

REVISIÓN - ACTUALIZACIÓN

Inhibidores del factor de necrosis tumoral α y el riesgo de infección por tuberculosis

Oscar Jair Felipe Díaz¹, Oscar O. Ruiz Santacruz¹, Rafael Valle Oñate²

Resumen

El factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleukina 1 son citoquinas pro inflamatorias que tienen un rol crucial en la fisiopatología de diferentes enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad de Crohn. La terapia dirigida al bloqueo del TNF α es una nueva y excelente opción en el tratamiento la AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, entre otras, con resultados promisorios en otras patologías reumáticas. El TNF α también juega un rol importante en la formación del granuloma y contención de la tuberculosis. Se ha descrito un posible aumento en el riesgo de infección y en la reactivación de la tuberculosis con el uso de dichas terapias.

Este artículo describe aspectos básicos del rol del TNF α en los procesos crónicos inflamatorios y en la tuberculosis, la posible asociación con un aumento del riesgo de la enfermedad con el uso de los inhibidores del TNF α y las recomendaciones actuales para una prevención y manejo adecuados.

Palabras clave: citoquinas, factor de necrosis tumoral, tuberculosis, artritis reumatoide.

Summary

Tumor necrosis factor α (TNF α) and interleukin 1 are pro-inflammatory cytokines that have a crucial role in the physiopathology of different kind of inflammatory diseases like rheumatoid arthritis (RA) and Crohn's disease. The therapy against the TNF α is a new and excellent option in the treatment of RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis within others, whit promissory results in other rheumatic diseases. TNF α also plays an important role in the formation of granulomata and containment of tuberculosis. It has been described a possible risk in the infection or reactivation of tuberculosis with the use of these therapies.

This article describes basic aspects of the role for the TNF α in the chronic inflammatory process and tuberculosis, the possible relationship with a higher risk of the disease with the use of the inhibitors of TNF α and the actual recommendations for an adequate prevention and management.

Key words: cytokines, tumor necrosis factor, tuberculosis, rheumatoid arthritis.

Introducción

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , del inglés *tumor necrosis factor*) está implicado en la res-

1 Médico internista. Residente de Reumatología, Hospital Militar Central.
2 Médico internista-Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología e Inmunología Clínica del Hospital Militar Central.

Recibido para publicación: junio 25/2004.
Aceptado en forma revisada: octubre 5/2004.

puesta inmunológica frente a diferentes infecciones, entre ellas las dadas por gérmenes intracelulares como el bacilo de la tuberculosis (TB). También está involucrado en la patogénesis del daño tisular en enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide (AR). Los diferentes estados de inmunosupresión, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida), los inducidos por medicamentos, las enfermedades linfoproliferativas, entre otros, asociados al abandono de los programas de prevención y tratamiento de la TB y la pérdida de fronteras por la migración entre las diferentes poblaciones a nivel mundial, son factores de riesgo que han dado como resultado el aumento en los casos de TB.

Con el uso de los inhibidores del TNF α , se ha observado un posible aumento en el riesgo de TB, sugiriendo que este grupo de pacientes son una población susceptible a desarrollar dicha patología, lo cual obliga a descartarla o confirmarla en un comienzo y en el seguimiento de este tipo de terapias con métodos de monitorización que deben ser estandarizados para el diagnóstico de la misma en la población susceptible de recibir dichos medicamentos.

Tuberculosis

Las enfermedades infecciosas causan el 25% de las muertes a nivel mundial, siendo superadas solamente por las muertes de origen cardiovascular. Dentro de las infecciosas la TB es la segunda causa más importante, superada únicamente por las causadas por la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el Sida¹.

La organización mundial de la salud calcula que una tercera parte de la población mundial, aproximadamente dos mil millones de personas, se encuentran infectadas por el *Mycobacterium tuberculosis*. A nivel mundial se presentan, cada año aproximadamente, ocho millones de nuevos casos de TB, y alrededor de tres millones de muertes atribuibles a la enfermedad. Dentro de la estadística mundial encontramos que el 95% de los casos y el 98% de las muertes se presentan en los países en vía de desarrollo y que además el 75% de los casos de TB en países en desarrollo se presentan en la población económicamente activa (15-50 años)².

En el 2000 se presentaron 1,7 millones de muertes causadas por TB, representando el 3% de causas de muertes prematuras que ocurrieron ese año, muchas más que las causadas por la diabetes mellitus (1,4%), enfermedades congénitas (1,2%), enfermedad de Alzheimer (0,5%) y artritis reumatoide (0,01%), en conjunto³.

La organización panamericana de la salud reportó que en América Latina y el Caribe más de 400.000 personas son infectadas por el *M. tuberculosis* cada año, con una prevalencia de la enfermedad de 44 por 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 11 por 100.000 habitantes en la región. De acuerdo con datos de 1997, el número de casos reportados por 100.000 habitantes es de 23,6 en México, 12,4 en Argentina y, en algunos casos, cifras tan alarmantes que alcanzan a estar entre las mayores del mundo como es el caso del Perú con un número reportado de 42,1 por 100.000 habitantes. En algunos países de la región la incidencia parece estar disminuyendo, sin embargo una de las preocupaciones más importantes es el subregistro de la patología, lo cual estaría dando una explicación más racional a este fenómeno^{4,5}.

