

Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab.

Actualización 2006

A. López-San Román^a, A. Obrador^b, J. Fortún^c, P. Muñoz^d y M.A. Gassull^e, por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^dServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

^eServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El empleo de los denominados «fármacos biológicos» dentro del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y de otras entidades representa un avance indudable, pero también expone a los pacientes a una manipulación muy selectiva de la respuesta inmunitaria. Los beneficios de dicha manipulación se ven ensombrecidos en ocasiones por consecuencias negativas más o menos inesperadas. De la pericia de los clínicos que prescriben tratamientos biológicos depende que los pacientes logren evitarlas.

La utilización de infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn está bien establecida en nuestro medio. Una selección cuidadosa de los pacientes permite obtener el máximo provecho de su empleo¹. Sin embargo, las indudables aportaciones de este tratamiento tuvieron alguna consecuencia imprevista. En su documento de finales del año 2000, las agencias Europea y Española del Medicamento indicaron la notificación de 28 casos de tuberculosis en pacientes que habían seguido tratamiento con infliximab, 9 en Estados Unidos y 19 en Europa, y de éstos, 7 en España. En octubre de 2001 se publicó en la revista *New England Journal of Medicine* una revisión que recogía 70 casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab². Éstos fueron los 2 hitos que marcaron el inicio del reconocimiento y solución del problema. Se ha tratado casi siempre de reactivaciones de infecciones antiguas más que de primoinfecciones³. Tales datos se han comprobado de manera fehaciente por otros autores, que han comparado la tasa de tuberculosis en determinados gru-

pos de pacientes antes y después de la introducción de infliximab⁴. No han faltado comunicaciones referidas a nuestro medio⁵.

Recientemente se ha recogido⁶ la experiencia en enfermos de artritis reumatoide tratados con infliximab. Se trata de la exposición de los datos recogidos en la BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología), activa desde febrero de 2000. En su análisis se incluyen 1.578 tratamientos con fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (un 86% con infliximab y un 14% con etanercept) en 1.540 pacientes. Se detectaron 17 casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab, con lo que la incidencia estimada fue de 1.893 por 100.000 en el año 2000, y de 1.113 por 100.000 en 2001, cifras significativamente mayores que las correspondientes a la población general. En los primeros 6 meses tras la emisión de las normas oficiales de prevención de la tuberculosis en pacientes tratados con fármacos biológicos, sólo se registró un caso.

Parece pues que pueden extraerse 2 conclusiones: a) la actitud que debe seguirse en la prevención de la tuberculosis en pacientes que reciben infliximab es la correcta, y b) los clínicos que emplean infliximab han asumido el problema y lo tienen en cuenta.

NORMAS LOCALES DE ACTUACIÓN PREVENTIVA ANTE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO CON INFlixIMAB

La tuberculosis en España no puede considerarse una infección endémica, en el sentido en que este término se aplica para países con altas tasas. Sin embargo, todos los sanitarios sabemos que no somos un país de baja incidencia y que ésta puede alcanzar proporciones alarmantes en diversos grupos: pacientes con infección por el virus de la

Correspondencia: Dr. A. López-San Román.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,1. 28034 Madrid. España.

Recibido el 5-5-2005; aceptado para su publicación el 10-5-2005.

inmunodeficiencia humana (VIH), presos, determinados grupos de inmigrantes. Esto, unido a los datos acerca de la asociación de tuberculosis y tratamiento con infliximab, dio lugar a que el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) publicara en el año 2003³ unas normas, similares a las emitidas por otras entidades oficiales y sociedades científicas⁷, con un cuádruple objetivo:

1. Alertar a los clínicos sobre la posibilidad de que los pacientes tratados con infliximab presentaran tuberculosis, a fin de permitir el establecimiento de normas de prevención y de diagnóstico y tratamiento precoces.
2. Proporcionar una guía de actuación para que el médico prescriptor de infliximab conociera los pasos a seguir para detectar la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a recibir infliximab.
3. Indicar el tratamiento más idóneo en caso de detección de infección tuberculosa latente.
4. Como resultado de todo lo anterior, disminuir la tasa de infecciones tuberculosas sobrevenidas como reactivación de tuberculosis previas y, por ende, la morbimortalidad debida a ellas.

Las normas se elaboraron mediante su difusión dentro de los medios de que GETECCU dispone para ello –página en internet (www.geteccu.org), congresos, boletín–, invitando a los socios a discutirlos. Los autores de la guía recogieron, valoraron, unificaron y finalmente publicaron las opiniones vertidas y el estado actual del conocimiento³.

En esencia, las propuestas emitidas en la guía previa pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Debe indicarse correctamente el tratamiento con infliximab extremando el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y tuberculosis intestinal.
2. Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, es preciso hacer una anamnesis dirigida interrogando acerca de:

- Procedencia de zonas endémicas o grupos de alta prevalencia (p. ej., cárceles).
- Exposición reciente o remota a tuberculosis, especialmente por datos indicativos de tuberculosis no tratada (neumonía en la infancia, pleuritis, tumor blanco).
- Existencia en la familia o entorno de personas con prueba de la tuberculina –con derivado proteico purificado de tuberculina (PPD)– positiva, familiares con infección por el VIH, familiares con estancia en cárceles, viajes o procedencia de zonas endémicas, etc.

