

REVISIÓN DE LITERATURA

# Reactivación de tuberculosis pulmonar (TBC) con el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) en artritis reumatoide. A propósito de un caso

José B. Martínez V.<sup>1</sup>, Yimy F. Medina V.<sup>2</sup>, Roberto Parga<sup>2</sup>, José Félix Restrepo<sup>3</sup>, Antonio Iglesias G.<sup>4</sup>, Federico Rondón<sup>5</sup>

## Resumen

Mujer de 56 años con historia de artritis reumatoide quien desarrolla reactivación de tuberculosis pulmonar (TBC) después de un año de tratamiento con terapia biológica (antagonista del factor de necrosis tumoral alfa). Se discute mecanismos fisiopatológicos, enfoque diagnóstico, tratamiento de la TBC y algunas recomendaciones para el uso de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas.

**Palabras claves:** tuberculosis, antagonistas del FNT $\alpha$ , artritis reumatoide.

## Summary

Woman 56 years old, with history of rheumatoid arthritis who develops reactivation of pulmonary tuberculosis (TBC) after 1 year of treatment with

biological therapy (antagonist of the tumor necrosis factor alpha). It is discussed physiopathological mechanisms, diagnostic approach, treatment of TBC and some recommendations for the use of biological therapy in patients with rheumatic diseases.

**Key words:** tuberculosis, antagonist of TNF $\alpha$ , rheumatoid arthritis

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es el prototipo de enfermedad reumática inflamatoria de naturaleza autoinmune, crónica, de etiología desconocida, que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial; su curso generalmente es destructivo, progresivo y de mal pronóstico, si no se realiza diagnóstico precoz, y tratamiento rápido y agresivo.

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ) y la interleuquina 1 (IL-1) son las citoquinas principales de la respuesta inflamatoria ante infecciones o estímulos inflamatorios, y juegan un papel importante en la patogénesis y expresión clínica de la AR, parti-

- 
1. Médico internista, residente de reumatología, Universidad Nacional de Colombia.
  2. Residente de medicina interna, Universidad Nacional de Colombia.
  3. Profesor asociado de medicina interna y reumatología, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Unidad de Reumatología.
  4. Profesor titular de medicina interna y reumatología, Universidad Nacional de Colombia.
  5. Profesor asociado de medicina interna y reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

---

Recibido para publicación: febrero 4/2005  
Aceptado en forma revisada: febrero 25/2005

cipando en el proceso inflamatorio articular, destrucción del cartílago articular y desmineralización ósea<sup>1-3</sup>. El FNT $\alpha$  también participa en la estimulación y reclutamiento de polimorfonucleares y macrófagos en focos de infección. La activación de estas células, es un mecanismo para erradicar microorganismos no virales y actividad antitumoral<sup>4</sup>. Estudios experimentales en animales han informado que el FNT $\alpha$  aumenta la capacidad de los macrófagos para fagocitar y destruir el *Micobacterium Tuberculosis* (MT), contribuyendo, además, a la formación del granuloma, y de esta forma previniendo la diseminación del microorganismo<sup>5,6</sup>.

Con el advenimiento de la biología molecular y de un mayor conocimiento en la patogénesis de la AR, nuevos medicamentos con efecto biológico se han introducido en el tratamiento de esta enfermedad; dentro de estos están los antagonistas del FNT $\alpha$ . Así se obtiene un impacto significativo en el tratamiento, se logra mejorar la calidad de vida y el comportamiento clínico, y se retarda la progresión de la enfermedad.

No obstante, el uso de estos medicamentos conlleva a modificaciones del sistema de defensa del huésped, favoreciendo de esta forma la aparición de infecciones por gérmenes oportunistas, desarrollo o reactivación de infecciones crónicas como la tuberculosis (TBC), aspergilosis, histoplasmosis, listeriosis, entre otras, como también el desarrollo de enfermedades desmielinizantes, meningitis aséptica, alteraciones hematológicas y neoplasias<sup>7-13</sup>.

