

Tuberculosis asociada con el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa



Carmen García-Donoso
Servicio de Dermatología.
Hospital de Fuenlabrada.
Madrid.



Alberto Romero Maté
Servicio de Dermatología.
Hospital de Fuenlabrada.
Madrid.



Jesús Borbujo Martínez
Servicio de Dermatología.
Hospital de Fuenlabrada.
Madrid.

INTRODUCCIÓN

La implicación de fenómenos inmunológicos en la patogenia de enfermedades como la psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y espondilitis anquilopoyética han llevado a la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento durante los últimos años. El resultado ha sido el nacimiento de las terapias biológicas, fármacos que tienen como mecanismo de acción modificar la actividad de los linfocitos T y de las citocinas responsables de la actividad inflamatoria en estas enfermedades. Los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) han revolucionado el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias, porque la reducción de los niveles de TNF- α disminuye los síntomas y la progresión de la enfermedad.

Uno de los riesgos asociados al uso de estos fármacos es un aumento del número de infecciones como tuberculosis, micosis endémicas o infecciones de bacterias intracelulares.

CONTROLES PREVIOS AL INICIO DE TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DEL TNF- α

La exclusión de tuberculosis debe hacerse siempre previamente a la institución de tratamiento con antiTNF- α .

Se han propuesto diferentes recomendaciones para identificar a los pacientes con infección latente tuberculosa o tuberculosis activa (fig. 1). Para ello se efectúa:

1. La prueba cutánea con el derivado de proteína purificada (PPD).
2. Una radiografía de tórax¹.

Resultado positivo en la PPD (siempre hay que tener en cuenta las características de la población susceptible de recibir tratamiento):

- Induración ≥ 5 mm².
- Descartar una TB activa mediante: historia clínica, exploración física y radiografía de tórax.

Existen guías que varían respecto a cuándo se debe considerar el PPD positivo³.

Resultado negativo en la PPD:

- Se repetirá transcurrida una semana (*booster*), y es la lectura de esta segunda prueba la que se considerará el resultado válido. Esta prueba en dos pasos es particularmente útil entre: *a*) aquellos a los que no se les haya hecho un test cutáneo recientemente, *b*) pacientes mayores-ancianos (≥ 65 años), o *c*) pacientes con tratamiento inmunosupresor⁴.