3. Obtener e interpretar la radiografía de tórax.

- Valorar en zonas como España o de mayor prevalencia cualquier cambio como sinequias o calcificaciones.
- Interpretación experta de cualquier anomalía.

4. Intradermorreacción tuberculínica. En general, en un paciente con enfermedad de Crohn debe considerarse positiva la induración de 10 mm, e incluso la de 5 mm si ha

recibido inmunodepresores, dentro de los cuales se incluyen los esteroides a dosis de 15 mg de prednisona o superiores durante un mes o más.

5. Si la PPD inicial es negativa, se recomienda nueva dosis (*booster*), con la misma interpretación. Valorar a todos los efectos esta segunda prueba de la tuberculina, no la primera.

6. Si los datos de contacto con tuberculosis son positivos, en casos seleccionados puede valorarse la toma de cultivos previamente a la administración de infliximab (espuito, hemocultivo para micobacterias si está indicado clínicamente, orina si hay alteraciones en el sedimento o datos clínicos de afectación genitourinaria, heces si se sospecha enfermedad intestinal).

7. Si existe indicación de tratamiento de tuberculosis, proceder a prescribirlo antes de administrar infliximab.

8. Incluir en la información que se facilita a los pacientes y a sus médicos de seguimiento la posibilidad de presentación de tuberculosis durante o después del tratamiento con infliximab. Asimismo, ha de advertirse al paciente que debe informar a su médico si aparecen signos y/o síntomas indicativos de tuberculosis (p. ej., tos persistente, debilidad o pérdida de peso y febrícula).

9. Buscar activamente y con alto índice de sospecha datos clínicos indicativos de tuberculosis hasta un año después de la administración de infliximab.

10. Ante el diagnóstico de tuberculosis durante el tratamiento con infliximab hay que interrumpir éste y notificar el caso a las autoridades sanitarias. Esto es válido también si la enfermedad aparece tras el tratamiento.

11. En pacientes con alta dependencia de infliximab para su control clínico, personal experto puede valorar el inicio o la reanudación de su administración cuando el tratamiento antituberculoso haya empezado y se espere que esté actuando.

12. Recuérdese la posibilidad de otras infecciones oportunistas.

13. La vigilancia de tuberculosis no debe limitarse a pacientes tratados con infliximab, sino extenderse a todos los que reciban inmunodepresores.

Se señalaba explícitamente, y así se repite en esta ocasión, que aunque GETECCU ha realizado un esfuerzo para recoger y plasmar en un documento de recomendaciones los conocimientos actuales sobre la tuberculosis y la utilización de infliximab, no puede hacerse responsable de los resultados de su aplicación en la práctica clínica diaria.

Nuestro propósito en el documento actual radica en aportar las modificaciones que la aplicación diaria del documento antiguo y el conocimiento por nuestra parte de nuevas evidencias hacen aconsejable.

NUEVOS MEDIOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE. ¿TIENEN ALGÚN PAPEL EN ESTE MOMENTO?

Existen en la actualidad medios *in vitro* que pueden incorporarse en algún momento al esquema de diagnóstico de la infección tuberculosa latente o activa. El primero de ellos⁸

se denomina comercialmente Quantiferon®. Consiste en la exposición *in vitro* a PPD de linfocitos sensibilizados del paciente. Se produciría así secreción de interferón gamma, que puede medirse y que refleja el contacto previo del sujeto con *Mycobacterium tuberculosis*. No se debe usar tras la PPD (que puede interferir en el resultado) y tiene el inconveniente de que precisa extracción de sangre, lo que se ve compensado con la ventaja de que se lee en una sola sesión. Sin embargo, en la bibliografía⁸ se recoge como contraindicación en el uso de esta prueba, debido a que los datos son insuficientes, «... el cribado de personas con riesgo de progresión de infección tuberculosa latente a infección activa», categoría en la que obviamente se incluye a los pacientes que van a recibir infliximab.

La segunda técnica, denominada Elispot®, es un *immunospot* que detecta la presencia de linfocitos T específicos para antígenos de *M. tuberculosis* y que no interfiere con la vacunación antituberculosa previa ni con las micobacterias ubicuas en el medio⁹. Presenta una buena concordancia con la PPD (del 89%; índice kappa, 0,72; $p < 0,0001$), y no está validado en casos de inmunodepresión real o potencial⁹.

Hasta la fecha, ninguno de estos 2 sistemas se ha adoptado dentro de guías clínicas de cribado de tuberculosis.

¿QUÉ PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE SE RECOMIENDAN?