Nuestro interés es informar un caso de reactivación de TBC pulmonar en una paciente con AR en tratamiento con terapia anti-FNT $\alpha$  (infiximab) y otras drogas inmunosupresoras, y ofrecer algunas recomendaciones y consideraciones en estos casos especiales.

### Presentación de caso clínico

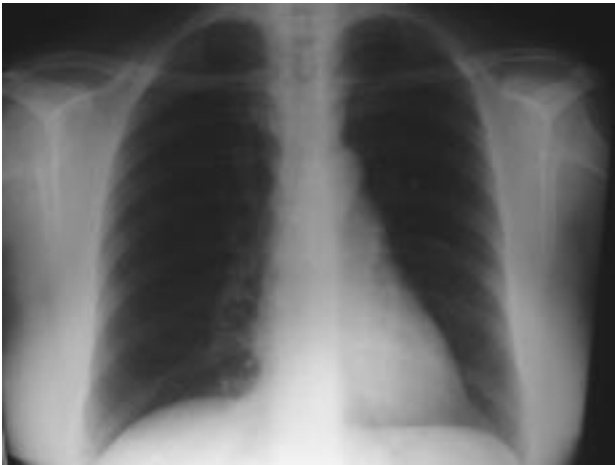
MC, es una paciente femenina de 56 años, con historia de AR severa con síndrome de Sjögren secundario de 20 años de evolución, resistente al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD), a quien se le inició tratamiento con infiximab 200 mg endovenoso cada 8 semanas desde hacía 60 semanas aproximadamente, aso-

ciado a metotrexate 7,5 mg semanales, cloroquina 250 mg/día, prednisolona 5 mg/día, naproxeno 500 mg/día, suplemento de calcio, calcitriol y ácido fólico. Es hospitalizada en el servicio de medicina interna y reumatología por cuadro de dos semanas de aparición de rinorrea purulenta, disfonía, tos húmeda con expectoración muco purulenta, deterioro de clase funcional, astenia, adinamia, diaforesis nocturna, escalofríos y fiebre cuantificada 39-40,3°C. Con antecedente de TBC pulmonar a los 11 años de edad, tratada y asintomática respiratoria, con radiografía de tórax normal (figura 1) y prueba de Mantoux (PPD) negativa previa al inicio de terapia biológica (anti-FNT $\alpha$ ). Al examen físico de ingreso presentaba polipnea, tirajes intercostales bajos, cianosis periférica, presencia de estertores húmedos finos bibasales y en ápice derecho soplo tubárico, sin evidencia de actividad articular inflamatoria. Hemograma con leucocitosis, neutrofilia, gasimetría arterial con hipoxemia leve y alcalosis respiratoria; proteínas séricas, transaminasas, electrolitos y función renal estaban conservadas. La radiografía de tórax mostraba infiltrados alveolares a nivel de lóbulo inferior izquierdo y superior derecho, asociado a imágenes cavitadas, no evidentes en radiografías previas (figura 2). Se plantea como posible diagnóstico, teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente, neumonía multilobar adquirida en comunidad en paciente inmunocomprometido, asociada a reactivación de TBC pulmonar.

La baciloscopia (BK) seriada de esputo fue negativa en varias ocasiones para bacilo alcohol resistente (BARR) y ante la sospecha clínica de reactivación de TBC pulmonar se inicia tratamiento tetraconjugado con pirazinamida, isoniazida, rifampicina y etambutol a dosis según las guías de tratamiento para TBC.

Los medicamentos inmunosupresores fueron suspendidos por riesgo de toxicidad hepática y hematológica; se realiza fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) evidenciándose abundante salida de *caseum* de lóbulo superior derecho; la BK directa fue nuevamente negativa para BARR.

La tomografía de tórax (TAC) informó consolidación neumónica basal izquierda y en lóbulo supe-



**Figura 1.** Radiografía de tórax normal previa a inicio de terapia biológica.



**Figura 2.** Presencia de infiltrados alveolares en lóbulo inferior izquierdo y superior derecho asociados a imágenes cavitadas.



