

Artritis reumatoide y riesgo de infección por *M. tuberculosis* en la era del tratamiento bloqueador del factor de necrosis tumoral

Es indudable la eficacia de los tratamientos con agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) en la artritis reumatoide (AR), no solo para el alivio del dolor y la inflamación sino mejorando la calidad de vida y evitando el deterioro estructural. Especialmente cuando se asocian a dosis altas de metotrexate, como lo han demostrado los últimos estudios con infliximab, etanercept y adalimumab, dando una sólida evidencia de que esta modalidad de terapia combinada es la más eficaz para la consecución de los resultados ya enunciados¹⁻⁴.

Como describen los autores del artículo objeto de este editorial, publicado en este número bajo el título “Inhibidores del factor de necrosis tumoral α y el riesgo de infección por tuberculosis”; una compleja interacción entre el macrófago activado y las células T CD4 y CD8 bajo el influjo de diversas citoquinas, como el interferón gamma, interleuquinas 12 y 15 y el TNF alfa, logran neutralizar al *M. tuberculosis* mediante la formación del granuloma que neutraliza la bacteria, evitando su diseminación. Una serie de complicados procesos, comenzando por el reconocimiento del agente infeccioso mediante receptores *Toll like* y la digestión del mismo mediante radicales libres de oxígeno y productos derivados de la activación de la sintetasa inducida del óxido nítrico. Sin embargo, otras células, como las naturales asesinas (NKC) y las células T gamma delta, mediante otras moléculas receptoras como el CD1 complementan el reconocimiento de la bacteria. Recientemente se ha determinado que la respuesta inmune es en parte genéticamente modulada por el gen de la proteína 1 del macrófago asociada con la resistencia natural e incluso se ha visto que el cigarrillo a través de la acción de la nicotina, al estimular la subunidad alfa 7 del receptor de la acetilcolina, disminuye la respuesta inmunológica facilitando la diseminación de la infección⁵⁻⁷.

Otro aspecto de importancia, que mencionan Felipe y colaboradores, es la prevalencia de la infección en América latina de 44 por 100.000 habitantes; en Colombia la incidencia es 26,2 casos por 100.000 habitantes, superior a la de Estados Unidos (5,1/100.000 habitantes) y similar a la de España (24,2/100.000 habitantes) y México (23,6/100.000), sin desconocer que en nuestro país tenemos grandes problemas por subregistro, por lo tanto esta cifra debe ser interpretada con cautela y análisis crítico⁶⁻⁷.

Cuando se intenta analizar el incremento de la susceptibilidad a la infección, mediada por los anti-TNF en el paciente con AR, y las diferencias en incidencia con uno u otro agente, el aspecto anteriormente mencionado surge como el primer factor a ser tenido en cuenta, dado que con infliximab el 68% de los casos enunciados ocurrieron fuera de Estados Unidos, con adalimumab el porcentaje fue similar con un 67% y el 48% para etanercept; este último agente fue en un 90% comercializado en Estados Unidos, por lo tanto es de esperar que en un país con mayor incidencia la frecuencia de casos con tuberculosis asociados a terapia anti-TNF sea superior. Sin embargo,



**La Asociación Colombiana de Reumatología
apoya la década del hueso y la articulación**

este aspecto no explica por completo la diversidad en la frecuencia de infecciones para cada agente terapéutico. Debe investigarse si, por ejemplo, el mecanismo de acción puede tener injerencia en relación con la avidéz del enlace al TNF, siendo el infliximab y el adalimumab más fuertes en la unión al TNF que el etanercept. La capacidad de lisis sobre las células que expresan TNF en sus membranas incrementa la inmunosupresión y esto ocurre con anticuerpos monoclonales únicamente, además, como estos se ligan al TNF de membrana y al TNF soluble, siendo el primero responsable de la respuesta inmune a la infección, incrementaría la susceptibilidad a la tuberculosis. En conclusión aún es especulativo cuál o cuáles son los factores que modulan el riesgo de padecer tuberculosis en el paciente con AR que está en tratamiento con inhibidores del TNF^{5,7}.