En realidad no ha habido variaciones sustanciales con aplicabilidad clínica y debemos seguir recomendando las pautas tradicionales¹⁰:

1. Isoniazida a dosis de 5 mg/kg por día hasta un máximo de 300 mg/día, o bien 900 mg 2 veces a la semana, todo ello durante 6 a 9 meses. Es la pauta más empleada y probablemente una elección rigurosa y eficaz en el paciente habitual. Sólo es preciso recordar la necesidad de vigilar la posible hepatotoxicidad, que se vería incrementada en consumidores de alcohol y con la edad.
2. Rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día (máximo de 600 mg). Es una pauta alternativa adecuada, en la que, además de la vigilancia de hepatotoxicidad (menos frecuente que con la previa), debemos recordar las posibles interacciones farmacéuticas.
3. Rifampicina a dosis de 5 mg/kg/día (máximo de 300 mg), más pirazinamida a dosis de 15-20 mg/kg/día (máximo de 2.000 mg) durante 2 meses. No se puede emplear esta pauta en niños ni en mujeres gestantes. Sus ventajas estriban en su corta duración y en las altas tasas de cumplimiento¹¹, aunque comparte al menos los problemas de la pauta previa y algunos han detectado toxicidad más frecuentemente¹².

¿CÓMO INTERPRETAR LOS RESULTADOS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PREVIA TRATADA Y EN PERSONAS QUE HAN RECIBIDO VACUNACIÓN ANTITUBERCULOSA?

Las personas afectadas previamente de tuberculosis, aunque hayan recibido tratamiento completo y correcto, van

a presentar aún en muchos casos una respuesta cutánea positiva con la intradermorreacción PPD¹⁰. De hecho, en ellas no está indicado el empleo de este procedimiento para descartar una infección latente. Además, debido a los cambios residuales permanentes que pueden presentar en la radiografía de tórax, la evaluación de este grupo de pacientes probablemente debería realizarla personal experto (infectólogos, neumólogos, internistas especializados).

Por otra parte, la vacuna antituberculosa se administró en España durante algún tiempo y alcanzó a personas nacidas en los primeros años de la década de los sesenta. Estas personas pueden presentar una respuesta positiva a la intradermorreacción con PPD, pero normalmente ésta se atenúa con los años, y en la actualidad es difícil que este dato de la anamnesis deba hacer variar nuestra manera de actuar.

¿ALGUNA EXPERIENCIA CLÍNICA NUEVA?

En general, no ha surgido ninguna novedad que deba apartarnos del proceder adoptado hasta ahora. Sin embargo, debe llamarse la atención acerca de la posibilidad real de que la tuberculosis se desarrolle a pesar de que estas u otras guías clínicas se sigan estrictamente^{13,14} y de que aparezcan formas multirresistentes¹⁵. También se han descrito la llamada «respuesta paradójica» al tratamiento antituberculoso, con empeoramiento de la clínica tras la administración de éste¹⁶, y la respuesta extremadamente lenta en algunos pacientes¹⁷. Ninguno de estos factores debe hacer que nos apartemos de las recomendaciones generales de tratamiento de la infección tuberculosa latente¹⁸.

En resumen, no podemos dejar de tomar en consideración el potencial real de reactivación de la infección tuberculosa durante el tratamiento con infliximab. Las nuevas indicaciones, entre las cuales destaca el tratamiento de mantenimiento^{19,20}, harán que cada vez más pacientes se vean expuestos a este y otros tratamientos biológicos, y durante un período superior. Ello obliga a tener un exquisito cuidado en las indicaciones, el cribado y el seguimiento de los pacientes, para poder seguir con tranquilidad la máxima clásica que reza: *primum nihil non nocere* (lo primero, no hacer daño).

BIBLIOGRAFÍA

1. Doménech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panes J, Gassull MA; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recomendaciones para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001. Gastroenterol Hepatol. 2002;25:162-9.
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098-104.

3. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, Fortún J, Gassull 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.
4. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50:372-9.
5. Núñez Martínez O, Ripoll Noiseux C, Carneros Martín JA, González Lara V. Reactivation tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1665-6.
6. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
7. Salmon D; GTI-AFSSAPS. Groupe Tuberculose et infliximab. Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé. Recommendations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine*. 2002;69:170-2.
8. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the Quantiferon®-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(RR02):15-8.
9. Ewer K, Deeks J, Álvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003;361:1168-73.
10. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1860-6.
11. Sánchez-Arcilla I, Vilchez JM, García de la Torre M, Fernández X, Noguero A. Infección tuberculosa latente en población indigente. Comparación de dos pautas terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:57-9.
12. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:640-7.
13. Van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Van der Spoel JI, Wester JP, Zandstra DF. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med*. 2003;29:2327-9.
14. Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Álvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol*. 2003;30:1657-8.
15. Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:901-2.
16. García Vidal C, Rodríguez S, Martínez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carballeira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:756-9.
17. Vlachaki E, Psathakis K, Tsintiris K, Iliopoulos A. Delayed response to anti-tuberculosis treatment in a patient on infliximab. *Respir Med*. 2005;99:648-52.
18. De Rosa FG, Craven DE. Treatment of latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2003;348:1292-3.
19. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
20. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Che WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.