

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen **18**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2005**
January-March

Artículo:

Dos casos de reactivación de
tuberculosis pulmonar por infliximab:
Problemas y propuestas de solución

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Dos casos de reactivación de tuberculosis pulmonar por infliximab: Problemas y propuestas de solución

MANUEL DE JESÚS DÍAZ VERDUZCO*

* Médico Neumólogo. Hospital General Regional No. 1. IMSS. Culiacán, Sinaloa, México.

Trabajo recibido: 10-XI-2004; Aceptado: 13-I-2005

RESUMEN

Introducción: Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis; uno recientemente conocido es la inmunosupresión secundaria al uso de infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico antifactor de necrosis tumoral- α usado en enfermos con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante refractarias a tratamiento y en enfermedad de Crohn fistulizante, entre otros, en los que se ha comunicado reactivación tuberculosa en Estados Unidos y Europa.

Palabras clave: Infliximab, TNF- α , reactivación tuberculosa.

Key words: Infliximab, TNF- α , reactivation, pulmonary tuberculosis.

Presentación de casos: En México sólo se conoce un caso. Presentamos dos más en enfermos con espondiloartropatías HLA-B27 refractarios a tratamiento modificador de la enfermedad. Uno en una mujer de 23 años, después de la segunda dosis de infliximab; otro en un hombre de 32 años, después de la quinta dosis, a la semana 22 de tratamiento. Ambos presentaron forma neumónica cavitada con buena respuesta al tratamiento

antituberculoso acortado convencional y suspensión del infliximab.

Discusión: La revisión bibliográfica incluye el impacto de los problemas: infliximab-reactivación tuberculosa y la epidemiología tuberculosa actual, medidas preventivas, controversias en detección, tratamiento y fisiopatología de la relación infliximab-reactivación tuberculosa para proponer medidas para su diagnóstico, vigilancia y manejo de nuevos casos aplicables en nuestro entorno.

ABSTRACT

Introduction: There are numerous risk factors for the development of tuberculosis (TB); one recently known is immunosuppression produced by infliximab, a chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody used, amongst others, in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and Crohn's disease; several cases of reactivation of pulmonary TB have been reported in the United States of America and Europe.

Cases presentation: Only one case of reactivation of pulmonary TB has been reported in Mexico. We now present two more cases in patients with HLA-B27 spondyloarthropathy refractory to usual drug management; one occurred in a 23 year old woman after the second dose of infliximab; the other in a 32 year old male, after the fifth dose during the fifth month of treatment. Both developed a cavitating pneumonia, with complete resolution after standard outpatient TB chemotherapy and discontinuation of infliximab.

Discussion: The bibliographic review includes the relationship between infliximab and reactivation of pulmonary TB, epidemiology of tuberculosis in Mexico, preventive measures, controversies in the detection, physiopathology and treatment suggestions for the early diagnosis and management in our socio-economic environment.

INTRODUCCIÓN

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico obtenido en un 75% de anticuerpo humano y 25% de anticuerpo de ratón el cual se une, tanto al factor de necrosis tumoral α (TNF- α) soluble, como al unido a la membrana celular produciendo lisis celular mediada por el complemento y citotoxicidad celular por anticuerpos, no uniéndose al TNF- β /linfotóxina- α , también presente en las células humanas; tiene una vida media de 10 días, su eliminación completa dura más de seis meses, los efectos biológicos duran

de 2-3 meses y consisten en bloquear todos los mecanismos fisiológicos y fisiopatogénicos del TNF- α (Tabla I) logrando la estabilidad de la actividad inflamatoria, sin revertir el daño ya ocasionado¹⁻¹⁶, por lo que se usa en artritis reumatoide erosiva avanzada¹⁰, enfermedad de Crohn fistulizante¹¹ y espondilitis anquilosante refractaria HLA-B27^{12,13}. Desde 1999 la Food and Drug Administration (FDA)¹⁴ de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹⁵, en el año 2000, autorizaron su uso sólo para estas formas de enfermedad refractarias con tratamiento estándar. Los riesgos potenciales de su

Tabla I. Efectos biológicos del factor de necrosis tumoral- α y del infliximab.

Efectos biológicos	Mediados por TNF- α	Mediados por infliximab
Citocinas proinflamatorias	↑ IL-1, IL-6, IL-8, GM-SF	↓ IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 y receptor soluble de TNF- α
Citocina antiinflamatoria	↓ IL-10	↑ IL-10
Migración celular	↑ ICAM-3, VCAM-1 y selectina E ↑ Migración de linfocitos T CD3(+), linfocitos B, macrófagos y granulocitos	↓ ICAM-3, VCAM-1 y selectina E ↓ Migración de linfocitos T CD3(+), linfocitos B y macrófagos a la inflamación
Angiogénesis	↑ Factor de crecimiento endotelial vascular	↓ Factor de crecimiento endotelial vascular
Niveles de óxido nítrico	↑ NOS-2, MMP-1 y MMP-3	↓ NOS-2, MMP-1 y MMP-3
Formación y función efectiva del granuloma	Se desconoce, se cree es promovida por IL-10, INF- γ , macrófagos, fibroblastos y linfocitos T	Provoca necrosis extensa fatal de granulomas por mecanismo desconocido
Respuesta patológica a la infección micobacteriana y patógenos intracelulares	Se desconoce, se cree es limitada por IL-1, INF- γ , linfocitos T y macrófagos	Es favorecida la evasión de la apoptosis en macrófagos por patógenos intracelulares por mecanismo desconocido
Replicación y crecimiento de microorganismos intracelulares	Se desconoce, se cree es inhibida por NOS-1 e INF- γ	Es promovida por mecanismos aún desconocidos

Efectos biológicos conocidos y formas de modulación causados por el TNF- α e infliximab en la fisiología y la fisiopatología de las enfermedades y los directamente implicados en la infección tuberculosa.