En Colombia la TB continúa siendo una causa importante de morbimortalidad, y aunque en los últimos años se ha observado una tendencia a la disminución este dato no es real, ya que se debe a una disminución en la utilización de baciloscopias como método diagnóstico y a un subregistro importante en los nuevos casos detectados. El subregistro en Colombia es importante, porque al comparar los datos reportados por las entidades departamentales y el sistema nacional de vigilancia (Sivigila) se encuentra que en el año 2001 se reportaron 11.292 casos, con una incidencia de 26,2 casos por 100.000 habitantes, con un subregistro en el Sivigila del 44,6% en todas las formas de presentación de TB, alcanzando un subregistro del 42% para las formas pulmonares y del 62% para las formas extrapulmonares; ello cobra importancia, como se verá más adelante, dada la presentación de la TB asociada a los inhibidores del TNF α . El mayor número de casos reportados a las entidades territoriales fue en Valle (1.801), Antioquia (1.796) y Bogotá (949). Al cotejar la información de tuberculosis pulmonar entre el Sivigila y el programa por departamentos se notó

que en 31 entidades territoriales el porcentaje de notificación al programa fue mayor que al Sivigila, mientras que en las cinco restantes sucedió todo lo contrario. Los departamentos de Guaviare, Sucre, Vaupés, La Guajira, San Andrés, y Risaralda señalaron en el Sivigila subregistros mayores al 80%^{6,7}.

TNF α e inflamación crónica

El TNF α es una citoquina pro inflamatoria, producida principalmente por los fagocitos mononucleares activados, que también puede ser secretada por células T estimuladas por antígenos, células citocidas naturales y mastocitos. El TNF α se encuentra en una forma transmembrana, que se expresa como un homotrímero y otra forma soluble, la cual podemos encontrar en forma circulante como un fragmento de 17 kD o como un homotrímero estable de 51 kD. El TNF tiene dos receptores distintos, que son conocidos como el TNF tipo 1 (TNF-R1 o p55, por su peso molecular) y el TNF tipo 2 (TNF-R2 o p75), que pertenecen a un grupo de proteínas que cumplen un papel importante en las respuestas inmunitarias e inflamatorias y podrían estar implicados también en el desarrollo de la TB, como se discutirá más adelante⁸.

La principal acción fisiológica del TNF α es la estimulación del reclutamiento de neutrófilos y monocitos en los focos de infección, y la activación de estas células para erradicar los microorganismos, siendo responsable de las interacciones entre las células del sistema inmune, los fibroblastos y el endotelio. Por algunos de sus efectos biológicos está implicado como mediador del choque endotóxico, caquexia en infecciones crónicas, inhibición de la replicación viral, potenciación de la destrucción de microorganismos no virales por los macrófagos, y actividad antitumoral^{8,9}. El TNF α se une a sus dos receptores (el p-55 y el p-75) en la superficie celular, este último implicado en la respuesta inmunológica a la *Listeria monocytogenes* y a las micobacterias, siendo así responsable de los efectos pro inflamatorios, la estimulación de la proliferación linfocitaria, y la activación del factor nucleolar $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)¹⁰.

El TNF α juega un papel central en la patogénesis de la AR. El tejido sinovial normal no expresa TNF α , mientras que en la sinovial reumatoide si se ha de-

tectado, así como en el suero y líquido sinovial de pacientes con AR¹¹. Estudios in vitro revelaron, en tejido sinovial de pacientes con AR, concentraciones elevadas de TNF α y de interleuquina (IL) 1 (α - β), factor estimulante de colonias granulocito-macrófago, IL-6 e IL-8, así como la expresión de los dos tipos de receptores del TNF α en los fibroblastos, sinoviocitos tipo a y b, en linfocitos y en células endoteliales de la sinovia¹². Todos estos acontecimientos conllevan un incremento en la proliferación sinovial, liberación de mediadores secundarios en el reclutamiento de células inflamatorias, en la neoangiogénesis, aumento en los niveles de prostaglandinas y activación de metaloproteinasas de matriz, todos estos mecanismos implicados en el establecimiento de la sinovitis reumatoide, la formación del pannus y la destrucción del cartílago y del hueso¹³.

TNF α y tuberculosis

La TB es un ejemplo de infección por una bacteria intracelular en la que coexisten la inmunidad protectora y la hipersensibilidad patológica, en la cual las lesiones están causadas principalmente por la respuesta del huésped. M. tuberculosis no produce ninguna endotoxina ni exotoxina conocidas^{8,13}.

Formación del granuloma

Dentro de los mecanismos de defensa uno primordial es la formación de granulosa, para lo cual se hace un breve recuento de aspectos fundamentales de la misma. En la TB la forma pulmonar es la de mayor presentación en adultos, teniendo como forma de transmisión la vía aérea. Un individuo con tuberculosis pulmonar activa expele a través de la tos pequeñas gotas que contienen el bacilo tuberculoso, las cuales pueden ser inhaladas por otros individuos. Una vez estas partículas llegan al espacio alveolar, los macrófagos y las células dendríticas fagocitan el bacilo; algunas de ellas permanecen en el pulmón y otras migran hacia los ganglios linfáticos, donde se produce la activación de linfocitos T, células que posteriormente migran hacia los focos macrófagos infectados por el bacilo^{13,14}.

