



Nota clínica

Tuberculosis pulmonar en relación con adalimumab: estudio de 3 casos

José J. Blanco Pérez^{a,*}, Ángel Aranda Torres^a, José M. Pego Reigosa^b, Manuel Núñez Delgado^a, Enrique Temes Montes^a y José Luis Guerra Vales^a

^a Servicio de Neumología, Hospital Meixoeiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Meixoeiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de julio de 2009

Aceptado el 24 de julio de 2009

On-line el 5 de noviembre de 2009

Palabras clave:

Tumor

Necrosis

Anti-TNF- α

Adalimumab

Tuberculosis

RESUMEN

Los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa representan un importante avance en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal. Se reconoce el incremento de tuberculosis con infliximab, pero disponemos de menos datos que relacionen la tuberculosis específicamente con adalimumab. Presentamos los casos de 2 pacientes con artritis reumatoide y un paciente con espondilitis anquilopoyética en tratamiento con adalimumab, que desarrollaron tuberculosis pulmonar y diseminada a pesar de seguir las medidas de cribado y profilaxis recomendadas por las guías, y revisamos la asociación entre el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa y tuberculosis.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pulmonary Tuberculosis Associated to Adalimumab: a Study of 3 Cases

ABSTRACT

Tumour necrosis factor-alpha antagonist drugs represent a significant advance in the treatment of inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, and intestinal inflammatory disease. The increase in tuberculosis with infliximab is known, but there is less data available that specifically associates tuberculosis with adalimumab. We present the cases of 2 patients with rheumatoid arthritis and one patient with ankylopoietic spondylitis on treatment with adalimumab, who developed pulmonary and disseminated tuberculosis despite following the screening and prophylaxis measures recommended in guidelines. We also review the association between treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists and tuberculosis.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria producida por macrófagos y linfocitos T que interviene en la patogenia de diversas enfermedades inflamatorias crónicas¹. Es un componente importante de la respuesta inmuno-lógica al inducir la diferenciación de monocitos a macrófagos, y tiene un papel clave en la formación y mantenimiento del granuloma². En este grupo de fármacos biológicos están incluidos el infliximab (anticuerpo monoclonal en forma quimérica murino-humano), el etarnecept (proteína de fusión de la porción soluble del receptor de TNF humano y la porción Fc de la inmunoglobulina G₁, que funciona neutralizando el propio TNF) y el adalimumab (anticuerpo monoclonal recombinante humano que se une al TNF- α , de forma que evita que éste actúe sobre sus receptores de

membrana p55 y p75). Se han identificado múltiples complicaciones y efectos adversos con el uso de infliximab, algunos no suficientemente probados, como encefalopatía desmielinizante, neoplasias e insuficiencia cardíaca, y otros como infecciones (bacterianas, micóticas y tuberculosis) con datos más concluyentes^{3–8}. Se dispone de menos datos en relación con el adalimumab, si bien algunos estudios han apuntado un riesgo similar⁵. Presentamos 3 casos de pacientes en tratamiento con adalimumab que desarrollaron tuberculosis a pesar de seguir las recomendaciones de las guías clínicas.

Observación clínica

Caso 1

Mujer de 49 años, diagnosticada de artritis reumatoide (AR) a los 40, en tratamiento con metotrexato y esteroides a dosis bajas y,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josejesus.blanco.perez@sergas.es (J.J. Blanco Pérez).

