiporreactividad al PPD y las pruebas técnicamente adecuadas pueden no estar disponibles (22, 23).

Dentro del manejo de toda patología, lo que inicialmente debe realizar el profesional de la salud es una adecuada anamnesis, que siempre orienta hacia el correcto diagnóstico. Es llamativo que en los casos que se reportaron inicialmente a muchos pacientes no se les había realizado estudio de PPD o una RX de tórax, y cuando se incluyó este tamizaje de una forma rutinaria disminuyeron sensiblemente los casos reportados (4). En el caso de nuestra paciente, durante el protocolo inicial se había realizado su historia clínica completa, RX, la cual fue normal, y PPD, el cual fue negativo. No se le solicitaron estos estudios al inicio de la segunda terapia con biológica con etanercept, lo cual probablemente debería hacerse, y en reinterventoría se confirmó un Combe positivo que ejemplifica la importancia de estar absolutamente seguros de la historia de contacto epidemiológico en nuestros pacientes antes de iniciar la terapia Anti TNF. Deben considerarse pacientes de alto riesgo aquellos con

diagnóstico de TB que no hayan completado el tratamiento Anti-TB, aquellos con una prueba de tuberculina reactiva de más de 5 mm (sin antecedente de vacunación con BCG o TB activa en los años previos), una radiografía de tórax anormal, y una prueba de tuberculina positiva de 10 mm o más con resultados negativos previas (26). El manejo de estos pacientes debe hacerse de acuerdo con las normas establecidas en cada país (21, 22,23), usualmente con terapia tetraconjugada, como en el caso de la paciente. El biológico puede reiniciarse una vez se vuelvan negativos los marcadores de TB activa tan pronto como al mes o los dos meses, aunque no hay datos claros al respecto. En el caso de esta paciente, por su compromiso general decidimos esperar el tratamiento completo en conjunto con el servicio de neumología y utilizar otros DMARDS, como sales de oro, que la evolución muestra que aunque han sido algo de ayuda, aún la paciente se encuentra muy activa. La opción sería reintroducir el etanercept, aunque la respuesta previa al tratamiento no se puede considerar satisfactoria de acuerdo a los criterios de respuesta EULAR (24) o cambiar a otro tipo de agente como el rituximab. El rituximab es un anticuerpo Anti CD20 que actúa básicamente sobre las células B, está aprobado para su uso en pacientes con AR refractaria y en la experiencia reportada en su utilización en otras patologías, como linfomas, no se ha establecido esta asociación (25).

Como es de notar, el manejo y la respuesta al tratamiento es diferente y condicionada a las situaciones individuales de cada paciente en particular. La mayoría de los casos de TB asociados a inhibidores del FNT se presentan tempranamente luego del inicio de esta terapia. Esto sugiere que la mayoría de casos representan reactivación de una infección tuberculosa latente. Las decisiones en relación con la duración de quimioprofilaxis, reinicio de medicamento biológico, la pertinencia de la vacunación antes de la de iniciar una terapia biológica o incluso un PPD negativo que no excluye la infección, deben hacerse en conjunto con los servicios con experiencia en manejo de la TB de cada país (26).

En conclusión, este es el primer caso reportado de TB pulmonar asociado a terapia biológica en el Caribe colombiano. Es importante el escrutinio para detectar LTBI (tuberculosis latente) en todos aquellos pacientes con AR que en algún momento de su evolución podrían recibir anti-FNT. Es también importante mantener un alto índice de sospecha de enfermedad tuberculosa durante todo el curso del tratamiento inmunosupresor, puesto que la presentación clínica de TB en el contexto del uso de inhibidores de FNT es usualmente atípica, con más del 50% de casos en forma extrapulmonar.