La formación del granuloma previene el desarrollo de la enfermedad activa. La mayoría de individuos inmunocompetentes permanecen en este

estadio, hecho ilustrado en que solo 8 a 9 millones de personas en el mundo desarrollan tuberculosis activa anualmente, teniendo en cuenta los 2 billones de individuos que se encuentran infectados con el bacilo. Sin embargo, el control de la enfermedad es incompleto y el patógeno no es erradicado, teniendo el riesgo de reactivación hasta décadas después de presentar la infección inicial (aunque raramente, se pueden presentar casos de reinfección), todo dependiendo del estado de inmunocompetencia del huésped^{13,14}. Los linfocitos T CD4, que reconocen ligandos antigénicos presentados por moléculas de histocompatibilidad clase II, son las células con la mayor responsabilidad en el control de la infección tuberculosa. Los linfocitos T CD8, por otro lado, hacen parte de los mecanismos de inmunidad protectora. Otras células, como los linfocitos T gama delta y las células T restringidas por CD1, mitigan el hecho de que los linfocitos T sólo reconocen moléculas presentadas por moléculas de histocompatibilidad y por el contrario reconocen fosfolípidos y glicolípidos que se encuentran en la pared celular del bacilo.

El fagosoma está constituido por la invaginación de la membrana celular de la célula infectada por el *M. tuberculosis* que contiene en su interior partículas antigénicas provenientes del mismo, las cuales posteriormente son blanco de enzimas lisosómicas para poder así ser presentadas a las moléculas de histocompatibilidad tipo I y II, permitiendo además el reconocimiento del lipoglicano de la pared celular de la micobacteria por parte de los receptores de tipo Toll (TLR, del inglés *Toll Like Receptors 2*) (uno de los nueve miembros de la familia de las proteínas transmembrana TLR), indispensables en el desarrollo de inmunidad innata que permite el freno necesario de la infección mientras se activan los mecanismos necesarios para el establecimiento de la inmunidad adaptativa. Dichos receptores son reclutados dentro del fagosoma en su formación y en la membrana se expresan células tales como monocitos, polimorfonucleares y células dendríticas; importantes en la respuesta frente a otros microorganismos como bacterias gram positivas, hongos y otras micobacterias¹⁵.

Uno de los mecanismos claves para la degradación de la micobacteria tuberculosa es la acidificación progresiva del medio intrafagosómico del

macrófago, permitiendo el ambiente ideal para la acción de las enzimas lisosómicas sobre el contenido del fagosoma; sin embargo, el bacilo es capaz de enlentecer o, incluso en algunos casos, parar dicho mecanismo permitiendo su sobrevivencia por medio de la secreción de ureasa. El huésped cuenta con medios para superar este obstáculo, elevando la producción de interferón gamma y factor de necrosis tumoral beta por los linfocitos T y el TNF α por los macrófagos mismos, producción que en ocasiones es insuficiente para el gran nivel de inóculo. A su vez el bacilo tiene en su superficie un heteropolisacárido (el lipoarabinomano) que le permite inhibir la activación de los macrófagos por interferón gamma¹⁶.

Después de la exposición inicial al microorganismo la respuesta inflamatoria es inespecífica, similar a la reacción frente a cualquier tipo de invasión bacteriana. A las dos o tres semanas, coincidiendo con la aparición de una reacción cutánea positiva, la reacción se hace granulomatosa y los centros de los granulomas se vuelven caseosos dando lugar a los típicos “tubérculos blandos”. El patrón de respuesta del huésped depende de que la infección sea una exposición primaria al microorganismo o una reacción secundaria en un huésped previamente sensibilizado¹⁴.

Papel del TNF α en la tuberculosis

Como se había mencionado previamente, la respuesta al TNF α está mediada por sus receptores TNF-R1 y TNF-R2; la forma soluble del TNF α se asocia principalmente con el TNF-R1, mientras que la forma transmembrana del TNF α activa principalmente al TNF-R2. Experimentos en animales han mostrado que el TNF-R1 es importante en la formación del granuloma durante la infección por *M. tuberculosis* y en la susceptibilidad a patógenos intracelulares. Estudios *in vitro* han demostrado que la citoquina aumenta la capacidad de los macrófagos para fagocitar y destruir la bacteria, además de que el TNF α es importante para la formación del granuloma, con lo cual se previene la diseminación de la bacteria.

Diferentes estudios en ratones, dentro de los cuales se encontraban cepas deficientes en la produc-

ción del TNF α , deficientes en TNF-R1 mostraron ausencia de formación de granulomas y progresión de la infección, formación deficiente de granulomas con necrosis y muerte de los ratones o progresión de la enfermedad^{12,17}. En un modelo murino de infección persistente de TB, el bloqueo del TNF α resultó en reactivación fatal de la TB asociada, con un aumento en el número de bacilos y producción de IL 10¹⁸⁻²⁰.

En otro modelo murino en el cual se bloqueó el TNF α a nivel pulmonar, la inhibición del TNF α solamente a nivel pulmonar resultó en una respuesta granulomatosa alterada, aumento de la inflamación pulmonar y muerte temprana. Estos efectos no estuvieron asociados con un aumento significativo en el número de bacterias, por lo cual concluyen que la carga bacteriana es solo uno de los factores asociados con mortalidad¹⁹.

Otro aspecto importante que se encuentra bajo investigación para dilucidar a futuro tanto en las enfermedades autoinmunes, en la infección por el *M. tuberculosis* e incluso en una posible selección adecuada de los pacientes para obtener una mejor respuesta a los inhibidores del TNF α , es el relacionado con el polimorfismo del TNF α .