**Figura 3.** Consolidación apical derecha asociada a cavitaciones y tractos fibrosos.



**Figura 4.** Radiografía de tórax cuatro semanas después de tratamiento anti TBC.

rior derecho asociada a importantes cavitaciones y tractos fibrosos en lóbulo superior y medio derecho que sugerían reactivación de TBC (figura 3). Por tal razón se realiza prueba de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) del BAL, la cual fue positiva para M. Tuberculosis y se continúa con tratamiento anti TBC. Seis semanas después era asintomática respiratoria y con radiografía de tórax de control normal (figura 4). Presentaba reactivación inflamatoria articular que hizo necesario reiniciar la terapia combinada de DMARD y considerar si era conveniente el reinicio de anti-FNT $\alpha$  por la excelente respuesta clínica previa.

## Discusión

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica, de etiología aún desconocida, que conlleva a la destrucción progresiva de la articulación, deterioro de la clase funcional y aumento de la morbi-mortalidad<sup>14</sup>. En muchos casos se presenta con manifestaciones extraarticulares que le atribuyen un impacto más agresivo y de peor pronóstico<sup>15</sup>. El 80% de los pacientes afectados después de los 20 años se encuentran incapacitados y la expectativa de vida es reducida en promedio de 3 a 18 años<sup>14,16</sup>. Hoy por hoy se consi-

dera a la AR como una emergencia médica, que requiere un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Un mejor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad ha permitido establecer que la membrana sinovial de pacientes con AR se caracteriza por presentar hiperplasia, angiogénesis e infiltrado de células inflamatorias, principalmente el linfocito CD4+, el cual, al activarse ante un estímulo antigénico, induce a los macrófagos, monocitos y fibroblastos sinoviales a la producción de citoquinas pro inflamatorias como la IL-1, IL-6 y FNT $\alpha$  que van actuar de forma sinérgica, induciendo a la producción de metaloproteasas de matriz (MMP) por los sinoviocitos y condrocitos, perpetuando el proceso inflamatorio y resortivo que conlleva a la destrucción articular<sup>3,17,18</sup>.

El FNT $\alpha$  y la IL-1 son las citoquinas más importantes en la patogénesis de la AR. Sus concentraciones séricas y en el líquido sinovial son elevadas en estos pacientes<sup>19,20</sup>, por lo tanto, tratamientos dirigidos a inhibir la acción biológica de estas citoquinas son objetivos terapéuticos de esta enfermedad.

El efecto biológico del FNT $\alpha$  está mediado por su unión a dos receptores, el receptor tipo I (p55) y el receptor tipo II (p75), los cuales hacen parte de la gran familia de receptores de superficie celular. El receptor tipo II juega un papel importante en la estimulación y proliferación de la célula T, mientras que el receptor tipo I parece estar implicado de forma importante en la defensa del huésped y respuesta inflamatoria<sup>21,22</sup>.

El FNT $\alpha$  está relacionado en forma estrecha con la defensa del huésped contra el *Micobacterium Tuberculosis* (MT). Se ha informado, en estudios experimentales, la importancia del receptor tipo I en la formación del granuloma durante la infección por MT; de esta forma controla y evita la diseminación de la infección. Estudios *in vitro* han informado, además, que el FNT $\alpha$  aumenta la capacidad de los macrófagos para fagocitar y destruir la bacteria, y de mediar en la apoptosis del macrófago después de la infección basilar<sup>5,6,23</sup>.

De tal manera que, al bloquear la acción del FNT se genera una respuesta inmune anormal a la infección permitiendo que la bacteria no sea destruida, no se forme el granuloma y se disemine la infección<sup>24</sup>.