ANEXOS

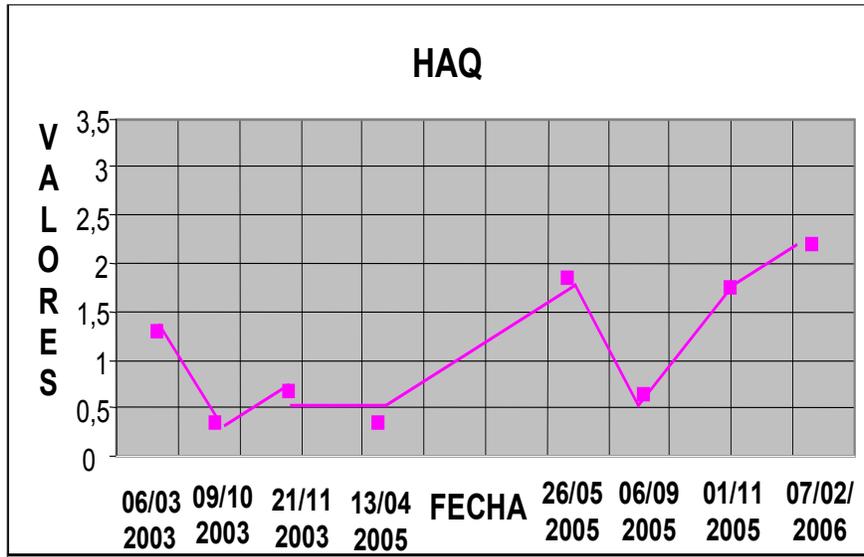


Figura 1. HAQ

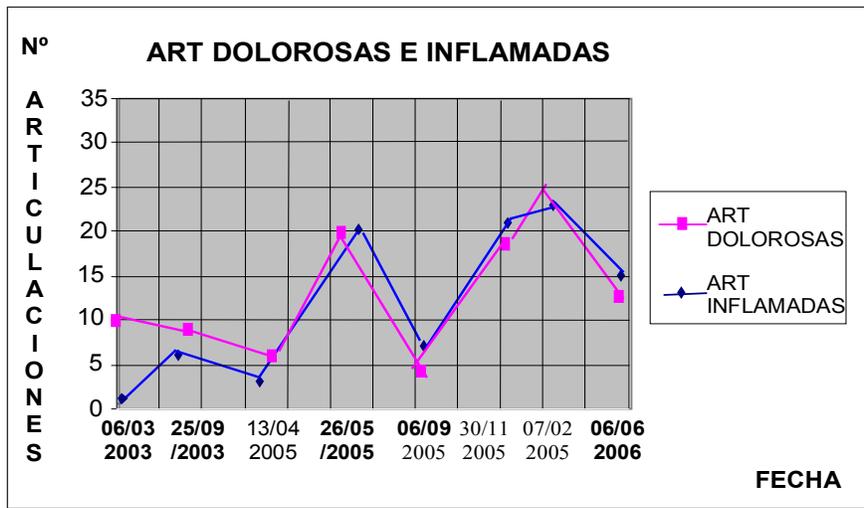


Figura 2. Número de articulaciones dolorosas e inflamadas

Tabla 1
Enfermedad tuberculosa en pacientes con AR tratados con antagonistas del FNT- α (hasta 2002)

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab*
N° de pacientes tratados	150.000	200.000	2.500
Exposición pacientes-año	230.000	230.000	4.900
Casos de TB	38	172	13
Tiempo entre inicio medicación y TB	1 a 22 meses (promedio 11.2 meses)	75% a 6 semanas 97% a 7 meses	3 a 8 meses
Compromiso extrapulmonar	50%	45%	40%

* Los datos sobre adalimumab son de estudios clínicos.

Kavanaugh A, Cush J. Hotline 2003. www.rheumatology.org/publications/hotline/0803chf.asp

Tomado de Acevedo E, Ponce O, Gamboa A. La tuberculosis como enfermedad emergente asociada al tratamiento de la AR. Carlo Vinicio Caballero (Ed.). *Retos para el diagnóstico y tratamiento de la AR*. Ediciones Uninorte, 2006.