En una investigación realizada por Correa y colaboradores en la ciudad de Medellín, en la cual se estudió el polimorfismo de la región promotora -308 del gen del TNF α , se encontró que el alelo TNF2 es un factor de riesgo para enfermedades autoinmunes reumáticas como la AR, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren primario, encontrando que la homocigosis TNF1/TNF1 se asociaba con susceptibilidad para la TB, mientras que el genotipo TNF1/TNF2 era protector para la TB, lo cual está relacionado con la teoría de la “ventaja de la heterocigosis”. Ésta teoría propone que los individuos heterocigotos serían capaces de responder de una manera más eficiente a las exigencias del medio, ya que poseerían una mayor variedad genética que les permitiría una mejor adaptación a condiciones adversas como los ataques por microorganismos²¹.

La acción del TNF α en la infección por el *M. tuberculosis* es compleja, y si bien no se ha dilucidado y entendido completamente el papel de dichas interacciones, si existe evidencia de que es necesaria

una producción y un funcionamiento adecuado tanto de la citoquina como de sus receptores para una formación adecuada del granuloma y para la contención de la enfermedad.

Inhibidores del TNF α

Las terapias biológicas son una serie de medicamentos que tienen como objetivo diferentes citoquinas pro inflamatorias, como la interleukina-1 (IL-1) (Anakinra) o el TNF α (infiximab, etanercept y adalimumab). El riesgo de desarrollar TB se ha visto relacionado con estos últimos, principalmente con el infiximab¹⁸.

El advenimiento de terapias dirigidas contra el TNF α ha sido de suma importancia, ya que ha mejorado el conocimiento de la implicación de esta citoquina en diferentes enfermedades reumatológicas, a la vez que ha ampliado el arsenal terapéutico y la esperanza de obtener mejores resultados a largo plazo en la capacidad funcional y calidad de vida de estos pacientes. Dentro de las patologías en las cuales se ha demostrado la eficacia de dichos medicamentos o se encuentran resultados preliminares alentadores están la artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, enfermedad de Bechet y se continúa investigando su posible utilidad en otras enfermedades inflamatorias como vasculitis y miositis, e incluso el uso de que sean seguras y eficaces en el lupus eritematoso sistémico^{18, 22-24}. Adicionalmente, se han utilizado y se están realizando trabajos en los cuales se ha demostrado su utilidad en otra serie de patologías no reumatológicas como la enfermedad de Crohn fistulizante, compromiso cutáneo de la enfermedad de Crohn, dermatitis alérgica o irritante por contacto, psoriasis, sarcoidosis y necrólisis tóxica epidermoide, entre otras¹⁷.

Infiximab

El infiximab es un anticuerpo (Ac) monoclonal quimérico humano-murino (75% humano, 25% murino) con una alta afinidad y especificidad para unirse al TNF α . Infiximab forma complejos estables con las formas monoméricas y triméricas solubles del TNF α y con su forma transmembrana. Su

unión con la forma transmembrana induce lisis de macrófagos y monocitos por citotoxicidad, que depende de anticuerpos y complemento. Infliximab no se une a otras citoquinas relacionadas en la respuesta Th1 como el TNF- β (linfotóxina-a), con lo cual se limitan sus efectos sobre otras posibles vías biológicas, y con lo cual se disminuye el potencial tóxico¹⁸⁻¹⁹.

La eficacia del infliximab ha sido demostrada en varios trabajos clínicos. El estudio ATTRACT investigó los beneficios clínicos y radiológicos de diferentes dosis de infliximab en 428 pacientes tratados con metotrexate y AR activa. Los cuatro diferentes regímenes estudiados estuvieron asociados con mejoría clínica, comparados con placebo. El ACR20 a la semana 54 fue significativamente mayor en los grupos tratados con infliximab *versus* aquellos que recibieron monoterapia con metotrexate (MTX). La calidad de vida fue mejor en aquellos que recibieron la combinación MTX-infliximab que en aquellos que sólo recibieron MTX, y hubo estabilización del daño radiológico en los tratados con infliximab, a diferencia de los de MTX en los cuales hubo progresión del daño radiológico durante el período observado. Otro estudio mostró que el inicio de acción del medicamento era rápido, con reducción de signos y síntomas en un breve lapso de 48 horas, encontrando que a la semana 16 diferentes sistemas de evaluación clínica habían mejorado entre un 52 a 63%, confirmando que los beneficios clínicos se sostenían en la mayoría de pacientes^{18,22,25,26}.

Etanercept

Etanercept es una proteína de fusión dimérica, constituida por dos cadenas idénticas del monómero del receptor extracelular recombinante p75 para el TNF α unido a la porción Fc de la IgG1. Etanercept forma complejos menos estables con las formas monoméricas y transmembrana del TNF α si se compara con el infliximab, pero tiene una unión mucho más estable con la forma trimérica del TNF α . Al estar compuesto sólo por secuencias de aminoácidos humanos, el potencial inmunogénico del etanercept es bajo^{18,19,22}.

Etanercept ha demostrado ser eficaz en pacientes con AR, espondiloartropatías seronegativas y niños con artritis juvenil poliarticular. Los beneficios se

observaron en las primeras semanas de iniciado el tratamiento. La actividad de la enfermedad retornó dos meses después de suspender el tratamiento, indicando la necesidad de terapia continua. Cuando se utilizó terapia combinada MTX-etanercept en pacientes con AR hubo mejoría rápida y sostenida en el ACR20, ACR50 comparado con MTX solo. A la semana 24 el 71%, y el 39% de los pacientes en el grupo de terapia combinada, cumplían los criterios del ACR20 y ACR50 comparados con un 27% y 3%, respectivamente, del grupo que recibía MTX solamente^{18,19,27,28}.