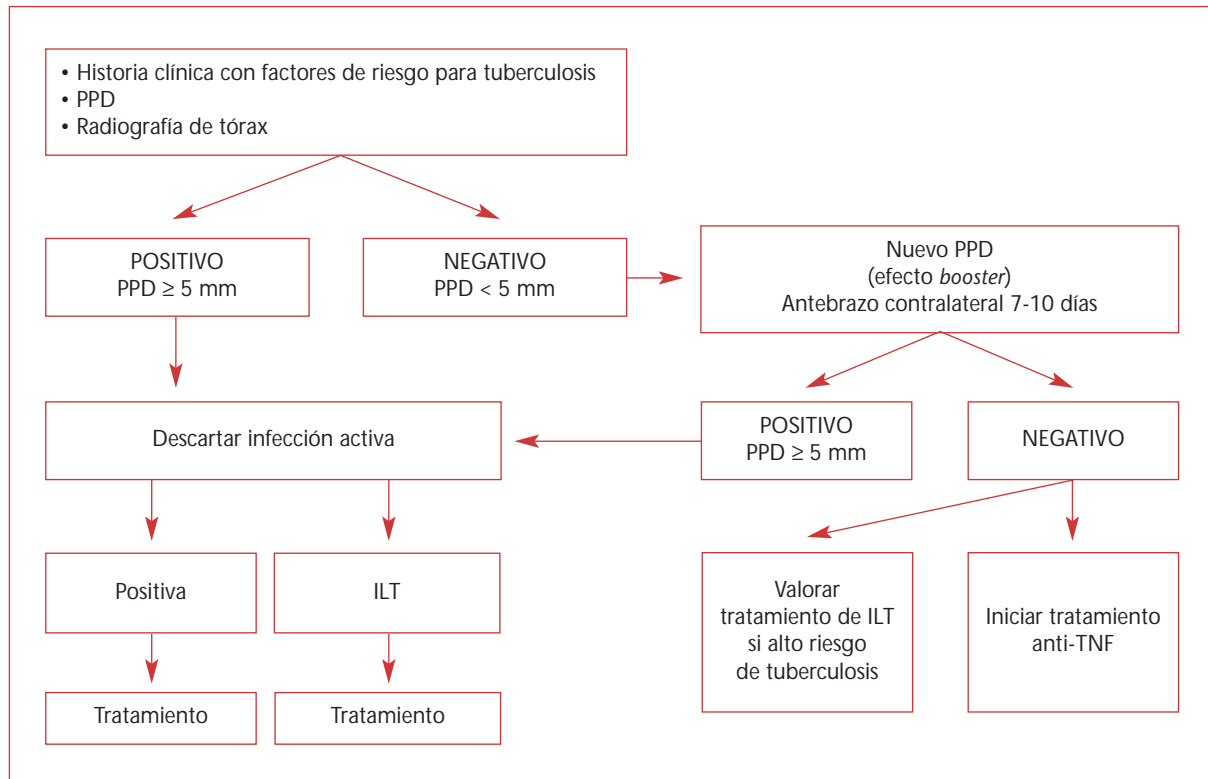


Figura 1. Cribado de tuberculosis en pacientes que van a tomar un anti-TNF- α .

ILT: infección latente tuberculosa; PPD: derivado de proteína purificada.

- La posibilidad de un resultado falso-negativo con la PPD debe tenerse en cuenta. Los test de anergia no están indicados en estos casos.
- En algunas enfermedades en las que se prescriben fármacos biológicos se ha demostrado una respuesta atenuada a la prueba con PPD, como ocurre con la artritis reumatoide⁵ y con la enfermedad de Crohn⁶.

Otra limitación que tiene el PPD y que puede ocurrir en cualquier caso es la posibilidad de una nueva infección frente a la reactivación de una enfermedad latente. La proporción de casos de tuberculosis debidos a reactivación frente a las nuevas infecciones es desconocida, pero la aparición de éstos, poco tiempo después del inicio del tratamiento con infliximab, sugiere la reactivación de una infección latente.

Tratamiento de infección latente tuberculosa y tuberculosis activa

La decisión de iniciar tratamiento para una tuberculosis latente debe llevarse a cabo de forma conjunta con un especialista en enfermedades infecciosas.

Se recomienda que pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones reciban tratamiento durante 9 meses con isoniazida (Inz):

- Mantoux positivo ≥ 5 mm en la primera o segunda prueba (*booster*).
- Mantoux positivo y una historia de tratamiento parcial (< 6 meses).
- Mantoux positivo y que hayan completado un ciclo de 6 meses siguiendo pautas previas.
- Mantoux negativo < 5 mm en ambas pruebas, y placa de tórax con lesiones indicativas de infección tuberculosa

- Mantoux negativo < 5 mm en ambas pruebas, placa de tórax normal, pero el paciente refiere contacto estrecho con un paciente diagnosticado de tuberculosis activa.
- Mantoux negativo pero alto riesgo de infección tuberculosa (adictos a drogas por vía parenteral, inmigrantes, pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplantados, con diabetes mellitus, insuficiencia renal o silicosis).
- Radiografía de tórax que muestre cambios residuales de una tuberculosis previa.

La profilaxis con isoniazida se administrará durante 9 meses y no se iniciará el tratamiento hasta que el paciente haya recibido un mes de quimioprofilaxis. En algunos artículos se recomienda el uso de más de un fármaco para el tratamiento de la infección latente⁷, pero las guías de Estados Unidos recomiendan el uso de un solo fármaco. Siempre hay que tener en cuenta el riesgo de hepatotoxicidad y los efectos adversos derivados de los fármacos antituberculosos y la patología basal del paciente.

Las guías de la Sociedad Española de Reumatología (SER) afirman que no se debe iniciar el tratamiento con antagonistas del TNF hasta transcurrido un mes de iniciar el tratamiento de la infección latente tuberculosa. Algunos autores recomiendan no iniciar el tratamiento con antagonistas del TNF hasta completar el ciclo de tratamiento antituberculoso. Los pacientes con infección tuberculosa latente tienen una carga baja de bacilos (< 100.000), y parece que estas pautas de tratamiento profiláctico son adecuadas, pero no existen datos suficientes para establecer guías prácticas. Siempre se debe valorar el equilibrio entre el control de la enfermedad subyacente (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, etc.) y el riesgo de tuberculosis. Incluso algunos pacientes han desarrollado tuberculosis después de haber hecho un tratamiento profiláctico correcto⁸, lo que indica una falta de protección total frente al desarrollo de una tuberculosis activa.