desde febrero de 2006, con adalimumab por vía subcutánea (40 mg cada 2 semanas). La AR se hallaba en remisión. Presentaba una prueba de la tuberculina y un efecto de refuerzo negativos. Se había incrementado la dosis de esteroides a 10 mg de prednisona ante la presencia de un cuadro indicativo de eritema nudoso 3 meses antes. Acudió a urgencias por cuadro de tos, sudoración profusa y fiebre, que alcanzó 38 °C, de 4 semanas de evolución. Se estableció el diagnóstico de neumonía de la comunidad y recibió tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico, sin mejoría, por lo que acudió de nuevo a urgencias. En la radiografía de tórax se apreció una consolidación en el lóbulo inferior derecho. La tomografía computarizada (TAC) mostró una consolidación parenquimatosa en dicho lóbulo (fig. 1). Se inició tratamiento con levofloxacino, con parcial mejoría clínica y radiológica. Al séptimo día reapareció la fiebre. Mediante la inducción de esputo se obtuvo una muestra donde se detectaron bacilos ácido-alcohol resistentes y en la que el cultivo para *Mycobacterium tuberculosis complex* fue positivo. Se instauró tratamiento con isoniacida, rifampicina y piracinamida. La paciente reingresó al cabo de una semana por vómitos, dolor abdominal e ictericia; la bioquímica hepática mostró bilirrubina de 7,3 U/l, a expensas de bilirrubina directa; aspartato aminotransferasa de 146 U/l, alanina aminotransferasa de 158 U/l, fosfatasa alcalina de 515 U/l y gammaglutamil transpeptidasa de 136 U/l. Se interrumpió el tratamiento tuberculostático. A los 11 días del ingreso se reinstauraron progresivamente la isoniacida y la rifampicina, y se inició estreptomocina, hasta que las pruebas de sensibilidad permitieron retirarla. La evolución posterior de la paciente fue buena y su AR está en remisión.

Caso 2

Varón de 37 años, diagnosticado de espondilitis anquilopoyética a los 21. En el último año se había instaurado adalimumab por vía subcutánea (40 mg cada 2 semanas). Previamente, por presentar una prueba de la tuberculina positiva, había recibido isoniacida durante 9 meses. Acudió a urgencias hasta en 3 ocasiones en un mes por malestar general, sudoración vespertina, tos no productiva y febrícula. En la exploración física presentaba 37,8 °C de temperatura y la impresión que daba era de gravedad. En la radiografía de tórax se apreciaron un infiltrado parahiliario izquierdo y un patrón micronodular difuso bilateral. En la TAC se observó dicho infiltrado en el segmento posterior del lóbulo



Figura 1. Tomografía computarizada de tórax que muestra consolidación parenquimatosa en el lóbulo inferior derecho y derrame pleural.

superior izquierdo, además de micronódulos bilaterales, adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales, derrame pleural izquierdo y bazo e hígado con lesiones micronodulares de hasta 1,5 cm, todo ello indicativo de enfermedad miliar tuberculosa. La toracocentesis mostró un líquido pleural claro con un 95% de linfocitos, adenosindesaminasa de 104 U/l y lactatodeshidrogenasa de 623 U/l. Las baciloscopias de esputo y orina fueron negativas, y el cultivo positivo en esputo y lavado broncoalveolar para *M. tuberculosis complex*. Se inició tratamiento con 3 fármacos (isoniacida, rifampicina y piracinamida) a dosis bajas, ya que las transaminasas se encontraban elevadas (aspartato aminotransferasa: 49 U/l; alanina aminotransferasa: 132 U/l; fosfatasa alcalina: 766 U/l; gammaglutamil transpeptidasa: 308 U/l). A lo largo de un mes las transaminasas se normalizaron progresivamente y se trató con dicha pauta a dosis plenas durante 6 meses; las pruebas de resistencia mostraron sensibilidad a los fármacos de primera línea. La evolución clínica del paciente, tanto desde el punto de vista de la tuberculosis como de la espondilitis, ha sido buena.