Estudios en el polimorfismo del gen del FNT $\alpha$ , región promotora -308, han informado que la homocigosis FNT I/FNT I se asocia con susceptibilidad para la TBC, mientras que el genotipo heterocigoto FNT I/FNT II es protector para el desarrollo de esta entidad<sup>25</sup>.

Por tal razón, la terapia dirigida contra el FNT $\alpha$ , “antagonistas del FNT $\alpha$ ”, en la AR y otras enfermedades autoinmunes inflamatorias, como la espondilitis anquilosante, vasculitis, miopatía inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, entre otras<sup>26,27</sup>, a pesar de que ha permitido mejorar la calidad de vida de estos pacientes retardando la progresión clínica y radiológica de la enfermedad<sup>28</sup>, ha sido motivo de preocupación por su gran variedad de efectos adversos, entre los que se incluyen mayor riesgo de infecciones por gérmenes comunes y oportunistas como la TBC, aspergilosis, histoplasmosis, listeriosis, entre otras infecciones<sup>23,24,29-31</sup>, como también un mayor riesgo para desencadenar neoplasias, vasculitis, pseudo lupus, enfermedad desmielinizante e insuficiencia cardíaca<sup>7-12</sup>.

Existen en el mercado farmacéutico tres medicamentos antagonistas del FNT $\alpha$ , los cuales han sido introducidos desde 1998, y han tenido un gran impacto en el tratamiento de la AR. El infliximab (Remicade), un anticuerpo (Ac) monoclonal quimérico IgG1, 75% humano -25% murino, con una alta afinidad y especificidad para unirse al FNT $\alpha$ ; etanercept (Enbrel), una proteína de fusión dimérica constituida por dos cadenas del monómero del receptor extracelular recombinante p75 para el FNT $\alpha$  unido a la porción Fc de la IgG1; y el adalimumab (Humira), un Ac monoclonal recombinante humano IgG1 que se une con alta afinidad al FNT $\alpha$ .

Sin duda la más prevalente de las infecciones asociadas con el uso de estos medicamentos es la TBC<sup>24,32</sup>, que generalmente se manifiesta como reactivación de infección latente y en algunos casos de infección primaria.

Algunos estudios clínicos señalan que la incidencia de TBC es más alta con infliximab, seguida por el adalimumab y etanercept<sup>33</sup>, y en más del 50% de los casos el compromiso es extrapulmonar o diseminado<sup>34</sup>. Aún se desconoce, qué factores están relacionados con estas diferencias en cuanto a la

incidencia de TBC y los diferentes antagonistas del FNT $\alpha$ . Sin embargo, se considera que diferencias en la farmacocinética y el mecanismo de acción de inhibición en la actividad del FNT $\alpha$  por su polimorfismo genético son relevantes en algunos aspectos de la eficacia y la generación de efectos adversos<sup>25,35</sup>.

Hasta el año 2000 la incidencia estimada de TBC en la población general de Estados Unidos (EU) era 5,8 casos por 100.000 habitantes, en pacientes con AR 6,2 casos por 100.000<sup>36</sup>. Basados en información suministrada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EU (FDA), posterior a la introducción de antagonistas del FNT $\alpha$  la prevalencia de TBC con infliximab en pacientes con AR, hasta mayo del 2001, era de 24,4 casos por 100.000 habitantes<sup>9</sup>.

Hasta marzo de 2002, aproximadamente 200.000 pacientes con AR eran tratados con infliximab, 172 casos de TBC habían sido informados, de los cuales 32% eran de EU y un 68% de fuera; 45% de los casos se manifestaron como TBC extrapulmonar o diseminada, presentándose en las primeras 6 semanas el 75% de los casos y el 95% en los primeros 7 meses después del inicio del medicamento. 150.000 pacientes habían sido tratados con etanercept a nivel mundial, informándose 38 casos de TBC, 53% de ellos tratados en EU y 47% fuera; 50% de los casos se manifestaron en forma de TBC extrapulmonar similar a lo informado con infliximab y el tiempo de tratamiento promedio fue de 11,2 meses (1 a 22 meses) diferente a los informes con infliximab. Con respecto al adalimumab, 2.500 pacientes habían sido tratados, 13 casos de TBC informados, 23% en EU y 77% fuera, 40% manifestado en forma extrapulmonar, con tiempo de tratamiento promedio de 3 a 8 meses<sup>34</sup>.