La instauración de las guías para identificar pacientes con infección latente tuberculosa han hecho que se produzca una disminución en la incidencia de tuberculosis en pacientes que reciben antagonistas del TNF; sin embargo, el hecho de que tras efectuar el tratamiento profiláctico de infección latente tuberculosa aparezcan algunos casos puede llevar a algunos médicos a declinar la posibilidad de iniciar este tratamiento en pacientes con alto riesgo de infección tuberculosa.

Con el uso de los fármacos antagonistas de TNF- α las manifestaciones de una tuberculosis activa pueden ser atípicas, especialmente con los casos de tuberculosis miliar, por lo que siempre se debe mantener un alto índice de sospecha. El TNF- α es el responsable de la pérdida de peso y de los síntomas constitucionales en los casos de tuberculosis, por lo que su inhibición puede llevar a una presentación subclínica de la tuberculosis. También las manifestaciones clínicas y radiológicas de la enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o espondilitis anquilopoyética pueden retrasar el diagnóstico de una tuberculosis activa.

El diagnóstico definitivo de una tuberculosis debe basarse en el cultivo del bacilo tuberculoso en cualquiera de los tejidos, y debe obtenerse un estudio de sensibilidad a los fármacos antituberculosos de las muestras obtenidas. El tratamiento de la tuberculosis activa debe hacerse con las pautas habituales y debe suspenderse el tratamiento con los anti-TNF- α . Dicho tratamiento no debe iniciarse antes de completar el antituberculoso, y está en discusión cuándo debe reiniciarse el tratamiento con los fármacos anti-TNF- α (algunos grupos dicen que no antes de los 2 meses), y si se debe acompañar del uso concomitante de isoniazida con rifampicina o sin ella⁷.

En todos los pacientes que reciban tratamiento de infección latente tuberculosa y de tuberculosis activa, se debe efectuar seguimiento de las enzimas hepáticas, con suspensión de dichas medicaciones si se produce un aumento en los niveles de aminotransferasa de tres a cinco veces por encima del normal o si desarrolla síntomas.

El seguimiento que se debe hacer en pacientes con PPD negativo aún no está determinado; algunos proponen que se debería hacer una vez al año en pacientes tratados con anti-TNF- α , y existen datos que afirman que estos fármacos no disminuyen la sensibilidad a la prueba de PPD⁹.

Todos los pacientes deben ser instruidos respecto a los síntomas que acompañan una tuberculosis y deberían evitar, en la medida de lo posible, las áreas con alto riesgo de contacto.

CONCLUSIONES

El efecto inmunomodulador que ejercen los fármacos biológicos sobre las enfermedades parece estar también implicado en el aumento de infecciones y en la gravedad de las mismas. La diferencia en los mecanismos de acción entre los distintos fármacos anti-TNF y la vida media más prolongada del infliximab (activo hasta 2 meses después de la infección) pueden contribuir al mayor riesgo de infecciones, que existe ya al utilizar dicho fármaco. De todos los fármacos anti-TNF, el que mayor riesgo tiene de infecciones es el infliximab.

Es necesario conocer mejor el mecanismo de acción de los anti-TNF- α en el sistema de inmunovigilancia, y utilizar aquellos fármacos que actúen más sobre el proceso diana de cada enfermedad, evitando de este modo una alteración de la respuesta inmunitaria frente a las infecciones.

Queda de manifiesto el aumento del riesgo de infección tuberculosa en pacientes que reciben

anti-TNF- α , por lo que estos pacientes deben recibir la información adecuada y someterse a un cribado de tuberculosis latente o activa. Debido a que el mayor número de complicaciones aparecen durante los primeros 3 meses de tratamiento, es en este período cuando se deben extremar los cuidados, y el paciente debe ser rápidamente valorado si comienza con un cuadro de fiebre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arend SM, Bredveld FC, Van Diessel JT. TNF- α blockade and tuberculosis: better look before you leap. *J Med*. 2003;61:111-9.
2. Sociedad Española de Reumatología (SER). Disponible en: http://www.ser.es/archivosdescargables/infliximab_riesgo.pdf
3. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Antitumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148-55.
4. Anónimo. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(6):1-51.
5. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1360-1.
6. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(4):309-13.
7. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blocker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:791.
8. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1127-32.
9. Long R, Gardam M. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ*. 2003;168:1153-6.