

Dr. Juan Manuel Fernández Vázquez
Editor en Jefe. Anales Médicos

Estimado Sr. editor:

En la publicación de abril-junio de 2014, Gurría-Juárez JP y colaboradores difundieron el reporte de caso titulado «Tuberculosis amigdalina primaria en una paciente con artritis reumatoide bajo tratamiento con anti-FNT α (etanercept)»,¹ donde reportaron el estudio de una mujer de 53 años de edad referida de Puebla al Hospital ABC en la Ciudad de México por odinofagia crónica tratada con múltiples antibióticos y artritis reumatoide como enfermedad de base manejada con etanercept. La descripción del cuadro clínico refiere datos sugestivos de tuberculosis (fiebre de larga evolución, diaforesis nocturna y pérdida de peso no cuantificada), con hallazgo histopatológico y de reacción en cadena polimerasa (PCR) compatibles con tuberculosis, manejada con fármacos de primera línea durante dos meses a la espera de los resultados del cultivo y pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF).

Al respecto, se refirió que desde el decenio del setenta, la cavidad oral es afectada entre 0.4 y 1.5% por tuberculosis en pacientes con enfermedad activa. Otros estudios más recientes revelan que es mayor, entre 0.5 y 5%.² Para la situación en México, el 81.7% de los casos nuevos de tuberculosis notificados en el país durante 2013 fueron de localización pulmonar, y el 11.7% en otras formas (no incluyendo meníngea ni ganglionar), sin poder determinar la localización en la cavidad oral.³ Ahora bien, la paciente es referida del estado de Puebla, entidad federativa que presentó una tasa de incidencia de tuberculosis en todas sus formas por debajo de la nacional en ese año; sin embargo, es considerada por el Programa Nacional de Tuberculosis una entidad de prioridad alta por la cantidad de casos identificados de tuberculosis resistente a fármacos (sexto lugar a nivel nacional).³ En el cierre de casos nuevos de tuberculosis del 2013 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el 70% de los casos, la enfermedad se localizó a nivel pulmonar; 1.2% en otros lugares no especificados y 0.7 de forma mixta;⁴ situación que fue encontrada tiempo después en el caso con afectación ósea a nivel lumbar. Se ha reportado que cuando la localización de la enfermedad es en la cavidad oral, se presenta con úlceras orales en 69.1% y una afectación ósea en 21.4%,⁵ situación que contrasta con la presencia de ulceraciones del caso.

En cuanto al diagnóstico, Chakravorty y colaboradores⁶ revelaron que el frotis y el cultivo fueron significativamente superiores a la microbiología convencional y la reacción en cadena polimerasa. Sin embargo, la sensibilidad diagnóstica aumentó cuando se combinaron varias técnicas diagnósticas, ya que la presencia de inhibidores de la PCR en muestras clínicas (esputo, líquidos y tejidos) dificulta el uso de técnicas de amplificación con plena confianza, aunado a que disminuye la especificidad, por lo que su uso debe ser personalizado al paciente y combinado con criterios clínicos y epidemiológicos.⁷

Si bien el uso de diversas técnicas diagnósticas para la tuberculosis extrapulmonar es necesario, el costo es alto. Roos y su grupo⁸ documentaron en un modelo teórico que el empleo de la PCR es más específico que el procedimiento de rutina para el diagnóstico, pero resultó ser más costoso, por lo que no se recomienda para monitorización del tratamiento.

Sobre el uso de medicamentos que deprimen el sistema inmunológico, estudios en animales han revelado que el uso de etanercept incrementa el riesgo de adquirir tuberculosis pulmonar,⁹ situación similar en humanos con articulopatías inmunológicas.¹⁰

Sin embargo, un metaanálisis donde se revisaron ensayos clínicos controlados aleatorios sobre tratamiento de TNF- α y riesgos asociados de infección de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide, evidenció que, de forma general, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de adquirir tuberculosis entre los grupos expuestos al tratamiento de TNF- α y el grupo de control (0.5 versus 0.07%, $p = 0.27$, OR = 1.85, IC95%: 0.62, 5.52), pero que no fue así en el grupo expuesto al etanercept, y sí al infliximab y adalimumab. Asimismo, se presentó un fenómeno de dosis-respuesta: mayores dosis de tratamiento de TNF- α se asociaron con un aumento estadísticamente significativo de riesgos de infección grave por tuberculosis (6.0 versus 2.8%, $p = 0.04$, OR = 1.68, IC95%: 1.02, 2.78).¹¹ Mientras, un estudio de cohorte en Taiwán documentó que existe un ligero riesgo para adquirir la tuberculosis cuando fueron tratados con etanercept (1.89, IC95%: 0.40, 6.04).¹² El caso reportado fue una mujer en la quinta década de la vida; se ha documentado que aumenta el riesgo de adquirir tuberculosis bajo este tratamiento conforme aumenta la edad (RR 3.21, IC95%: 1.21, 8.55).¹³ Por ello, al iniciar la terapia con estos medicamentos se sugiere realizar una detección para tuberculosis,^{10,11} ya que los datos sobre la infección oportunista por tuberculosis pueden ser utilizados para evaluar el riesgo para la salud pública y el beneficio del tratamiento inmunosupresor; existen datos limitados sobre la infección oportunista y la falta de una definición coherente de infección oportunista.¹⁴