GM-SF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; ICAM-3: Moléculas de adhesión intercelular-3; VCAM-1: Moléculas de adhesión celular vascular-1; MMP-1: Matriz colagenasa intersticial; MMP-3: Matrix metaloproteinasa-3 o estromeliasina-1; INF- γ : Interferón gamma; MCP-1: Proteína quimiotáctica de macrófagos; NOS-2: Óxido nítrico sintetasa-2.

uso son: empeoramiento de insuficiencia cardíaca, reacciones anafilácticas durante la infusión, síndrome parecido a lupus, desarrollo de anticuerpos antinucleares y antiinfliximab¹⁷ e infecciones severas y mortales, la mayoría por patógenos oportunistas, donde destaca la reactivación de infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*¹⁸, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis jiroveci*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis*¹⁹ en incidencia baja y aislada; esto generó el desarrollo de consensos y guías de manejo del fármaco en las enfermedades autorizadas²⁰⁻²⁴ para la selección de candidatos a su uso y vigilancia de complicaciones transtratamiento, particularmente de tuberculosis. En nuestro país, Bañuelos RD y colaboradores²⁵, han informado de un caso de tuberculosis pulmonar reactivada, entre 37 personas con artritis reumatoide tratadas con infliximab.

El presente trabajo tiene como objetivos dar a conocer dos casos de reactivación tuberculosa de las 35 personas tratadas con infliximab en el Servicio de Reumatología del Hospital General Regional 1, IMSS, Culiacán, Sinaloa, así como conocer el panorama actual del uso de infliximab en la clínica, sus mecanismos patogénicos en la reactivación tuberculosa, los problemas de diagnóstico y tratamiento antituberculoso asociado al efecto inmunosupresor del infliximab, y finalmente proponer medidas alternativas para prevenir y vigilar la aparición de más casos, con las consiguientes medidas que aseguren el diagnóstico oportuno, la vigilancia y curación completa de los casos.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Femenina de 23 años, soltera, de medio rural, desempleada, vacunada con BCG, sin haber padecido tuberculosis; mastopatía fibroquística desde hace cinco años. Espondilitis anquilosante HLA-B27 desde los 15 años, tratada por reumatólogo con múltiples esquemas antiinflamato-

rios, actualmente con deflazacort (30 mg/día), metotrexate (10 mg/día) y rofecoxib (37.5 mg/día); persistencia de dolor intenso en esqueleto axial y articulaciones de muñecas y codos, signos radiológicos y tomográficos de sacroilitis bilateral severa grado III, artritis de rodillas, espondilitis de predominio cervical. La enfermedad progresó a la limitación de movimientos y dolor que la mantenían postrada en cama. Se inició el fármaco biológico infliximab, aplicándose las primeras dos dosis (400 mg acumulados); a la quinta semana aparecieron adinamia, falta de fuerza, astenia, pérdida de 4 kg, fiebre, tos con expectoración mucopurulenta, dolor escapular izquierdo y consolidación del lóbulo superior izquierdo. Se hospitalizó con diagnóstico de probable neumonía adquirida en la comunidad, la telerradiografía de tórax inicial mostró opacidad neumónica en lóbulo superior izquierdo; se iniciaron ciprofloxacina y amikacina, sin mejoría después de una semana, una nueva radiografía mostró opacidad en segmento apicoposterior de lóbulo superior con lesión cavitada de 2 cm, cinco baciloscopias en expectoración fueron negativas; broncoscopia flexible mostró puntillero blanquecino pustular y material amarillo cremoso proveniente del bronquio del segmento apicoposterior, positivo a la tinción de Ziehl-Neelsen, prueba cutánea de tuberculina negativa. Se suspendió infliximab e inició tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, con lo que desaparecieron los síntomas pulmonares y constitucionales en los siguientes diez días. Cultivó *Mycobacterium tuberculosis* en medio de Löwenstein-Jensen. Terminó la fase de sostén del tratamiento con desaparición de síntomas e imágenes radiográficas pulmonares, recuperación de 5 kg, sin efectos colaterales de quimioterapia antituberculosa y reaparición de dolor y rigidez leve de articulaciones del esqueleto axial, codos y muñecas, al cuarto mes de seguimiento.