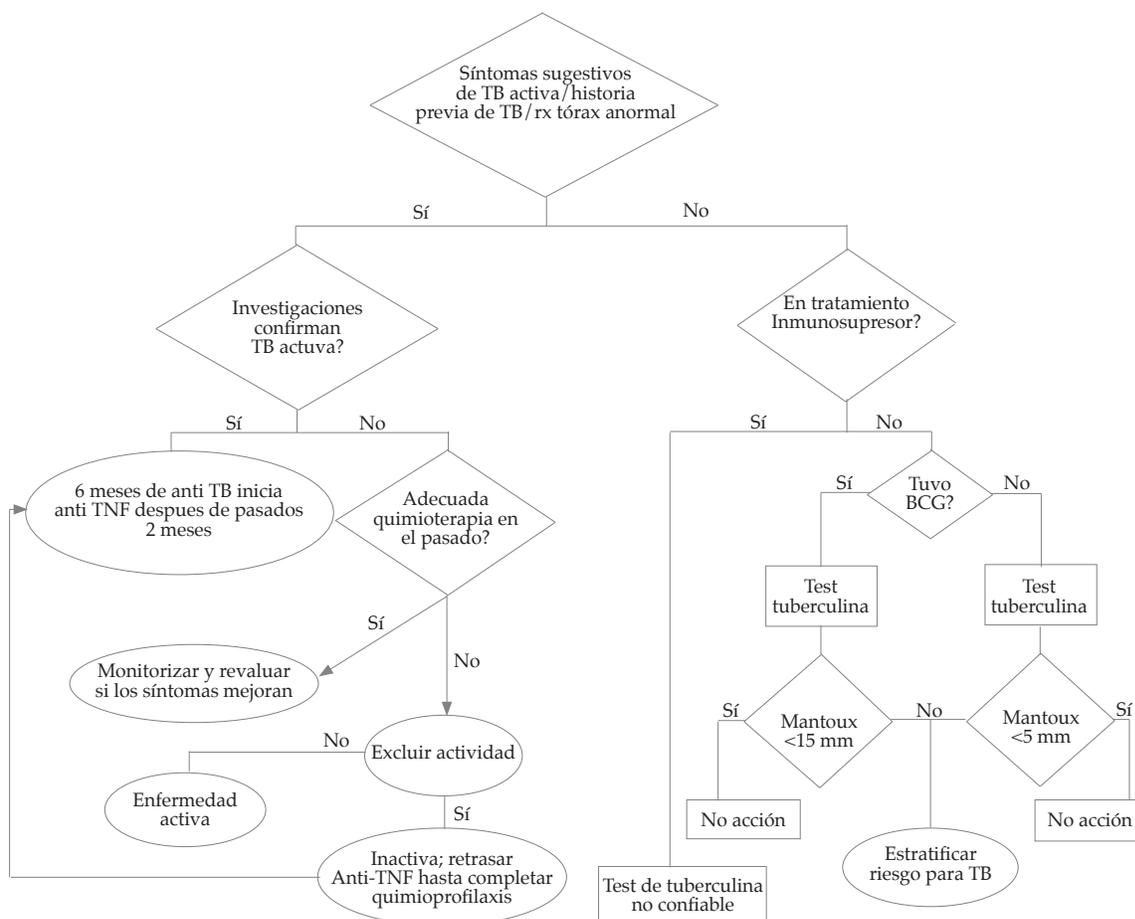


Figura 3. Algoritmo para el manejo de TB en pacientes con tratamiento Anti-TNF. (Tomado de referencia 20).

Financiación

Este estudio se financió con apoyo de la Universidad del Norte.

Intereses de conflicto

Ninguno.

Referencias

1. Keane J, Wise RP, Mirable-levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun. Tuberculosis associated with Infliximab tumor necrosis factor alpha neutralizing agent MM. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11; 345(15): 1098-104.
2. Keane J, Gershon S, Braun M. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002;346:623-626
3. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-379.
4. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(7): 1436-9.
5. Gomez-Reino J, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BLOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: multicenter active surveillance. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2122-7.
6. Felipe Díaz O, Ruiz O, Valle R. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y el riesgo de infección por Tuberculosis. *Rev Colomb de Reumatol* 2004; 11(4): 306-16.
7. Martínez JB, Medina Y, Parga R, Restrepo JF, Iglesias A, Rondón F. Reactivación de tuberculosis pulmonar con el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en artritis reumatoide. A propósito de un caso. *Rev Colomb de Reumatol* 2005;12 (1) : 54-61.
8. Gardam M, Keystone E, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh D. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
9. Saunders BM, Cooper AM. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol Cell Biol* 2000;78:334-341.
10. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MO, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
11. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:185-202.
12. Bieber J, Kavanaugh A. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin N Am* 2004;30:257-270.
13. Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defense against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl II):ii 37-ii42.
14. Mpofo S, Fatima F and Moots RJ. Anti-TNF-therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology* 2004; 44: 271-273.
15. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, Van Vollenhoven RF. Adalimumab restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or Etanercept (Enbrel): Data from the STURE registry. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 1): 260.
16. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept and Infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 2):ii13-ii16.
17. Londoño J, Molina J, Guzmán R, Caballero CV, Chalem M, Janiot MJ, Diaz M, Torrenegra A, Otero W, Valle R. Efficacy and safety of 40 mg adalimumab twice per month in colombians patients with rheumatoid arthritis (ra) with failure of conventional treatment.

- an open study in a group of unselected patients "real life study". Presented at: EULAR 2004; Berlín, Germany; June 9-12, 2004. Abstract SAT0206.
18. Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121:1145-57.
 19. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-9.
 20. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S *et al.* BTS recommendations for assessing risk and for managing mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start Anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005; 60:800-805.
 21. Díaz M. Artritis reumatoide y riesgo de infección por M. tuberculosis en la era del tratamiento bloqueador del factor de necrosis tumoral. *Rev Colomb de Reumatol* 2004; 11(4): 265-7.
 22. Acevedo-Vásquez E, Gamboa R, Gutiérrez C, Ponce de León D, Sánchez A, Alfaro J, Cucho M, Pastor C, Perich R, Sanchez C. Tuberculosis Risk in patients with rheumatoid arthritis in an underdeveloped country with high tuberculosis prevalence. *Arthritis Rheum* 2004;50:S194.
 23. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, Pastor C, Harrison J, Sánchez-Schwartz C. 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: 1360-1361.
 24. Van Gestel AM, Preevo ML, Van Hoft MA, Van Rijwik MH, van de Putte LB, van Riel P. Development and validation of Eular Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
 25. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J *et al.* Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2572-81.
 26. PANLAR and GLADAR. First Latinoamerican Position paper on the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: ii7-ii22.