Anti-TNF α y tuberculosis

El uso de este tipo de terapias biológicas a nivel mundial se ha acompañado de reportes de TB, en los cuales se ha implicado reactivación o infección reciente de la infección con una asociación temporal temprana, en el caso del infliximab, o con un aumento del número de casos esperados en dichas poblaciones, como con el etanercept, en la cual no se conoce la proporción de cuáles casos son debidos a infección reciente o a reactivación de la patología. Este tema ha despertado el interés a nivel mundial, lo cual se observa en revisiones cada vez más frecuentes del tema dadas las implicaciones económicas y sociales y a que se tiene una serie de terapias altamente efectivas, a las que cada vez se les encuentra un mayor número de aplicaciones, y al hecho de que estén asociadas con una enfermedad como la TB que requiere una cuidadosa aproximación diagnóstica y terapéutica dada la presentación observada en este grupo de pacientes^{18,19,29,30,31}.

En el reporte de Keane y colaboradores se identificaron 70 casos de TB entre aproximadamente 147.000 pacientes que habían recibido la medicación como tratamiento para AR, enfermedad de Crohn y otras patologías³². En otra revisión, en la cual toman los casos de Keane y otros casos reportados a la fecha de publicación de dicho artículo, se encuentra que en total se han reportado 127 casos de TB asociados a infliximab a nivel mundial³⁰.

Cuando se realizó el análisis de los datos del trabajo de Keane, de la forma y el tiempo de presentación de TB, se encontró que 40 pacientes tenían TB extrapulmonar, incluyendo 17 casos de enfermedad di-

seminada, 11 de TB linfática, 4 enfermedad peritoneal, 2 enfermedad pleural y otros 6 pacientes con compromiso orgánico diferente. De los 70 pacientes, 48 desarrollaron la enfermedad después de 3 o menos infusiones. Realizando un análisis detallado se encuentra que el 56% de los pacientes tenía TB extrapulmonar, el 25% tenía forma diseminada; el 78% de los casos de TB activa se presentó en el período correspondiente con las primeras tres infusiones y el 98% en las primeras seis infusiones (cerca de 7 meses)^{20, 32}.

Teniendo en cuenta estos datos, la relación entre el desarrollo de TB y el uso de infliximab fue: la relación temporal entre el inicio de la terapia y el comienzo de la enfermedad activa; una rata estimada de 24,4 casos por 100.000 en los Estados Unidos, comparado con una rata previa estimada de TB en pacientes americanos con AR que no hubieran recibido la droga de 6,2 por cada 100.000 y una frecuencia más alta de formas de presentación asociadas con inmunosupresión^{18,19,30,32}.

Hasta marzo de 2002, 121.000 pacientes habían sido tratados con etanercept a nivel mundial, con cerca del 94% de los pacientes tratados en los Estados Unidos. Durante los trabajos clínicos, 19 pacientes con historia de test de tuberculina positivo recibieron etanercept pero no se encontró evidencia de reactivación de la TB¹⁹. Existe un reporte realizado por Manadan y colaboradores en el cual se detectaron 25 casos de TB que ocurrieron durante o después del tratamiento con etanercept^{19,33}. Basados en estos datos, los autores calculan una rata cruda mundial de 20,7 casos por 100.000 que reciben etanercept. Adicionalmente encuentran que un porcentaje ligeramente superior al 50% de los pacientes presentan TB extrapulmonar, similar a la proporción encontrada en los pacientes que reciben infliximab. En contraste a lo que sucede con el infliximab, el desarrollo de TB en estos pacientes ocurre con un intervalo de tiempo mucho más prolongado después del inicio del tratamiento, con una mediana de 11,5 meses (rango 1-20)¹⁹.

En España, Gómez-Reino publica los datos de tuberculosis en pacientes que reciben tratamiento con los inhibidores del TNF α (infliximab y etanercept), basados en los datos obtenidos de la Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española

de Reumatología, y señala un incremento importante en el riesgo de tuberculosis comparado con tasas previas (1.893 casos para el año 2000, infliximab, y 1.113 casos para el año 2001), dados por 17 casos de TB (de 118 reportes de diferentes procesos infecciosos en 1540 pacientes), con un porcentaje de suspensión por diferentes eventos adversos del 14% y con un 81% de los pacientes que continuaban con la terapia a 24 meses. Se deben tener en cuenta diferentes aspectos, como el hecho que la incidencia anual de TB es 3-5 veces superior en España que en otros países europeos o los Estados Unidos de Norteamérica, y que en la última revisión de dicha base, después de una adecuada implementación de las guías para los pacientes que iban a recibir terapia con agentes biológicos, en el período comprendido en los primeros 5 meses de 2002 solamente se había reportado un nuevo caso³⁴.

Aunque no existe una evidencia clara del porqué los pacientes que reciben este tipo de terapias podrían ser más susceptibles a desarrollar TB, si se describen los posibles eventos que pueden estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad, que van desde las diferencias en el modo de aplicación de las terapias, los efectos de inhibición de las diferentes formas del TNF α , los efectos inmunomoduladores de los medicamentos, hasta los factores de riesgo predisponentes en este tipo de pacientes, que incluyen: individuos provenientes de países con alta prevalencia de TB, uso de drogas intravenosas, coinfección con VIH, hallazgos radiológicos sugestivos de TB, patologías asociadas (diabetes, enfermedad renal crónica, silicosis, cierto tipo de neoplasias y malnutrición) y uso de otros medicamentos con efecto inmunosupresor^{18,19,29,30}.