Caso 2

Masculino de 32 años, mecánico de maquinaria agrícola desde hace 12 años, residente de medio urbano, casado, vacunado con BCG, sin haber padecido tuberculosis. Antecedente de es-

pondilitis anquilosante de presentación juvenil HLA-B27 desde los ocho años, en control con múltiples esquemas de manejo, siendo el más reciente deflazacort (15 mg/día), metotrexate (10 mg/día) y rofecoxib (25 mg/día), con persistencia de actividad inflamatoria, corroborado radiológicamente por sacroilitis bilateral severa grado III, complicado con dos cuadros de uveítis severa de ojo izquierdo que requirió manejo urgente; inició tratamiento de rescate con infliximab y después de cinco dosis equivalentes a 1 g acumulado, en la semana 22, aparecieron fiebre, astenia, falta de fuerza, adinamia, pérdida de 2 kg, tos, expectoración mucopurulenta, consolidación del lóbulo superior derecho y lesión cavitada de 2.5 cm de diámetro; dos baciloscopias en expectoración positivas, prueba cutánea de tuberculina negativa. Se inició tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. Se suspendió la aplicación de infliximab, a las dos semanas desapareció la sintomatología respiratoria. Cultivó *Mycobacterium tuberculosis* en el medio de Löwenstein-Jensen. A los cinco meses de tratamiento desaparecieron las lesiones radiológicas, subió 1 kg de peso, sin efectos colaterales de quimioterapia antituberculosa y reaparición de dolor severo de articulaciones del esqueleto axial, por lo que se planteó la necesidad de reiniciar aplicación de infliximab.

DISCUSIÓN

Panorama actual del uso de infliximab

Al revisar la bibliografía sobre la relación entre el uso de infliximab y tuberculosis, encontramos informes que confirmaron nuestra sospecha sobre dicha relación causa-efecto^{18,25,26}.

Keane J y colaboradores¹⁸ fueron los primeros que, para mediados del año 2001, habían documentado los primeros 70 casos de tuberculosis en Estados Unidos tras la aplicación de infliximab a 147,000 enfermos, éste y otros informes originaron la alerta epidemiológica de las autoridades sanitarias norteamericanas (CDC) y la EMEA^{27,28}, para vigilar, prevenir y tratar los casos de tuberculosis asociados al fármaco que se ha usado en reumatología para dermatomiositis-polimiositis²⁹, vasculitis necrotizante³⁰, granulomatosis de Wegener³¹,

enfermedad de Behcet³², enfermedad de Still³³, arteritis de células gigantes³⁴, arteritis de Takayasu³⁵, síndrome de Churg-Strauss³⁶ y síndrome SAPHO³⁷; en gastroenterología para colitis ulcerativa aguda³⁸, hepatitis alcohólica³⁹, pancreatitis aguda⁴⁰ y colangitis esclerosante⁴¹; en dermatología para psoriasis⁴², dermatitis atópica⁴³, pioderma gangrenoso⁴⁴, hidradenitis supurativa⁴⁵, pénfigo vulgar⁴⁶; también se le ha empleado en sarcoidosis refractaria⁴⁷, fiebre mediterránea familiar⁴⁸, ciática crónica⁴⁹, fibrosis pulmonar difusa⁵⁰ y en enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁵¹. En la actualidad, se desconoce la cantidad de pacientes en el mundo que usan infliximab; sólo en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y espondiloartropatías (para las que está autorizado), se estima la han usado 1.5 millones de enfermos, lo que puede conducir a la aparición de innumerables casos de reactivación de tuberculosis y otras enfermedades oportunistas, con la consecuente elevación de las tasas de mortalidad asociadas a su uso.

Rol del TNF- α en la respuesta inmune antituberculosa

En la tuberculosis se había generado la incógnita, ¿cuál o cuáles son las células y mediadores inflamatorios involucrados en la patogenia de la infección, causantes de la lesión pulmonar primaria aguda, la latencia y la reactivación de la enfermedad? Hoy se sabe que la molécula más implicada es el TNF- α , ya que a partir de que Rook⁵² dio a conocer la participación del TNF- α en lesiones tuberculosas pulmonares, se iniciaron las investigaciones de esta citosina en la activación de macrófagos⁵²⁻⁵⁴, en la formación de granulomas caseosos^{55,56} y en la latencia y reactivación tuberculosa⁵⁷⁻⁵⁹; ahora, se conoce que el TNF- α , junto con el interferón- γ (INF- γ) son potentes inductores de la activación de macrófagos alveolares⁵²⁻⁵⁴ que liberan productos intermedios de oxígeno y nitrógeno (óxido nítrico), enzimas lisosomales y otros factores que matan y promueven la fagocitosis de bacilos tuberculosos. Así, los macrófagos con bacilos, o restos intracelulares, generan una mayor producción de TNF- α , IL-1, IL-12, IL-15, IL-18, INF- α/β , moléculas de adhesión vascular ICAM-1, VCAM-1 y ECAM-1, que atraen células asesinas naturales al

sitio de la infección tuberculosa en donde producen y liberan grandes cantidades de INF- γ para activar a más macrófagos y linfocitos Th-1 en la fase temprana de la infección, para fagocitar y destruir al resto de bacilos tuberculosos libres o alojados en macrófagos y linfocitos inactivos, formándose granulomas con centro caseoso en el que pueden permanecer bacilos tuberculosos vivos, que no pueden reproducirse o lo hacen muy lento por las condiciones de anoxia, pH ácido y ácidos grasos inhibitorios, permaneciendo latentes por años, bajo la vigilancia continua de la inmunidad celular (de macrófagos, células asesinas naturales, linfocitos CD4, CD8- α/β , T- γ/δ y Th1) y de la inmunidad humoral (TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-12, IL-15, IL-18, INF- α/β y anticuerpos específicos)⁶⁰⁻⁶⁶ como se muestra en la Tabla II. De otra manera, puede haber reactivación en un 15% de los casos, sea

por desbalance humoral y celular o por la presencia de factores de riesgo asociados, como la inmunosupresión por infliximab.