Los autores mencionan la importancia que tiene el estudio exhaustivo del paciente candidato a recibir terapia anti-TNF resaltando el papel de la historia clínica en la búsqueda de factores de riesgo adicionales, el practicar la prueba de tuberculina (PPD) y la radiografía de tórax; este último examen controvertido porque la mayoría de los pacientes con tuberculosis latente la tienen normal, sin embargo las guías europeas recomiendan practicarla. Hay que tener precaución en la interpretación de la PPD en el paciente reumático por su estado de anergia, y se recomienda, en casos sospechosos, repetirla en un intervalo de una a cinco semanas (prueba de 2 pasos) teniendo en cuenta la posibilidad de que el paciente presente un resultado falso positivo, especialmente si ha sido vacunado con BCG, aunque la positividad de la PPD en este último grupo de pacientes es del 80% a la seis semanas de su vacunación, descendiendo con los años transcurridos hasta un 10% cuando han pasado más de 15 años^{5,6,8}.

Nadie discute la importancia del estudio del paciente y su repercusión en la disminución de los casos de tuberculosis y de mortalidad, como ha ocurrido con infliximab el bloqueador anti-TNF con más casos reportados, por el cual Centocor decidió, en asocio con la FDA, iniciar en agosto de 2001 un programa de educación a reumatólogos y gastroenterólogos invitándolos a realizar PPD y Rx de tórax a todos los pacientes previo al inicio del tratamiento, con ello se redujo la frecuencia de tuberculosis a menos de 0,5 casos por 1000 pacientes activos sin disminuir la prescripción de este medicamento. El infliximab es en este momento el medicamento más utilizado, por cerca de 400.000 pacientes en todo el mundo, respecto a etanercept con 150.000 pacientes y adalimumab con 2468; estadística a diciembre de 2002 y marzo de 2003. Los casos reportados a estas fechas eran respectivamente 295, 36 y 13; los casos reportados con adalimumab ocurrieron en pacientes bajo estudios clínicos y 9 de ellos cuando estaban en estudios fase II, este hecho refuerza el concepto del estudio adecuado del paciente. El análisis reciente de una cohorte de 6.460 pacientes que recibieron infliximab indica que la incidencia de tuberculosis fue de 52 por 100.000 pacientes-año, pero en el análisis individual de los casos se encontró que el estudio pre tratamiento fue deficiente. Si la AR, de por sí, predispone a tuberculosis, en el estudio anteriormente mencionado se encontró que en una cohorte de 10.782 pacientes con AR, que habían recibido tratamiento convencional, la incidencia era de 6,2 por 100.000 pacientes, muy cercano al de la población general⁸⁻¹⁰.

En nuestro medio, la Asociación Colombiana de Reumatología desde el año 2001 ha venido presentando recomendaciones para una correcta aplicación y ha reglamentado su utilización con el fin de brindar la mayor seguridad a los pacientes que se benefician de este tipo de tratamiento^{11,12}.

Felipe y colaboradores, al igual que otros investigadores, enfatizan que la positividad de la PPD en pacientes con AR debe ser a partir de una induración de 5 mm. Si la radiografía de tórax es normal o compatible con tuberculosis pulmonar inactiva, incluyendo cultivo de esputo negativo, deben recibir tratamiento para enfermedad latente antes de iniciar el medicamento anti-TNF, dejando transcurrir un período de tiempo de 4 a 6 semanas, en caso de enfermedad activa no se puede iniciar hasta no concluir el tratamiento completo^{8,13,14}.

No hay consenso en cuanto al esquema terapéutico, siendo la isoniacida a dosis de 300 mg diarios durante 9 meses el más utilizado, y quedando como régimen alternativo la rifampicina a dosis de 600 mg diarios por 4 meses. En Francia la propuesta es utilizar pirazinamida con rifampicina lo cual no es recomendado en Estados Unidos por el riesgo de hepatotoxicidad^{8,13,14}.

Por lo anterior, los estamentos de salud recomiendan que los esquemas terapéuticos sean definidos en consonancia con la epidemiología de cada país o región⁸.

Los autores concluyen, al igual que otros investigadores, que el beneficio es innegable, que por los casos reportados hay susceptibilidad a padecer infecciones por gérmenes oportunistas, especialmente tuberculosis y que por lo tanto es indispensable realizar un estudio preliminar y una clasificación de riesgos adecuados previo al inicio de dichos agentes. La determinación del factor o de los factores que intervienen en el condicionamiento de la susceptibilidad a padecer tuberculosis son aún objeto de investigación y nada se puede concluir al respecto.

Mario E. Díaz Cortés, M.D.