Keane y colaboradores<sup>29</sup> informaron en su estudio 70 casos de TBC en 147.000 pacientes tratados con infliximab para el tratamiento de AR, enfermedad de Crohn, entre otras patologías, encontrando que el 56% de los casos presentaron TBC extrapulmonar, 25% diseminada; la gran mayoría de estos pacientes venían recibiendo uno o más inmunosupresores diferentes como corticosteroides, metotrexate, azatioprina, ciclosporina. El 78% de los casos expresó clínicamente la TBC en las primeras 12 se-

manas del inicio del infliximab, 11% tenían antecedente de TBC<sup>9</sup>. Nuestra paciente, venía recibiendo infliximab desde hacía aproximadamente 60 semanas, concomitantemente con cloroquina, metotrexate y prednisolona, medicamentos que también se asocian a inmunosupresión y mayor incidencia de infección; tenía además antecedente de TBC pulmonar tratada en la adolescencia y su expresión clínica consistió en reactivación de TBC pulmonar, que difiere en cuanto al intervalo de tiempo y presentación clínica con respecto a lo descrito anteriormente.

La mayoría de los casos de TBC asociada con el uso de antagonistas del FNT $\alpha$  corresponde a reactivaciones de la infección. Reportes histopatológicos de biopsias pulmonares realizadas a estos pacientes informan ausencia de granulomas y disminución en la apoptosis de los macrófagos pulmonares, junto a importantes cambios fibróticos e infiltración linfocitaria<sup>4-8</sup>. La respuesta inmune anormal que inducen estos medicamentos, al modificar los mecanismos que mantienen la infección localizada, explica por qué la mayoría de casos de TBC sean extrapulmonares y diseminadas<sup>4-6,8,21,24,37</sup>.

Varios factores han sido involucrados en la susceptibilidad de desarrollar TBC en pacientes con AR que reciben estos medicamentos: los relacionados con su mecanismo de acción y otros no relacionados con este, como son el país de origen, historia de TBC, edad, comorbilidad asociada y medicamentos inmunosupresores concomitantes<sup>24,32,37</sup>.

El diagnóstico de TBC en pacientes inmunocomprometidos, que reciben antagonistas del FNT $\alpha$ , se hace más difícil, ya que la interrupción de la actividad de esta citoquina se asocia con ausencia de formación de granulomas, respuesta inmune aberrante a un pequeño número de bacilo tuberculoso, donde los hallazgos radiológicos y baciloscopia de esputo no son concluyentes; como sucedió con nuestra paciente, quien mostraba hallazgos radiológicos apicales que sugerían proceso de consolidación con tres baciloscopias negativas para bacilo alcohol resistente, baciloscopia de lavado broncoalveolar (BAL) negativa, por lo que se realiza examen de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) debido a la alta sospecha que teníamos de TBC, teniendo en cuenta múltiples factores de riesgo. La PCR fue positiva, confirmó el diagnóstico de TBC pulmonar y por ello

se inició manejo anti-TBC con mejoría clínica de la paciente al octavo día de tratamiento.

Existen consensos y recomendaciones para el uso de antagonistas del FNT $\alpha$  en AR y otras enfermedades autoinmunes inflamatorias<sup>38</sup>, donde se hace énfasis en que a todo paciente a quien se le vaya a iniciar este tipo de medicación se le debe realizar una buena historia clínica, determinando historia anterior de TBC, si ésta fue tratada y cuál fue su extensión, además deben realizarse pruebas de tamizaje en busca de TBC latente (TBCL) con el fin de tratarla o brindar manejo profiláctico en pacientes en quienes estas pruebas no sean conclusivas.