Efectos de bloqueo del TNF- α por infliximab en la fisiopatogenia de la tuberculosis

En modelos animales, similares a los pacientes que usan infliximab, la ausencia de TNF- α impide cualquier control del crecimiento del bacilo tuberculoso; en el ratón deficiente de TNF- α o del receptor del TNF, la infección tuberculosa resulta en muerte y con cargas bacterianas muy grandes, en comparación con el control^{67,68}. En la formación de granulomas tuberculosos en modelos murinos, la ausencia de TNF- α o su receptor generan una respuesta granulomatosa deficiente al exponerse a la infección aguda, con

Tabla II. Mecanismos patogénicos en la tuberculosis.

Células	Mecanismo	Mecanismos	Resultado
Macrófago	Fusión fagolisosomal Mecanismos basados en radicales libres Receptores TLR2 y TLR4	Lisosoma degradado y procesa macromoléculas Intermediarios de oxígeno (oxígeno tóxico) Óxido nítrico (NO) Efecto antimicrobiano Activación de células inmunes por el patógeno	Acción antimicrobiana Acción bactericida Hallado en pacientes con TB Inducción de IL-12 Inducción de sintetasa de óxido nítrico (NOS2)
Citoquinas macrófagos y células T	Interleuquina-12	Induce respuesta TH1 (con producción de interferón- γ)	Disminuye número de bacterias y aumenta sobrevida
Macrófagos alveolares y células T	Interferón- γ Interleuquina-4 Factor de necrosis tumoral- α	Respuesta protectora a MTB Induce respuesta TH2 Control de la infección aguda por MTB Participa en formación de granulomas Interviene en respuesta patológica Mediador de la activación de macrófagos	Control de la infección No ha sido asociada a tuberculosis Permite sobrevida y disminuye cargas bacterianas Múltiples mecanismos de acción Principal factor de necrosis de tejido pulmonar, limita respuesta patológica
	Interleuquina-10	Primariamente antiinflamatoria	Desactiva macrófagos Disminuye IL-12 Disminuye interferón- γ
	Interleuquina-6	Inflamación Hematopoyesis Diferenciación de células T	Probablemente participe en la respuesta innata a MTB

Fuente: Tomado de García-Sancho Figueroa MCE. Respuesta inmune a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2001;14:114-28 (con autorización).
Se muestran los diversos mecanismos patogénicos de la infección y enfermedad tuberculosa, tanto celulares como humorales conocidos.
MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

granulomas desorganizados, escasos macrófagos epitelioides activados, escasa localización de linfocitos y macrófagos y deterioro de la migración celular a los tejidos infectados, por lo que es necesario que se investiguen en el futuro⁶⁹ mecanismos del TNF- α promotores de la formación efectiva del granuloma, su mantenimiento y función. El TNF- α ha sido involucrado en la respuesta patológica del huésped a la infección por el bacilo tuberculoso y es factor clave en la destrucción pulmonar mediada por el huésped⁵². Así, en un modelo murino de tuberculosis crónica con carga bacteriana estable fueron tratados con anticuerpos anti-TNF- α , seis meses después de iniciada la infección tuberculosa; la neutralización del TNF- α causó 100% de mortalidad y en el análisis histopatológico aumentó la cantidad de bacterias, pero sin llegar a los niveles predichos de letalidad, sugiriendo que el número de bacterias no es el único responsable de la mortalidad, ya que los granulomas mostraban daño grave, estaban desorganizados, con infiltración celular difusa, exudados alveolares y hasta metaplasia escamosa, o bien, necrosis fatal y desintegración del granuloma tuberculoso sin replicación del *Mycobacterium*^{70,71}, evasión del mecanismo de apoptosis del macrófago alveolar infectado que el TNF- α inhibe⁷², escaso reclutamiento celular para la formación del granuloma y el aclaramiento de la infección micobacteriana⁷³. La ausencia de TNF- α o su bloqueo favorece el crecimiento, replicación y diseminación de la micobacteria ante los mecanismos TNF- α dependientes abatidos⁷⁴, el reporte más reciente⁷⁵ muestra que el bloqueo del TNF- α por infliximab conduce al desarrollo de tuberculosis, desde formas leves hasta la diseminación fatal⁷⁶.