Se destaca que dentro del protocolo del manejo, se haya solicitado cultivo y PSF, con inicio de tratamiento antifímico de primera línea, sobre todo porque fue referida de una entidad federativa que presenta casos de tuberculosis resistente a fármacos. Un tema importante pendiente que no se abordó en el reporte de caso fue el estudio de contactos de la paciente por algún personaje del equipo de salud. Asimismo, se ignora si participó personal de Epidemiología Hospitalaria en la vigilancia, prevención y control del caso, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica.¹⁵ Se recomienda una atención clínica integral y multidisciplinaria de los pacientes con inmunosupresión medicamentosa y sospecha de tuberculosis; este caso fue visto por Urgencias, Otorrinolaringología, Infectología y Anatomía Patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gurriá-Juárez JP, Magaña-Rivero A, Jáuregui-Camargo L, Martínez-Ayala P. Tuberculosis amigdalina primaria en una paciente con artritis reumatoide bajo tratamiento con anti-FNT α (etanercept). *An Med (Mex)*. 2014; 59 (2): 133-136.
2. Paromita R, Halder A, Chowdhury J, Roy AK. Primary tuberculosis in soft palate: case report of a rare entity. *Indian J Dermatol*. 2014; 59 (4): 423. doi: 10.4103/0019-5154.135543.
3. Secretaría de Salud. Presentación "El control de la TB en México. ¿En dónde estamos? Santiago de Querétaro, 21 de abril de 2014. No publicado.
4. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Cierre oficial de casos notificados de tuberculosis en el Instituto Mexicano del Seguro Social durante 2013. No publicado.

5. Mignogna MD, Muzio LL, Favia G, Ruoppo E, Sammartino G, Zarrelli C et al. Oral tuberculosis: a clinical evaluation of 42 cases. *Oral Dis.* 2000; 6 (1): 25-30.
6. Chakravorty S, Kamal MS, Sivaswami J. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by smear, culture, and PCR using universal sample processing technology. *J Clin Microbiol.* 2005; 43 (9): 4357-4362. doi: 10.1128/JCM.43.9.4357-4362.2005.
7. Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (7): 3233. doi: 10.1128/JCM.41.7.3233-3240.2003.
8. Roos, BR, van Cleeff MR, Githui WA, Kivihya-Ndugga L, Odhiambo JA, Kibuga DK et al. Cost-effectiveness of the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2 (3): 235-241.
9. Tsenova L, O'Brien P, Holloway J, Peixoto B, Soteropoulos P et al. Etanercept exacerbates inflammation and pathology in a rabbit model of active pulmonary tuberculosis. *J Interferon Cytokine Res.* 2014; 34 (9): 716-726. doi:10.1089/jir.2013.0123.
10. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 47-55. doi: 10.3899/jrheum.140102
11. Xie X, Chen J, Peng Y, Gao J, Tian J, Ling G et al. Meta analysis of infection risks of anti-TNF- α treatment in rheumatoid arthritis. *Medical Sciences.* 2013; 38 (7): 722-736.
12. Ke WM, Chen LS, Parng IM, Chen WW, On AW. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17 (12): 1590-1595.
13. Yamada T, Nakajima A, Inoue I, Tanaka E, Hara M et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1661-1663. doi: 10.1136/ard.2005.047274.
14. Tran TN, Caspard H, Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis –a systematic evaluation of the literature. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.* 2013; 5: 21-32.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica. *Diario Oficial de la Federación*, (19 de febrero de 2013).

Atentamente

David Alejandro Cabrera-Gaytán,*
Ivonne Lizbeth Mendoza Villavicencio**

* Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología. Coordinación
de Vigilancia Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social.
México, Distrito Federal.

** Médica Cirujana, Especialista en Epidemiología.
Dirección General de Epidemiología. México, Distrito Federal.