Deben realizarse la radiografía de tórax, la cual puede ser normal en la mayoría de pacientes con TBCL<sup>41</sup>, y la prueba de Mantoux (PPD), la cual es mandatoria y estándar de oro para el diagnóstico de TBCL, cuyo resultado puede ser interpretado de forma diferentes de acuerdo con las recomendaciones y guías propias de cada país; sin embargo, existen unas guías preliminares para el diagnóstico y tratamiento de TBCL en pacientes con AR antes de iniciar agentes biológicos<sup>39-41</sup>. El valor predictivo positivo de la PPD en países con baja frecuencia de TBC es menor al 50%, por lo tanto su interpretación positiva debe hacerse con mucho recelo. Falsos positivos de esta prueba pueden corresponder a la vacunación con BCG (Bacilo de Calmette-Guerin), la cual deriva de atenuación de *Micobacterium Bovis* (MB); el tamaño de la prueba varía indirectamente con el tiempo de aplicación y no se correlaciona la reactividad de la PPD con la protección que la vacunación brinda para el desarrollo de infección por TBC<sup>42</sup>. Además, la vacunación con BCG es menos efectiva en países endémicos, dificultando la interpretación de la PPD.

El Centro de Control de Enfermedades y Prevención de Atlanta en EU (CDC) recomienda la interpretación de la PPD estratificando los pacientes en bajo y alto riesgo, teniendo en cuenta estados comórbidos<sup>40</sup>. Los pacientes con AR, al igual que aquellos pacientes con VIH, quienes reciben quimioterapia, padecen alguna malignidad hematológica, neoplasia, enfermedad renal crónica, antecedente de TBC tratada, silicosis y quienes reciben corticoides a dosis mayores de 15 mg/día por espacio mayor a 1 mes, terapia biológica incluyendo los antagonistas

del FNT $\alpha$ , se consideran pacientes de alto riesgo para desarrollar TBC o presentar reactivación de infección latente<sup>38-41</sup>.

En pacientes con alto riesgo una PPD mayor o igual a 5 mm es positiva, en pacientes de bajo riesgo una PPD de 10 mm se considera positiva y en pacientes normales, sin ningún factor epidemiológico, una PPD mayor o igual 15 mm se considera positiva para TBCL. Se ha demostrado que pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes con AR, con hasta un 38% de estos, pueden tener pruebas de PPD falsas negativas o “anergia”; esto relacionado con estados de inmunosupresión, actividad severa de la enfermedad y comorbilidad asociada como VIH o desnutrición<sup>43,44</sup>. En estos pacientes, con PPD falsamente negativa, la conducta es controversial; estas guías recomiendan repetir la prueba 5 semanas después y si el paciente tiene historia de vacunación una PPD mayor o igual a 5 mm, se considera positiva<sup>39,40,43,44</sup>.

Como recomendaciones generales la TBCL es definida como la presencia de una PPD positiva o se presenta en aquellos pacientes que no tienen síntomas o signos pero tienen la presencia de cualquiera de los siguientes puntos: 1) infección por VIH, 2) antecedente de TBC o contacto, 3) radiografía de tórax con presencia de complejo de Ghon u otras anomalías típicas radiológicas de TBC, 4) paciente inmunosuprimido o en terapia con inmunosupresores<sup>39,40</sup>.

Aquellos pacientes a quienes se les iniciara tratamiento con antagonistas del FNT $\alpha$  y tengan antecedente o historia de contacto con TBC, que tengan una PPD de 10 mm o más después de 10 años de aplicada la vacuna de BCG, y que muestren hallazgos anormales en radiografía de tórax, deben recibir tratamiento profiláctico para TBC; y pacientes con PPD positiva sin hallazgos anormales en radiografía de tórax y baciloscopia negativa deben recibir tratamiento para TBCL conforme a las guías establecidas para el tratamiento en cada país<sup>39-45,46</sup>.