Internista y reumatólogo, magíster en administración en Salud.
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Referencias

1. Kavanaugh A, Cohen S, Cush JJ. The evolving use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1881-1885.
2. Breedveld FC, Kavanaugh A, Cohen SB. Early treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab plus methotrexate vs. adalimumab alone or methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (sup): L5.
3. Goekoop-Ruitermann YPM, Vries-Bouwstra JK, Van Zeben B. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis: clinical and radiological outcomes after 2 year follow-up of the Best study. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (sup): L4.
4. Klareskog L, Van de Heijde D, De Payer J. Clinical outcomes of a double blind study of etanercept and methotrexate alone or combined in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (sup 1): 59.
5. Felipe OJ, Ruiz O, Valle R. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y el riesgo de infección por tuberculosis. *Rev Col Reumatología* 2004; 11(4): 306-316.
6. Dukes C. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologist need to know? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2085-2091.
7. Bieber J, Kavanaugh A. Tuberculosis and opportunistic infections: reelevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (sup 35): S126-S133.
8. Imperatto A, Smiles S, Abramson SB. Long term risk associated with biologic response modifiers used in rheumatic diseases. *Curr Op Rheumatol* 2004; 16: 199-205.
9. Dukes C. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Op Rheumatol* 2004;16: 393-398.
10. Wolfe F, Michaud K, Anderson J. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 372-379.
11. Londoño J, Rueda J, Díaz M et al. Recomendaciones del comité de expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología para el empleo de terapia bloqueadora del factor de necrosis tumoral en artritis reumatoidea. *Rev Col Reumatología* 2001; 8: 296-302.
12. Londoño J, Saaibi D, Anaya JM et al. Normatización para la administración y el seguimiento de los agentes biológicos y de quimioterapia usados en reumatología. *Rev Col Reumatología* 2004; 11: 141-149.
13. Furst DE, Cush JJ, Kaufman S. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (sup II): 62-63.
14. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnostic and treating latent and active tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 791-792.

Distinciones a la reumatología colombiana

La Reumatología en Colombia tiene aproximadamente cuatro décadas, sus principios se remontan al año de 1961, cuando es invitado a nuestro país el reumatólogo uruguayo Moisés Mizraji a dictar las primeras conferencias sobre reumatología en Bogotá, naciendo el interés por los doctores Fernando Chalem, Humberto Lizarazo y Mario Peña, quienes crean la primera consulta de reumatología del país, en el Hospital San Juan de Dios, en febrero de 1964. La Asociación Colombiana de Reumatología se fundó en 1966 por un selecto grupo de reumatólogos de Bogotá, Cali y Medellín.

A través del tiempo se han formado reumatólogos, tanto en Colombia como en diferentes partes del mundo, aportando sus experiencias y éxitos en beneficios de esta novel especialidad. Hoy destacamos las distinciones y premios recibidos por varios reumatólogos en reconocimiento a su liderazgo, dedicación e investigación y una invitación del Colegio Americano de Reumatología a la ACR en su Congreso realizado en San Antonio, Texas, en Octubre pasado.

Los reumatólogos nos tienen acostumbrados a sus logros, en los últimos dos años han recibido importantes galardones. A finales del año 2002 el *Dr. Juan Manuel Anaya* recibió el *Premio Afrido* a la investigación, creado por la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos con el fin de reconocer y exaltar el aporte científico de la investigación colombiana. El Dr. Anaya junto con la Dra. Paula Correa, de la Unidad de Reumatología, Corporación para investigaciones Biológicas (CIB) de Medellín, fueron laureados con este premio por su trabajo sobre la “Contribución al conocimiento de la inmunopatología del Síndrome de Sjögren”, entre 16 trabajos presentados por 104 investigadores.

Este año, el *Dr. Antonio Iglesias Gamarra* recibió el pasado 7 de noviembre en Bogotá, en el Teatro de Colsubsidio, el Premio *Aventis-Academia Nacional de Medicina* en su XV versión en investigación Clínica (entre 300 trabajos), por su obra “Historia del Lupus”, en donde relata los antecedentes de esta enfermedad autoinmune, desde cuando a los cazadores en Roma se les desfiguraba la cara a causa de mordeduras de lobos, hasta cuando su estudio dio origen a la inmunología, lo cual permite documentar el desarrollo de la medicina a través de esta patología y los avances de la ciencia para su tratamiento.