Es así como en la literatura se encuentra una serie de recomendaciones que insisten en el estudio adecuado de estos pacientes antes de considerar el inicio de los anti-TNF α , descartando TB latente hasta procesos de TB activa con recomendaciones para el tratamiento según sea el caso.

Tuberculosis latente

La tuberculosis latente (TBL) está presente en aquella persona que adquiere la infección por el M. Tuberculosis y cuyo organismo es capaz de conte-

ner la infección y el crecimiento del microorganismo, pero el cual continúa vivo en el paciente infectado y posteriormente puede convertirse en enfermedad activa. Estos pacientes generalmente no manifiestan signos ni síntomas de la enfermedad, no tienen capacidad infectante, usualmente tienen una prueba de tuberculina positiva y si no reciben un tratamiento adecuado tienen mayor riesgo de desarrollar un proceso activo que la población general a largo plazo³⁵.

En los países desarrollados o con baja incidencia de TB, la mayoría de nuevos casos de enfermedad activa resultan de la reactivación de tuberculosis latente (TBL), encontrando que en los pacientes con TBL sin otros factores de riesgo la probabilidad anual estimada de reactivación es del 0,1%, y que el 10% de estos pacientes con TBL desarrollará infección activa en el transcurso de su vida. Sin embargo, cuando se asocian diferentes factores de riesgo, la probabilidad de reactivación de la enfermedad es mucho mayor. Dentro de estos factores de riesgo se mencionan: los pacientes con coinfección con VIH, en los cuales el riesgo está aumentado más de 100 veces, los pacientes sometidos a transplante, que reciben quimioterapia para neoplasia, malignidad hematológica, carcinomas de cabeza y cuello, uso prolongado de esteroides, silicosis, enfermedad renal y, por ende también, aquellos pacientes que reciban otro tipo de terapias inmunosupresoras como es el caso de los anti-TNF α , para lo cual ya se han descrito incluso guías preliminares de estudio y manejo en pacientes candidatos a recibir dicho tipo de medicamentos³⁶⁻³⁹.

Vacunas contra la tuberculosis

Antes de mencionar las recomendaciones para el diagnóstico y manejo de estos pacientes, se mencionarán aspectos relacionados con la prevención de la TB, ya que a un futuro se convierte en una interesante estrategia terapéutica a nivel mundial, no solo para los pacientes candidatos a recibir inhibidores del TNF α sino para la población en general teniendo en cuenta los importantes antecedentes epidemiológicos de la enfermedad.

Los microbiólogos franceses Calmette y Guérin, por medio de la atenuación del *Mycobacterium bovis*

en medio de cultivo enriquecido con bilis, desarrollaron la vacuna que actualmente se aplica en recién nacidos, protegiéndolos contra la enfermedad tuberculosa, desafortunadamente sin prevenir de igual forma la aparición de la enfermedad pulmonar en adultos. El conocimiento de los mecanismos por los cuales se detiene el espectro de enfermedad en el 90% de los casos de los pacientes infectados y la aparición de la misma en el restante 10% ha permitido formular hipótesis en la fabricación de nuevas vacunas que tengan mayor efectividad que la actual^{14,40}.

Se plantean dos estrategias en el desarrollo de nuevas vacunas, la primera basada en los pocos antígenos seleccionados para ser presentados a las moléculas de histocompatibilidad tipo I y II a los linfocitos CD8 y CD4, respectivamente; la segunda basada en un gran repertorio antigénico para activar poblaciones de CD4, CD8 y células T no convencionales. Esta última estrategia es la base de vacunas atenuadas. Las dos estrategias anteriores no son mutuamente excluyentes, así el régimen podría constituirse con una vacuna altamente eficaz de cepas atenuadas pre-exposición seguida de una vacuna subunitaria post-exposición. La base de dichas vacunas depende del tiempo de infección, así, el primer grupo de vacunas estará constituido por antígenos que se expresan de forma inmediata por la micobacteria una vez se produce la infección, y el segundo por antígenos que se expresan de forma tardía. Ejemplos de las mismas son el Antígeno 85 como candidato pre-exposición y el HspX para post-exposición¹⁴.

Se han identificado aproximadamente 30 productos de genes con diferente expresión en *M. bovis* BCG y *M. Tuberculosis*. La efectividad de estos productos genéticos como vacunas ha sido determinada en constructores experimentales diseñados en ratones, y se ha encontrado que el Rv3407 es capaz de alcanzar un nivel de protección similar al que se obtiene con la exposición a BCG y a su vez incrementa el nivel alcanzado de protección previo en ratones vacunados con BCG, constituyéndose así en un candidato en ensayos clínicos de estimulantes de inmunidad post-vacunación^{14, 40}.

Otra estrategia para aumentar la prevención de la tuberculosis se basa en potenciar la vacuna actual BCG. Dicha vacuna tiene la suficiente capacidad de

estimular adecuadamente linfocitos CD4 positivos pero falla en activar linfocitos CD8 positivos. Dicho obstáculo se podría superar con la introducción de péptidos a la vacuna original dando como resultado la rBCG_{hly}, que si bien no perfora la membrana del fagosoma si permite la translocación de los antígenos hacia el citosol para ser cargados a las moléculas de histocompatibilidad tipo I permitiendo así su presentación a los linfocitos T CD8 positivos. Así mismo, a esta primera cepa rBCG_{hly} se ha adicionado una cepa mutante con ausencia de ureasa (indispensable en el mecanismo de inhibición de la acidificación del fagosoma por parte de la micobacteria) dando como resultado la cepa deltaUrer BCG_{hly}, altamente protectora en cepas de ratones, disminuyendo la concentración del bacilo en gotas provenientes de ratones infectados en un nivel de 2 log entre 2 y 13 semanas después de la aplicación, prolongando el tiempo de sobrevivencia de los mismos frente a aquellos que sólo recibieron BCG. Este constructo de vacuna se encuentra en la actualidad licenciado por el Vaccine Project-Management GmbH (Braunschweig, Alemania)^{14, 40}.