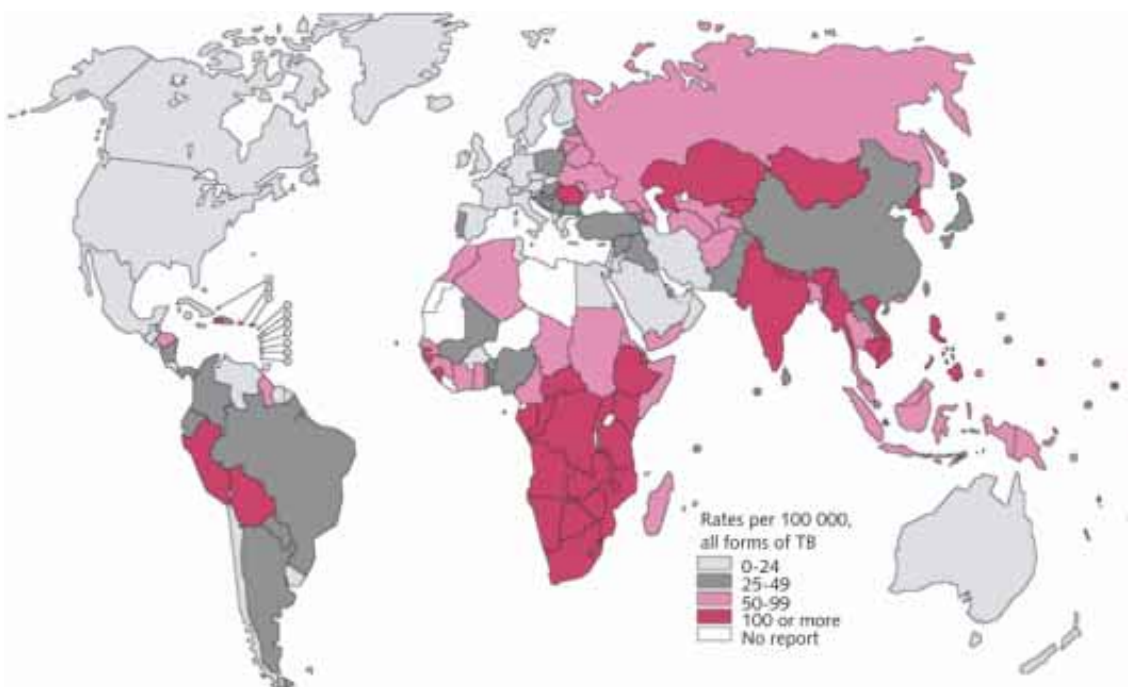
Panorama global y local de la pandemia tuberculosa

Para conocer el impacto que puede generar en el futuro al uso irracional y poco vigilado del infliximab en la pandemia de tuberculosis, al usarse en regiones con una elevada prevalencia, según informes estadísticos de la OMS sólo en el año 2000, de los 6,000 millones de población mundial, 1,900 millones (un tercio de la población) está infectada del bacilo tuberculoso y hay

alrededor de 16 millones de enfermos de tuberculosis; el 95% de los casos nuevos se encuentran en países subdesarrollados⁷⁷. En octavo Reporte Global de Tuberculosis de la OMS, con estadísticas de 2002 (publicado en 2004) se estima que en todo el mundo hubo 8.8 millones de casos nuevos, pero sólo se reportaron 3,042,620 casos en 201 de los 210 países, cada día más de 23,000 personas desarrollan tuberculosis activa, 5,000 mueren diario y 1.8 millones mueren cada año por la enfermedad; sólo en el continente americano se informó de 233,648 casos de tuberculosis, es el 4.41% de todos los casos mundiales reportados en el 2002⁷⁸ (Figura 1). En la República Mexicana hubo 17,329 casos de tuberculosis en el año 2003, con una incidencia de 14.4 casos/100,000 habitantes, de ellos, 15,055 fueron casos de tuberculosis pulmonar en formas bacilíferas, que representan el 86.87% de todos los casos, con resistencia primaria global del 14.1%, multidrogorresistencia primaria del 2.4%, resistencia adquirida global del 41.1% y multidrogorresistencia adquirida del 22.4%. En el 2004, según el Boletín Epidemiológico Semanal de la Dirección General de Epidemiología, hasta la semana 48 del año 2004 llevaba notificados 12,850 nuevos casos de tuberculosis pulmonar, y Sinaloa ocupa el séptimo lugar de mayor incidencia, después de Veracruz, Chiapas, Baja California, Nuevo León, Guerrero y Tamaulipas (Figura 2)^{79,80}.