El tratamiento estandarizado para el manejo de TBCL es con isoniazida 4 mg/kg/día o 2 veces a la semana por 9 meses; sin embargo, existen tratamientos alternativos aceptados con buenos resultados dependiendo de cada paciente; rifampicina 10 mg/kg/día

más pirazinamida 20 mg/kg/día por 2 meses es un tratamiento eficaz, pero ha sido validado sólo en pacientes con VIH. Rifampicina más isoniazida a las dosis mencionadas durante 3 meses es otro esquema de tratamiento profiláctico efectivo en TBCL, al igual que la rifampicina sola durante 4 meses. La vigilancia de la función hepática debe ser muy cuidadosa, por el riesgo de hepatotoxicidad con el uso de estos medicamentos en interacción con drogas modificadoras (DMARD) en pacientes con AR. Después de que la terapia para la TBCL ha sido iniciada, el tratamiento con antagonistas FNT $\alpha$  puede ser iniciado; sin embargo, aún existen controversias en cuanto al tiempo de espera para su inicio, aunque se prefiere concluir el tratamiento profiláctico primero. En pacientes en que los hallazgos radiológicos sugieran TBC activa, el consenso general es de no iniciar la terapia con antagonistas del FNT $\alpha$  hasta completar el esquema de tratamiento de TBC. En casos en que la radiografía de tórax sea anormal, pero no sugiera TBC activa, es prudente complementar con baciloscopia en esputo, cultivos o, en lo posible, prueba de PCR para descartar TBC activa; si estos paraclínicos son negativos, se puede iniciar el tratamiento con antagonistas FNT $\alpha$ <sup>34-41</sup>.

### Conclusión

Los antagonistas del FNT $\alpha$  son medicamentos con gran proyección y de gran efectividad en el tratamiento de pacientes con AR refractaria severa, y en otras enfermedades autoinmunes inflamatorias, mejorando su calidad de vida y retardando la progresión de la enfermedad. Sin embargo, cada día se conoce más de sus efectos deletéreos donde los procesos infecciosos, en especial infecciones oportunistas como la TBC, son de gran relevancia.

Aún no se ha esclarecido cual de los medicamentos disponibles en el mercado es el más seguro, pero la mayor prevalencia de reactivación de TBC se ha informado con el uso de infliximab, por lo que se ha planteado que existen factores de susceptibilidad del huésped, como los asociados al mecanismo de acción de cada uno de estos medicamentos que permite una respuesta inmune anormal modificando sistemas naturales de defensa y desencadenando la expresión clínica de la enfermedad (TBC). Por lo

tanto, todo paciente que vaya a recibir este tipo de tratamiento debe tener una buena historia clínica y pruebas paraclínicas de tamizaje en busca de TBCL con el fin de brindar un tratamiento profiláctico precoz conforme con los esquemas de tratamiento de cada país. El reinicio de la terapia biológica con estos medicamentos sigue en controversia; sin embargo, es adecuado un tiempo prudencial de 1 a 2 meses de iniciada la terapia para la TBCL. Consideramos que, en los casos donde se presente reactivación de TBCL o infección primaria con el uso de estos medicamentos, el más adecuado para la reiniciación es el etanercept, teniendo en cuenta los aspectos biológicos del FNT $\alpha$  en la formación del granuloma y el control de la infección mencionados en la discusión.

### Referencias

1. Feldmann M, Brennan FM, Mani RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 397-440.
2. Isler P, Vey E, Zhang JH, Dayer JM. Cell surface glycoproteins expressed on activated human T cells induce production of interleukin-1 beta by monocytic cells: a possible role CD69. *Eur Cytokine Netw* 1993; 4: 15-23.
3. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.
4. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999; (Suppl); 57: 16-21.
5. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995; 2: 561-572.
6. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Pigué PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-740.
7. Day R. Adverse reactions to TNF- alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 359: 540-541.
8. 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: 1847-55.
9. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$  - neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
10. Warris A, Gaustad P et al. Invasive pulmonary aspergilosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099-1100.
11. Kamath BM, Mamula P et al. *Listeria meningitis* after treatment with infliximab. *J pediatric Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 410-412.
12. Mohan N, Edwards ET et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-2869.
13. Brown SL, Greene MH, Gershon SK et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development:

- twenty-six cases reported to the Food and Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-3158.
14. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously- predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986; 13: 841-845.
  15. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ et al. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: An eight-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 7-13.
  16. Scout DL, Symmons DP et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987; 1: 1108-1111.
  17. Dougados M. Biological approach to Rheumatoid Arthritis treatment: Targeted interleukin-1 inhibition. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(suppl 3): s1-s2.
  18. Dayer JM. Regulation of IL-1/TNF, their natural inhibitors, and other cytokines in chronic inflammation. *Immunologist* 1997; 5: 192-201.
  19. Chikanzan IC, Kingsley G et al. Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  during active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 600-606.
  20. Saxne T, Palludino MA et al. Detection of tumor necrosis factor  $\alpha$  but not tumor necrosis factor B in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1041-1045.
  21. Peschon JJ, Torrance DS et al. TNF receptor deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 1998; 160: 943-952.
  22. Tartaglia LA, Goeddel DV et al. Stimulation of human T-Cell proliferation by specific activation of the 75-kDa tumor necrosis factor receptor. *J Immunol* 1993; 151: 4637-4641.
  23. Kaufmann SHE et al. Protection against tuberculosis. Cytokines, T cells and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: (suppl II); ii54-58.
  24. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Antitumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155.
  25. Correa PA, Gómez LM, Cadena J, Anaya JM. Autoimmunity and Tuberculosis. Opposite Association with TNF Polymorphism. *J Rheumatol* 2005; 32: 219-224.
  26. Criscione LG, St. Clair W. Tumor necrosis factor a antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 204-211.
  27. 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.
  28. Lipsky PE, Van der Heijde D 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.
  29. Keane J, Gershon S, Pharm D et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
  30. Warris A, Bjorneklet A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099-1100.
  31. Slifman RR, Gershon SK, Lee JH et al. Listeria Monocytogenes infection as a complication of treatment with TNF alpha neutralizing agent. *Arthritis Rheum* 2002; 48: 319-329.
  32. Mohan A, Cote T, Siegel J et al. Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 179-184.
  33. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. 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.
  34. 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.
  35. Scallon B, Cai A, Solowski N et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-426.
  36. Wolfe F, Michaud K, Anderson J et al. Tuberculosis infection in patient with rheumatoid arthritis and effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 5(2): 372-379.
  37. Long R, Gardam M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168(9): 1153-1156.
  38. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl II): ii2-ii9.
  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 trial or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl II): ii62-ii63.
  40. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 Pt 2): s221-s247.
  41. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent Tuberculosis Infection *N Engl J Med* 2002; 347(23): 1860-1866.
  42. Cainelli F, Vento S. BCG Efficacy and tuberculin skin testing [letter]. *Lancet* 2002; 359: 1521-1522.
  43. Emery P, Panayi G et al. Mechanisms of depressed delayed-type hypersensitivity in rheumatoid arthritis: the role of protein energy malnutrition. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 430-434.
  44. Ponce de León D, Acevedo E, Valenzuela G et al. Inadequate response to tuberculin purified protein (PPD) in patients with rheumatoid arthritis. Study in a population with high prevalence of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (abstract Suppl): S108.
  45. Mariette X, Salmon D et al. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treatment with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 791-792.
  46. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, República de Colombia, Ministerio de Salud, Dirección general de Promoción y Prevención. Resolución número 00412 de 2000. Disponible en: <[www.metrosalud.gov.co/paginas/protocolos/Minsalud/guias/06-Tuberculosis](http://www.metrosalud.gov.co/paginas/protocolos/Minsalud/guias/06-Tuberculosis)>.