Manejo

Aquellos pacientes que sean candidatos a recibir terapias anti-TNF α deben ser estudiados para TBL, por lo que se recomienda un excelente interrogatorio, un adecuado examen físico, realizar una radiografía de tórax y una prueba con tuberculina^{19, 38, 39}.

Prueba de tuberculina

La prueba de tuberculina se utiliza como monitoreo en caso de sospecha de infección latente por el M. tuberculosis en poblaciones de alto riesgo. Se aplican intradérmicamente 5 unidades de tuberculina en la superficie volar del antebrazo y posteriormente se realiza la lectura tomando la medida de la induración, mas no del eritema, dicha lectura debe ser realizada 48 a 72 horas después de haber sido aplicada. Es necesario realizar esta prueba antes del inicio de medicaciones anti-TNF α para valorar TBL. El valor predictivo positivo de la prueba de tuberculina en poblaciones con baja frecuencia de TB es menor del 50%, así que un resultado positivo debe ser interpretado con cautela. Algunos

falsos positivos pueden corresponder a infecciones por micobacterias no tuberculosas y al antecedente de vacunación con BCG en la infancia, situaciones que se deben tener en cuenta para la interpretación de la prueba en la evaluación previo a inicio de inhibidores del TNF α . Los resultados falsos negativos se deben en su mayoría a un estado de inmunosupresión ya sea secundaria a infecciones como VIH, medicamentos o desnutrición, entre otros. Teniendo en cuenta lo anterior, la recomendación actual es que pacientes con prueba de tuberculina negativa (*induración menor a 10 mm*), que no tengan factores epidemiológicos para infección por M. tuberculosis, pueden recibir terapia con agentes inhibidores del TNF α y no requieren mayores estudios complementarios, teniendo en cuenta que dicho manejo está descrito para poblaciones con bajo riesgo, que no es el caso de Colombia^{20, 38}.

Los pacientes con prueba de tuberculina positiva (*induración de 5 mm o mayor*), con factores epidemiológicos y pacientes con prueba de tuberculina mayor a 10 mm deben ser candidatos a otros exámenes complementarios con el fin de descartar o confirmar tuberculosis activa o para decidir tratamiento, por ser un caso de tuberculosis latente. Pacientes con prueba de tuberculina positiva con radiografía de tórax normal o compatible con TB pulmonar inactiva con cultivo de esputo negativo deben recibir tratamiento para tuberculosis latente, antes del inicio de la terapia con inhibidores de TNF α ^{19, 29, 38, 39}.

Los pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, aquellos que venían recibiendo anti-TNF α más otros agentes inmunosupresores) con induración en la prueba de tuberculina menor a 5 mm se consideran en casos contados candidatos para recibir terapia preventiva en la presencia de factores epidemiológicos de riesgo para TB, sin embargo, la decisión de tratamiento de la tuberculosis latente en este grupo de pacientes debe basarse en el análisis del caso en particular y en conjunto con especialistas en dicha entidad (infectólogo, neumólogo), a la vez que se recomienda la realización de una radiografía de tórax para establecer lesiones que indiquen la presencia de lesiones cicatrizales o que indiquen la presencia de otro tipo de infección oportunista (por ejemplo histoplasmosis). A los pacientes que se decide no iniciar terapia preventiva se les debe vigilar estrechamente por la presencia

de signos o síntomas que sugieran la presencia de actividad de la enfermedad^{18, 19, 29, 38}.

El tratamiento de la TBL debe realizarse con isoniazida, 300 mg diarios por 9 meses, con un régimen alternativo consistente en rifampicina, 600 mg cada día por 4 meses, realizando pruebas de función hepática antes del inicio de la terapia y en especial en aquellos pacientes que reciben otros medicamentos con posibilidad de hepatotoxicidad (por ejemplo metotrexate). Se recomienda además realizar evaluación cada 2 semanas de aminotransferasas en el caso de escoger la terapia en un curso corto con pirazinamida y rifampicina. La rifabutin (de la clase de rifamicinas) puede remplazar la rifampicina a dosis de 300 mg/día para evitar interacciones con medicaciones tales como corticoides y ciclosporina, ya que ésta disminuye sus concentraciones séricas al ser un potente inductor del citocromo P450^{18, 19, 29, 37}.

La duración de la profilaxis antes del inicio de la terapia anti-TNF no ha sido bien establecida, aunque se prefiere terminar el curso de terapia preventiva antes del inicio de cualquier agente perteneciente a esta clase de medicamentos. En los casos en que la condición clínica lo permita se podrían iniciar, si hay tolerancia adecuada, 1 ó 2 meses después de haber iniciado la profilaxis¹⁸.

Conclusión

Los agentes inhibidores del TNF α son medicamentos que cada vez adquieren mayor importancia en el tratamiento de la AR y otro tipo de patologías reumáticas. Por los casos reportados queda claro que estos pacientes están en riesgo de sufrir alguna forma de tuberculosis, y que ésta no tiene la forma de presentación típica de la enfermedad, con un gran porcentaje de pacientes que sufren formas extrapulmonares. Por lo anterior, es necesario realizar un estudio preliminar y de clasificación de riesgo adecuados, previo al inicio de dichos agentes.