Durante el XVIII Congreso Colombiano de Medicina Interna, realizado en la ciudad de Bogotá en octubre del 2004, el *Dr. Reinaldo Badillo Abril*, recibió el primer premio en el programa de “*Excelencia en Medicina Interna*”, patrocinado por la Asociación Colombiana de Medicina Interna (Acmi), este premio es otorgado al médico especialista que durante los dos años anteriores al premio, tenga el puntaje más alto en el país, dado por diferentes actividades académicas, como conferencias a nivel nacional e internacional, especializaciones realizadas en este período, trabajos de investigación, autoría de artículos o capítulos de libros y la asistencia a eventos científicos.

En estos tres premios la Asociación Colombiana de Reumatología ha brindado su impulso económico y apoyo incondicional a las investigaciones descritas. La Junta directiva anterior colaboró de manera irrestricta con los Dres. Anaya, Iglesias y Badillo, en los proyectos que hoy tienen su retribución a la reumatología colombiana. Además destacamos a Laboratorios Schering de Colombia por la edición del libro del Dr. Antonio Iglesias.

El Dr. Antonio Iglesias ha recibido este año otras distinciones, en orden cronológico le han sido entregada las siguientes condecoraciones: Valledupar, Abril 28: “*Reconocimiento al Talento*” por su liderazgo y méritos profesional, homenaje que brinda Salud Reinun. Bogotá, octubre 16: “*Mejor Educador en Medicina Interna*” por su trayectoria, dedicación y aportes como docente en sus 27 años de experiencia, contribuyendo en la formación de médicos colombianos, premio dado por la Asociación Colombiana de Medicina Interna (Acmi). Barranquilla, noviembre 19: “*Homenaje a un profesor*”, por su dedicación al alivio del dolor y de la enfermedad con una visión científica, humanística y pedagógica, entregado por la Asociación Colombiana de Pacientes con dolor (Adolor). Barranquilla, noviembre 30: *La orden de Barlovento*, medalla impuesta en una ceremonia imponente, para exaltar

su labor desarrollada, los méritos y valores y ser digno ejemplo para las presentes y futuras generaciones médicas, concedida por la Asamblea del Departamento del Atlántico.

Al Dr. *Rafael Raúl Valle Oñate*, el Senado de la República, le entrego *La orden del Congreso de Colombia en el Grado de Caballero*, (es la segunda distinción después de la Cruz de Boyacá) en un acto solemne y sobrio el pasado 19 de julio del presente año en el Capitolio de la República. Su liderazgo y fomento de la inmunorreumatología en Colombia, y sus múltiples investigaciones, forman parte de los méritos tenidos en cuenta para que la Comisión de la Mesa del Honorable Senado de la República, en uso de sus facultades legales decretara tal distinción en reconocimiento a su labor desarrollada en el campo científico.

El Dr. *José Félix Restrepo Suárez*, recibió la distinción de *Investigación meritoria* por parte del Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, durante la semana Universitaria, en el auditorio León de Greiff, el pasado 18 de agosto del presente año, en donde se galardonan a aquellos docentes que hayan hecho aportes significativos en la investigación científica. El Dr. Restrepo tiene amplia trayectoria investigativa y múltiples publicaciones que apoyan esta actividad investigativa en revistas nacionales e internacionales.

Clínicas de artritis tempranas (CAT)

El programa de Clínicas de artritis tempranas y la implementación de la red colombiana de las CAT es una proyección internacional de la ACR, teniendo desde sus inicios el reconocimiento de otras asociaciones de reumatología o de reumatólogos, que han imitado y/o desarrollado el programa en otras latitudes.

Las CATs son las primeras a nivel latinoamericano y son novedosas en el contexto mundial, porque contemplan además de la investigación, actividades orientadas a la integración gremial y asistencial. En la historia de la reumatología colombiana es el proyecto de más grande envergadura, que involucra aproximadamente a 65 reumatólogos colombianos de todo el país, en beneficio de los pacientes y en fortalecimiento de la especialidad.

De lo anterior se destaca la invitación al *68 Congreso del Colegio Americano de Reumatología*, realizado en San Antonio (Texas) en octubre pasado, para presentar en el Grupo de estudios Latinoamericano la experiencia nuestra sobre las CAT, intervención hecha por el Dr. Carlo V. Caballero, en nombre de la ACR, vislumbrando el panorama de lo realizado y del futuro.

Es un orgullo para la Asociación Colombiana de Reumatología resaltar la labor de sus asociados y recibe con beneplácito esta distinciones o premios, que ponen en alto y en un sitio de honor nuestra especialidad y a la ACR la afianza como asociación líder, tanto a nivel nacional como entre los países latinoamericanos de habla hispana.