Recomendaciones previas al tratamiento con infliximab

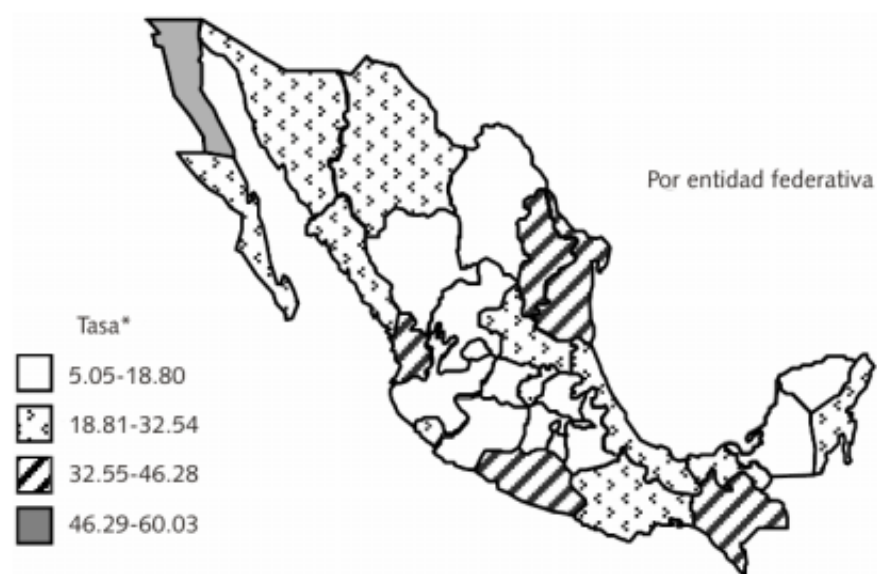
Después de las alertas sanitarias^{27,28} sobre el riesgo de reactivación tuberculosa por el uso de infliximab, sociedades y colegios médicos²⁰⁻²⁴ emitieron recomendaciones para el uso seguro del infliximab; la mayoría insiste en un escrutinio muy cuidadoso de los pacientes candidatos a recibir infliximab, basados en la realización de un interrogatorio exhaustivo de antecedentes, como contacto con personas tuberculosas, provenir o vivir en áreas endémicas, haber padecido la enfermedad, el régimen, duración y apego al tratamiento antituberculoso, además de efectuar la prueba de la tuberculina o PPD y baciloscopias en expectoración en todo pacien-



Fuente: World Health Organization. *Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing*. WHO Report 2004;331:1-216.

Incidencia de tuberculosis por continentes, regiones y países alrededor del mundo de acuerdo con las estadísticas de casos nuevos del año 2002 reportadas por los diversos países a la OMS.

Figura 1. Mapa mundial de casos notificados de tuberculosis en el año 2002.



Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica DGE / SSA.

Incluye tuberculosis del aparato respiratorio, meningéa y otras formas, además, de mostrar gráficamente la distribución actual de la incidencia de tuberculosis por regiones de la República Mexicana.

Figura 2. Mapa de la República Mexicana. Incidencia de tuberculosis por estados.

te que recibirá infliximab; para aquellos que tuvieron la exposición muy estrecha o padecieron previamente la enfermedad se recomienda profilaxis con isoniazida u otra droga antituberculosa mientras dure el tratamiento con infliximab,

o bien, la suspensión de este fármaco. Estas recomendaciones son sólo aplicables en países desarrollados, lo que genera controversias. Una de éstas es que, en los estudios de tamizaje para infección o enfermedad tuber-

Tabla III. Tamizaje previo y vigilancia de pacientes en tratamiento con infliximab.

1. Vigilancia epidemiológica de la prescripción de infliximab y reactivación tuberculosa asociada: — No abusar de las indicaciones autorizadas, dosis de prescripción de infliximab, notificar y publicar todos los efectos colaterales y casos de reactivación tuberculosa asociada a este fármaco. 2. Excluir tuberculosis activa y latente: — Por antecedentes de exposición, infección y de reactivación: infección por VIH, desnutrición, insuficiencia renal y hepática crónicas, enfermedades hematológicas y sus tratamientos, familiares, personas cercanas y el mismo paciente con estancia en cárceles, albergues, internados, viajes o procedencia de zonas endémicas, entre otros. — Radiografía de tórax, BAAR y cultivo de <i>M. tuberculosis</i> en expectoración. — Tomografía de tórax en casos de duda para dilucidar, por un neumólogo, entre secuelas de tuberculosis pulmonar y enfermedad pulmonar reumatoidea. — La prueba de tuberculina cutánea no es confiable en nuestro medio por la prevalencia elevada de tuberculosis y por estar la mayoría de la población vacunada con BCG sería falsa positiva. En pacientes con enfermedades indicadoras de infliximab que usan otros inmunosupresores y causan una lectura de la prueba como falsa negativa. — Debe mantenerse un alto índice de sospecha de reactivación tuberculosa con búsqueda intencionada de los síntomas hasta un año después de la administración de infliximab. 3. Profilaxis de tuberculosis latente: — Debe incluir isoniazida por nueve meses previo al inicio de tratamiento con infliximab, o: — Tratamiento de la tuberculosis latente y al llevar más del 50% del esquema se deberá valorar el inicio de manejo con infliximab. — Los individuos con tuberculosis latente en los que se sospecha o se confirma no haber recibido el tratamiento antituberculoso completo, deben recibir esquema de tratamiento para tuberculosis latente previo al infliximab.	4. Tratamiento antituberculosis activa: — En los casos de reactivación tuberculosa por infliximab debe suspenderse éste antes de iniciar tratamiento antituberculoso. — Debe ser completo de acuerdo con la estrategia de TAES hasta la curación y al término aplicar el infliximab o: — Valoración por el neumólogo si se inicia y reinicia infliximab a pacientes en tratamiento antituberculoso en formas no graves de tuberculosis, si presentan mejoría clínica (desaparición de fiebre, calosfríos, diaforesis nocturna y expectoración purulenta; aumento de peso y/o estar asintomático), aclaramiento y/o desaparición de las opacidades radiológicas tuberculosas, más de dos baciloscopias y más de un cultivo en expectoración para <i>M. tuberculosis</i> negativos, llevar más de dos meses de tratamiento antituberculoso sin interrumpir, estabilidad de otras entidades comórbidas, uso de mínimas dosis de esteroides (< 10 mg de prednisona diarios) y ausencia de toxicidad por fármacos antituberculosos. En formas severas de tuberculosis, el tratamiento antituberculoso debe ser completo e incluso reforzado con una droga de segunda línea. En individuos con severidad de la enfermedad indicadora de manejo con infliximab y con tuberculosis activa en tratamiento antituberculoso, se debe valorar por el neumólogo el inicio o reinicio de infliximab de acuerdo con los criterios del párrafo anterior. — Si se inicia o reinicia manejo con infliximab cuando la profilaxis es incompleta o el tratamiento de tuberculosis latente y activa son incompletos, persiste el riesgo de reactivación tuberculosa.
---	---