El papel del TNF α en la defensa del huésped contra el M. tuberculosis ha sido demostrado en estudios experimentales en animales, pero aún no están claras las diferencias que podrían existir entre los diferentes agentes inhibidores del TNF α y los me-

canismos que podrían incidir en un mayor riesgo con el uso de infliximab o etanercept. Por la evidencia presentada hasta el momento se asume que el desarrollo de TB activa se debe a un efecto clase que se esperaría con el uso de cualquier anti-TNF α , sin embargo se debe esperar a que se realicen estudios futuros e investigaciones complementarias que contribuyan a clarificar mejor el panorama, resaltando primero el gran avance terapéutico que se ha dado con las terapias dirigidas contra el TNF α , con impacto tanto en la calidad de vida de los pacientes como en la progresión de las distintas patologías, así como la seguridad que se ha demostrado con una adecuada selección y seguimiento de estos pacientes previo a su inicio.

Referencias

1. Kurth R, Haas WH. Epidemiology, diagnostic possibilities, and treatment of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(ii): ii59-ii66.
2. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care* 2000; 161: 1371-1395.
3. Kaufmann SHE. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(ii): ii54-ii58.
4. Muñoz N. Curable Diseases Go Untreated. *Latin American Report* 1999, 11 august 1999. InterPress Third World News Agency (IPS). Disponible en www.converge.org.nz/lac/articles/news990811a.htm. Acceso el 19 de agosto de 2003.
5. The Americas. Summary of TB control policies. WHO report 2003 Global Tuberculosis Control; 143-154.
6. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, República de Colombia, Ministerio de Salud, Dirección General de Promoción y Prevención. Hace parte de la Resolución Número 00412 de 2000. Disponible en: www.metrosalud.gov.co/Paginas/Protocolos/MinSalud/guías/06-TUBERCULOSIS.htm. Acceso el 19 de agosto de 2003.
7. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Boletín Epidemiológico Semanal: Semana Epidemiológica No.18, abril 28 a mayo 4 de 2002; 1-8. Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Epidemiología y Laboratorio Nacional de Referencia, Ministerio de Salud de Colombia.
8. Cytokines. Cellular and molecular immunology. Abbas Abul K, Lichtman Andrew H. Saunders. Elsevier Science (USA). Philadelphia. Fifth edition 2003 Chapter 11: 243-274.
9. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999 (Suppl.); 57: 16-21.
10. Bigda J. TNF receptors- how they functions and interact. *Arch Immunol Ther Exp* 1997; 45: 263-270.
11. Feldmann M, Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38 (Suppl 2): 3.
12. Choy EHSM, Panayi GS. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.

13. Pathology. Robbins. Seventh Ed. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). Chapter 9: 370-373.
14. Kauffman SHE. New issues in Tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (suppl II): ii50-ii56.
15. Hallman M, Rämét M, Ezekowitz RA. Toll like receptors as Sensors of Pathogens. *Pediatric Research* 2001; 50: 315-332.
16. Houde M, Bertholet S, Gagnon E, Brunet S, Goyette G, Laplante A et al. Phagosomes are competent organelles for antigen cross-presentation. *Nature* 2003; 425: 402-406.
17. LaDuca JR. Targeting tumor necrosis factor alpha. New drugs used to modulate inflammatory diseases. *Dermatologic Clinics* 2001; 19 (4): 617-635.
18. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin of North Am* 2003; 29 (1): 185.
19. Gardam M, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infectious Diseases* 2003; 3(3): 148-155.
20. 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.
21. Correa PA, Gómez LM, Anaya JM. Polimorfismo del TNF- α en autoinmunidad y tuberculosis. *Biomédica* 2004; 24 (Supl.): 43-51.
22. Criscione LG, St. Clair W. Tumor necrosis factor a antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14: 204-211.
23. Smith Jr, Levinson RD, Holland GN. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Care & Research* 2001; 45: 252-257.
24. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and Efficacy of Tumor Necrosis Factor a Blockade in Systemic Lupus Erythematosus. An Open-Label Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3161-3169.
25. Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC et al. Infliximab and methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
26. Harriman G, Harper L K, Schaible T. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF a treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (Suppl. I): i161-164.
27. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann R et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75)-Fc Fusion Protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-147.
28. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1586-1593.
29. Long R, Gardam M. Tumor necrosis factor-a inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168 (9): 1153-1156.
30. Mohan AK, Coté TR, Siegel JN, Braun MM: Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheum* 2003; 15: 179-184.
31. Hamilton CD. Tuberculosis in the Cytokine Era: What Rheumatologists Need to Know. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2085-2091.
32. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J et al. Tuberculosis associated with infliximab, a Tumor necrosis factor-a neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345 (15): 1098-1104.
33. Manadan AM, Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Sequeira W, Block JA. Tuberculosis and etanercept. *Proceedings of American College of Rheumatology Conference*; October 2002; abstract 356.
34. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez Valverde V, Mola EM, Montero MD, on behalf of the BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
35. Questions and Answers About TB. Department of Health and Human Services Centers For Disease Control and Prevention National Center for HIV, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination; January 2002; 1-20.
36. Schwartzman K. Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *CAMJ* 2002; 166 (6): 759-761.
37. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1860-1866.
38. American Thoracic Society, Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: s221-s247.
39. Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R. 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 (SII): II62-II63.
40. Kaufmann SHE. Is the development of a new tuberculosis vaccine possible? *Nat Med* 2000; 6: 955-960.