José A. Salas Siado

Secretario

Asociación Colombiana de Reumatología

Indicaciones a los autores

La **Revista Colombiana de Reumatología** es el órgano oficial de la Asociación Colombiana de Reumatología y como tal publica artículos de la especialidad o relacionados con ella.

Los trabajos deben ser remitidos a la Asociación Colombiana de Reumatología, **Oficina 603, Calle 94 No. 15-32, teléfonos: 6350840 - 6350841 - 6215134, Fax: 6215145**, o entregarlos personalmente al editor, en original y una copia, además del disquete con el contenido, especificando el programa en el cual fue procesado. Deben venir acompañados por una carta del autor principal en donde exprese claramente que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores e igualmente si ha sido sometido total o parcialmente a estudio por parte de otra revista. Los autores deben guardar copia de todo el material enviado.

La Revista se publica cada 3 meses (marzo, junio, septiembre y diciembre) y está dirigida a los internistas generales, subespecialistas en otras áreas, y médicos generales. Constará de un editorial, dos o tres artículos originales, una o dos revisiones de la literatura (resúmenes), una o dos presentaciones de casos, y una sección de club de revistas que será encargada a los residentes de Reumatología de las distintas instituciones. En ésta se incluirán solamente artículos recientes, de menos de un año de publicación, de los cuales se debe realizar un análisis completo, indicando su importancia para el lector, y realizando una crítica completa a la metodología y resultados. Igualmente se incluirá una viñeta diagnóstica de tipo clínico o radiológico y cartas de respuesta a artículos previamente publicados en la Revista.

Para los formatos de los trabajos se seguirán los parámetros internacionales tanto en su forma básica como en su bibliografía. Solicito se envíe con el trabajo una carta de presentación en que se incluyan el nombre o nombres de los autores, el tipo de trabajo, la certificación de que el trabajo no ha sido publicado en otra revista y que no está siendo presentado al mismo tiempo en otra revista y la firma del autor principal. Se deben enviar el original y dos copias del manuscrito y todo el material gráfico incluido, en papel tamaño carta y con triple espaciado. La primera hoja debe incluir el título del trabajo, los nombres de los autores y sus títulos, el lugar donde fue realizado el trabajo, si fue soportado

par alguna beca o por fondos de farmacéutica y la dirección a donde se les debe escribir a los autores. Se deben incluir igualmente tres claves del trabajo.

Para los trabajos de investigación originales se debe iniciar con un resumen (sinopsis) estructurado de no más de 75 palabras que incluya objetivos, métodos, resultados y conclusiones. El trabajo debe dividirse en una introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias. En ningún caso debe ser de una longitud mayor a 15 páginas.

Las revisiones de literatura o resúmenes deben ser de utilidad para el médico en ejercicio y no deben ser mayores de 15 páginas a triple espacio, sin incluir la bibliografía.

Los casos clínicos deben incluir un resumen (sinopsis) de no más de 50 palabras. En lo posible deben dividirse en introducción, descripción de pacientes, discusión, revisión de la literatura y bibliografía. No deben incluir más de 3 gráficas, tablas o fotografías y no deben ser de una longitud mayor de 9 páginas. La bibliografía no debe incluir más de 10 referencias.

El club de revistas incluirá el título, los autores completos, el lugar y fecha de publicación, el resumen publicado del artículo a revisar, el análisis estadístico de la validez de éste y las conclusiones. Cada artículo revisado no debe incluir más de 4 páginas a triple espacio y no más de 6 referencias distintas al artículo. Para cada número se encargará a un servicio de entrenamiento de proveer estas revisiones.

Las viñetas diagnósticas y radiológicas pueden incluir hasta 4 gráficas o cuadros, pero no deben ser de una longitud mayor de 4 páginas a triple espacio y no deben incluir más de 6 referencias.

Las referencias bibliográficas deben estar escritas en doble espacio, indicando inicialmente los autores, sólo usar "et al." para más de 5 autores, el título, la revista de la que proviene con abreviaturas según el Index Medicus, el volumen, la página inicial y final y el año de publicación. Se deben ordenar de una forma numérica de acuerdo con el número de aparición.

Todo trabajo será evaluado y se indicará a vuelta de correo si se acepta para publicación y si requiere modificaciones previas.