Muestra las recomendaciones necesarias, algunas ya validadas y otras como propuestas para el escrutinio, prevención y manejo de casos de tuberculosis asociada al uso de infliximab para su aplicación en la República Mexicana.

culosa en candidatos a recibir infliximab, las opacidades de la enfermedad pulmonar reumatoidea pueden confundirse con las opacidades tuberculosas o agregarse a ellas excluyendo a algunos pacientes para recibir el tratamiento biológico^{81,82}. Esto es común en regiones con alta prevalencia e incidencia de tuberculosis, como nuestro país, donde muchos de sus habitantes son PPD(+) y no hay aplicabilidad por la alta prevalencia de enfermedad tuberculosa en la población general^{78,79,81-83}. Otro punto de discusión es acerca de la necesidad de completar la profilaxis con isoniazida por nueve meses previos al uso de infliximab, o bien, basta con iniciar tratamiento para tuberculosis latente, previo al infliximab, pues se calcula que en la tuberculosis latente hay poco más de 100,000 bacilos tuberculosos que, para ser completamente destruidos, requieren de nueve meses de isoniazida⁸² y que la inmunosupresión aguda ocasionada por infliximab condiciona la reactivación tuberculosa en ausencia de un esquema profiláctico completo con isoniazida; de esta manera, se sugiere primero realizar profilaxis completa y luego iniciar infliximab. Por otra parte, en las recientes guías de tratamiento de tuberculosis de la Sociedad Americana de Tórax, Centro de Control y Prevención de Enfermedades y Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (ATS, CDC y IDSA, por sus siglas en inglés, respectivamente)⁸⁴ no se hace mención al tipo y duración del esquema antituberculoso a seguir, si debe usarse una droga extra o si se prolonga el régimen de tratamiento. Finalmente, se discute si el infliximab debe ser reiniciado por actividad reumática o de la enfermedad de Crohn de 8-12 semanas después del contacto con un paciente tuberculoso, o iniciar profilaxis aun cuando la prueba de tuberculina no indique tuberculosis latente.

Propuesta de solución al problema

Los pacientes que requieran o usen infliximab, deben de cubrir un escrutinio exhaustivo para descartar tuberculosis latente o activa mediante una historia clínica muy orientada, búsqueda de factores de riesgo por infección, reactivación y reinfección tuberculosa, revisión de la radiogra-

fía y/o tomografía de tórax por un neumólogo certificado cuando los hallazgos de imagen sean ambiguos y confusos; no se considera útil realizar prueba de tuberculina, pero sí la demostración microbiológica para establecer la profilaxis y/o tratamiento de tuberculosis latente y activa (Tabla III).

CONCLUSIONES

La reactivación tuberculosa es mucho más frecuente por el uso de infliximab que por otros fármacos inmunosupresores y otros factores de riesgo, excepto infección por VIH.

La tuberculosis puede reactivarse por la inmunosupresión terapéutica concomitante por corticosteroides, metotrexate, azatioprina y ahora infliximab, que sugiere un posible efecto sinérgico y más potente de infliximab.

En México, con prevalencia moderada de tuberculosis, existen las condiciones para el incremento de nuevos casos de tuberculosis, y ahora más por el uso de infliximab.

Carecemos del adecuado control y vigilancia de la prescripción de infliximab, que se usa en nuestro medio, lo que puede empeorar el control de la tuberculosis como problema de salud pública nacional y local.

Es necesario y urgente buscar la integración, el interés de autoridades sanitarias, especialistas en la enfermedad como, neumólogos, infectólogos y epidemiólogos de los tres niveles de atención médica de todas las instituciones de salud, públicas y privadas, de sociedades, asociaciones y colegios médicos para crear unas guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis acordes a normas internacionales, a nuestros recursos médicos y sociales para regular desde el control de los factores de riesgo, la profilaxis clínica y medicamentosa, técnicas y procedimientos diagnósticos bacteriológicos usuales y especiales, clasificación clínica, radiológica y microbiológica de los casos, forma de registro epidemiológico y esquemas de tratamiento de primera y segunda línea actualizados con el fin de disminuir la incidencia y prevalencia de nuevos casos, evitar reactivaciones, multidrogorresistencia y mortalidad, que aún son altas.