Caso 3

Varón de 62 años, diagnosticado de AR a los 51. Tenía antecedentes de afectación pleuropulmonar con enfermedad ampollosa bilateral y neumotórax espontáneo 5 años antes. Tanto la prueba de la tuberculina como el efecto de refuerzo eran negativos. Se le había prescrito adalimumab por vía subcutánea (40 mg cada 15 días) 10 meses antes, y además recibía prednisona (10 mg/día). Acudió a consulta refiriendo aumento de la disnea de 2 meses de evolución, que se había hecho de pequeños esfuerzos, y expectoración hemoptoica ocasional. En la exploración física presentaba crepitantes bilaterales. La TAC mostraba afectación intersticial micronodular bilateral y difusa de predominio subpleural, así como múltiples ampollas y áreas de enfisema de predominio subpleural y centrolobulillar. Se recibió cultivo positivo en esputo para *M. tuberculosis complex* y se instauró tratamiento con 4 fármacos, con buena tolerancia y respuesta clínica.

Discusión

Presentamos 3 casos de pacientes en tratamiento con adalimumab que desarrollaron tuberculosis pulmonar a pesar de seguir las recomendaciones de prevención de tuberculosis de la Sociedad Española de Reumatología⁹. El tratamiento con anti-TNF- α aumenta hasta 5 veces el riesgo de tuberculosis activa. De acuerdo con la base de datos de la Food and Drug Administration, las tasas de tuberculosis en los pacientes tratados con infliximab y etanercept fueron 54 y 28 por 100.000, respectivamente, para unas tasas de tuberculosis en el mismo período de 5,2 a 6,8 casos por 100.000⁶. La mayoría de estos casos se manifestaron como enfermedad extrapulmonar, ocurrían una mediana de 12 semanas después de la primera infusión del fármaco y tenían como factores adicionales favorecedores de la tuberculosis la administración de otros inmunodepresores, historia de tuberculosis latente o activa y procedencia de zona endémica^{7,8}. En un estudio nacional basado en el registro BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología), de un total de 5.198 pacientes tratados con bioterapia, hubo 15 casos de tuberculosis (todos en pacientes con infliximab y sólo uno con adalimumab), lo que constituye una tasa de 172 por 100.000 pacientes/años^{3,4}. El hecho de estar con tratamiento inmunodepresor⁸ además de anti-TNF- α , lo cual ocurría en nuestros 3 pacientes, no se considera suficiente para explicar el incremento de tuberculosis observado². La tuberculosis habitualmente ocurre poco tiempo después del inicio del anti-TNF⁷ y es probable que represente una reactivación

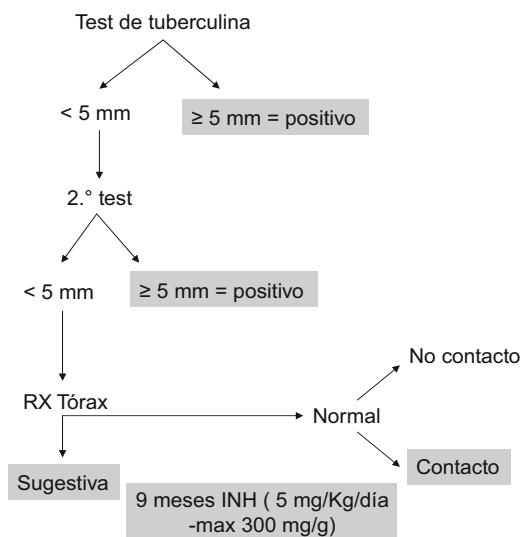


Figura 2. Algoritmo de recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para prevenir la infección tuberculosa en pacientes tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa. El sombreado indica la recomendación de tratamiento. INH: isoniacida.

de una infección latente, mientras que cuando aparece tardíamente representaría una nueva infección que progresa de forma directa a enfermedad activa.