REFERENCIAS*

1. **Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B.** An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:3666-3670.
2. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986;320:584-588.
3. **Jaattela M.** Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor/Cachectin. *Lab Invest* 1991;64:624-642.
4. **Beutler B.** The role of tumor necrosis factor in the health and disease. *J Rheum* 1999;26:16-24.
5. **Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN.** Localization of tumor necrosis factor- α in synovial tissues and at the cartilage pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125-1132.
6. **Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, Mac Donald TT.** Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992;339:89-91.
7. **Braun J, Bollow M, Neure L, et al.** Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.
8. **Knight DM, Trinh H, Le J, et al.** Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-1453.
9. **Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-1690.
10. **Maini RN, St Clair EW, Breedveld F, et al.** Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
11. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
12. **Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al.** Randomized, double blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α (Infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-765.
13. **Braun J, Brand J, Listing J, et al.** Treatment of active ankylosing spondylitis with Infliximab. A randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-1193.
14. **Federal Drug Administration.** Advisory Committee Safety of TNF Inhibitors. Remicade, infliximab (cA2), chimeric (human/murine) IgG1 for use in rheumatoid arthritis. FDA.BLA99-0128. Available at <http://www.fda.gov/medwatch/remicade>
15. **European Agency for the Evaluation of Medical Products.** MEA/CPMP/4445/00.
16. **Centocor BV.** Remicade™ (infliximab) for IV injection. Monogr Product 1999;1-14.
17. **Daley N, Shott S.** Post-infusion reactions associated with infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44 Suppl 9:22.
18. **Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.** Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1103.
19. **Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME.** Infections and anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-3022.
20. **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:(Suppl 3):ii62-63.
21. **Mariette X, Salmon D.** French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:791.
22. **Fedorak RN.** Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: the use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:367-370.
23. **Obradora A, López San Román A, Muñoz P, Fortuñ J, Gassulle MA.** Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con Infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:29-33.
24. **Sterry W, Barker J, Boehncke W-H, et al.** Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151(Suppl 69):3-17.
25. **Bañuelos RD, Rojas RJ, Holguín DIG.** Anticuerpos monoclonales Anti-TNF- α más methotrexate para artritis reumatoide grave. *Rev Mex Reumatol* 2003;18:281-286.
26. **Shen W, Powel RJ, Johnston ID.** Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002;346:623-624.
27. **Federal Drug and Administration.** Advisory Committee Safety of TNF Inhibitors. FDA 2002; NDC 57894-030-01. Available at <http://www.fda.gov/medwatch/remicade>
28. **European Agency for the Evaluation of Medical Products.** EMEA public statement on infliximab (remicade) updated on safety concerns. EMEA/CPMP/32/02.
29. **Labioche I, Liozon E, Weschler BI, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E.** Refractory polymyositis responding to infliximab: Extended follow-up. *Rheumatology* 2004;43:531-532.
30. **Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al.** Efficacy of the anti-TNF-(alpha) antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002;41:1126-1132.
31. **Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M.** Effectiveness of TNF-alpha blockage with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002;41:1303-1307.
32. **Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA.** Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy

* Las personas interesadas en el resto de la bibliografía, 84 citas en total y los agradecimientos del autor, favor de solicitarlos a su correo electrónico

- for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001;120:995-999.
33. **Huffstutter JE, Sienknecht ChW.** Treatment of resistant adult Still disease with infliximab. *J Clin Rheum* 2004;10:218-221.
 34. **Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, et al.** Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001;44:2933-2935.
 35. **Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P.** Anti-Tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-2304.
 36. **Tiliakos A, Shaia SDO, Hostoffer RDO, Kent L.** The use of infliximab in a patient with steroid-dependent Churg-Strauss syndrome. *J Clin Rheum* 2004;10:96-97.
 37. **Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F.** Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. *Ann Rheum Dis* 2002;61:375-376.
 38. **Su C, Salzberg B, Lewis J, et al.** Efficacy of alpha tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;57:2577-2584.
 39. **Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al.** Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-425.
 40. **Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V, et al.** Infliximab: A new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas* 2004;28:e1-e8.
 41. **Silbermintz A, Krishnan S, Banquet A, Markowitz J.** Granulomatous pneumonitis and sclerosing cholangitis in a child with Crohn's disease: Response to infliximab. Poster session abstracts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl):313.
 42. **Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB.** Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1842-1847.
 43. **Jacobi A, Schuler G, Hertl M.** Long-term efficacy and safety of TNF-alpha-inhibitor infliximab in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(Suppl):3.
 44. **Andersen TH, Moerk N-J.** Infliximab therapy in patients with severe active refractory pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(Suppl):10.
 45. **Lee CT, Dempsey J, Miller J, King LI.** Hidradenitis suppurativa: Response to treatment with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(Suppl):43.
 46. **Pardo J, Mercader P, Sanchez-Carazo J, Oliver V.** Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(Suppl):94.
 47. **Baughman RP, Lower EE.** Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-74.
 48. **Metz S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR.** Infliximab treatment of familial mediterranean fever and its effect on secondary amyloidosis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:134-137.
 49. **Steven GA, Terri D.** Rapid resolution of chronic sciatica with intravenous infliximab after failed epidural steroid injections. *Spine* 2004;29:e248-e250.
 50. **Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr.** Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002;122:1093-1096.

Correspondencia:

Dr. Manuel de Jesús Díaz Verduzco.
Avenida Rey Melchor No. 3044,
colonia Seis de Enero,
Culiacán, Sinaloa, México.
CP. 80010
Tel. (667) 753 26 62.
e-mail: manydv@yahoo.com.mx