Las sociedades de reumatología españolas e internacionales⁹ recomiendan, cuando la prueba de la tuberculina es positiva (=5 mm de induración), 9 meses de isoniacida. Si la prueba es negativa, también se recomienda profilaxis cuando hay evidencia de enfermedad remota en la radiografía de tórax o si ha habido contacto estrecho con un caso de tuberculosis^{9–11} (fig. 2). Según la experiencia acumulada con infliximab, el intervalo desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de tuberculosis está aumentando, probablemente por haber realizado profilaxis con isoniacida⁷. Los intervalos de tiempo desde la introducción del adalimumab en nuestros 3 pacientes (de 30, 12 y 10 meses) nos hacen pensar en la posibilidad de nueva infección. Empleando dichas recomendaciones, se ha apreciado un descenso de hasta el 74% de casos de tuberculosis en pacientes con AR tratados con infliximab^{3,9}, si bien en el estudio de Sichletidis et al¹² un 22,2% de los pacientes desarrolló tuberculosis a pesar del adecuado protocolo de profilaxis. Nuestro caso 2, dado que la prueba de la tuberculina era positiva, recibió la quimioprofilaxis recomendada, pero sin éxito. El nuevo método diagnóstico basado en la producción in vitro de interferón gamma en respuesta a antígenos de *M. tuberculosis* (IGRA, de *interferon-gamma release assay*) será de especial utilidad en estos pacientes, en los que una prueba de la tuberculina negativa no debe excluir la existencia de infección latente^{13–16}, y podrá usarse para distinguir verdaderos positivos de falsos positivos causados por la vacunación antituberculosa; sin embargo, se necesita más investigación para determinar su sensibilidad y especificidad.

El momento óptimo para reiniciar el tratamiento anti-TNF en casos de tuberculosis activa no está determinado, pero en general se debe esperar a que se instaure tratamiento específico, a conocer los tests de susceptibilidad y a constatar una mejoría clínica evidente^{10,11}. En ninguno de nuestros pacientes se ha reintroducido hasta el momento el adalimumab. Tras la interrupción del anti-TNF- α se ha descrito un empeoramiento paradójico de la tuberculosis (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria), que no se apreció en ninguno de nuestros pacientes.

Como conclusiones podemos resaltar que ni la quimioprofilaxis adecuada cuando la prueba de la tuberculina es positiva (caso 2) ni la negatividad de ésta (casos 1 y 2) son óbice para una vigilancia estrecha a fin de detectar la presencia de tuberculosis. La presentación atípica de tuberculosis puede provocar retraso diagnóstico. La presencia de paniculitis y leves cambios radiológicos en el caso 1 debería habernos conducido a una búsqueda exhaustiva de tuberculosis desde el principio. Son necesarios más datos para verificar si los pacientes con tuberculosis que han tomado adalimumab desarrollan más toxicidad hepática que el resto (2 de nuestros pacientes la presentaron), y si se precisa un seguimiento analítico ante el riesgo de hepatitis tóxica. Es de máxima importancia la comunicación a un observatorio de farmacovigilancia con la intención de recoger todos los casos y precisar la relación de cada uno de los anti-TNF con la presencia de las distintas complicaciones^{3,17}.

Bibliografía

- Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907–16.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148–55.
- Gómez-Reino JJ, Carmona J, Descalzo MA, BIOBASADER Group. Risk of tuberculosis in patients with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756–61.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBASADER 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;48:2122–7.
- Fonseca JE, Canhao H, Silva C, Miguel C, Mediavilla MJ, Teixeira A, et al. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the portuguese experience. *Acta Reumatol Port*. 2006;31:247–253.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer D. Granulomatous diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261–5.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098–104.
- Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2007;147:699–702.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766–72.
- British Thoracic Society Standards of care committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing, *Mycobacterium tuberculosis*, infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005;60:800–5.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008. Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;59:762–84.
- Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis inpatients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1127–32.
- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A, et al. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:49–55.
- Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59:800–6.
- Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, Rawat R, Shankar S, Nagpal S, et al. Preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor- α inhibitors in India. An audit report. *J Rheumatol*. 2009;36:1414–20.
- Coaccioli S, Di Cato L, Marioli D, Patucchi E, Pizzuti C, Ponteggia M, et al. Impaired cutaneous cell-mediated immunity in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Panminerva Med*. 2000;42:263–6.
- Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P, Mariette X, for the the RATIO Study Group. French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF- α therapy. *Joint Bone Spine*. 2005;72:456–60.