

Influencia del infliximab en la resistencia antimicrobiana

C. Pérez-García, J. Maymó-Guarch y P. Benito-Ruiz

Servicio de Reumatología del IMAS. Hospital del Mar y Hospital de la Esperanza. Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción

El TNF- α derivado de los macrófagos es reconocido como un mediador clave en numerosas funciones inmunes y fisiológicas¹. La actividad biológica del TNF- α explica diversos procesos patológicos que son fundamentales en la fisiopatogenia de la artritis reumatoide (AR)^{2,3}. Al mismo tiempo, el TNF- α desempeña un papel fundamental en la respuesta del organismo humano frente a las infecciones y en otros procesos biológicos importantes. Actualmente existen dos agentes anti-TNF- α aprobados para su utilización clínica en la AR: el infliximab y el etanercept.

Aunque el mecanismo completo de acción de estas terapias biológicas anti-TNF- α se desconoce, sabemos que disminuyen la producción de otras citocinas inflamatorias, como la IL-1 y la IL-6, disminuyen la activación endotelial y la expresión de moléculas de adhesión y la entrada de células en la sinovial reumatoide⁴.

Los efectos secundarios que se pueden esperar de su utilización son: un aumento en el riesgo de infecciones y el desarrollo de enfermedades autoinmunes o tumores, en relación con la inhibición de las actividades fisiológicas del TNF- α .

En la AR se ha postulado que existe un riesgo mayor de infecciones, sobre todo en casos de enfermedad avanzada y/o uso concomitante de inmunosupresores, aunque separar estas situaciones no sea fácil. En este artículo vamos a revisar los mecanismos de defensa del organismo ante la infección, la potencial predisposición de la AR a la infección, y cuál es la experiencia hasta la fecha con el uso de estas terapias biológicas.

Respuesta del organismo a las infecciones: mecanismos moleculares y celulares

El organismo humano, mediante su sistema inmune, se defiende de los agentes patógenos a través de dos mecanismos, uno inespecífico, llamado tam-

bién resistencia natural o inmunidad innata, de carácter congénito; y otro específico, adquirido por infección o vacunación, denominado también inmunidad adquirida o adaptativa.

La defensa contra las infecciones incluye el reconocimiento de los microorganismos y la respuesta mediante mecanismos efectores, tanto de la inmunidad innata como de la adquirida, que controlan o eliminan a los gérmenes. Esta respuesta puede resultar lesiva también para el huésped. De hecho, en muchas infecciones, la lesión tisular y la enfermedad son debidas más a la respuesta del huésped que al microorganismo en sí⁵.

El sistema inmune responde de manera distinta y especializada frente a los diferentes tipos de agentes microbianos para combatir de la manera más eficaz posible a cada agente infeccioso (tabla 1).

Inmunidad frente a bacterias extracelulares

Los principales mecanismos de la inmunidad innata frente a bacterias extracelulares son: la activación de complemento, la inflamación y la fagocitosis (polimorfonucleares y monocitos/macrófagos)⁶. Sin embargo, la respuesta protectora principal corresponde a la inmunidad adquirida y su mecanismo es a través de la inmunidad humoral (anticuerpos), cuya función es eliminar a los agentes microbianos y a sus toxinas. Los mecanismos efectores de los anticuerpos incluyen la neutralización por opsonización y la fagocitosis. Las principales consecuencias patológicas de la respuesta del huésped a las bacterias extracelulares son la inflamación y el *shock* séptico, mediados por citocinas producidas por los macrófagos activados^{5,6}.

El TNF- α desempeña un papel fundamental en ambos procesos. Es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gramnegativas. Su función fisiológica más importante es estimular la migración y reclutamiento de neutrófilos y monocitos hacia el foco de infección, mediante la estimulación de moléculas de adhesión y liberación de quimiocinas y la activación de estas células⁵.

El TNF- α actúa sobre el hipotálamo produciendo fiebre (mecanismo de defensa frente a organismos microbianos que se desarrollan mejor a temperatu-

Correspondencia: Carolina Pérez-García.
Servicio de Reumatología. Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.

TABLA 1. Tipo de inmunidad dependiendo del germen

Agente infeccioso	Inmunidad humoral			Inmunidad mediada por células		
	Ig M	Ig G	Ig E	Ig A	LT CD4	LT CD8
Virus						
Viruela					● ○	▲ ●
Varicela zoster	△ ○	△ ○				△ ○
Epstein Barr		△ ○				▲ ●
Influenza		▲ ●				△ ○
Virus de parotiditis		▲ ●		▲ ●		△ ○
Virus del sarampión		▲ ●				▲ ●
Virus de la polio		△ ○		○		△ ○
VIH		○				○
Bacterias						
<i>Staphylococcus aureus</i>	▲ ●	▲ ●				
<i>Streptococcus pyogenes</i>	▲ ●	▲ ●				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	▲ ●	▲ ●				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		○		○		
<i>Neisseria meningitidis</i>		▲ ●				
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		●				
<i>Clostridium tetani</i>		●				
<i>Treponema palidum</i>		●	○			
<i>Borrelia burgdoferi</i>		●	○			
<i>Salmonella typhi</i>		▲ ●	○			
<i>Vibrio cholerae</i>			△ ○			
<i>Legionella pneumophila</i>		△ ○			▲ ●	
<i>Rickettsia prowazeki</i>					▲ ●	△
<i>Chlamydia trachomatis</i>					△ ○	△ ○
Mycobacteria					▲ ●	○
Hongos						
<i>Candida albicans</i>		△ ○			△ ○	
Protozoos						
<i>Plasmodium spp.</i>		△ ○			△ ○	
<i>Toxoplasma gondii</i>		△ ○			△ ○	
<i>Trypanosoma spp</i>		▲ ●				
<i>Leishmania spp</i>					▲ ●	
Helmintos						
Esquistosoma					▲ ●	

▲ Mecanismos conocidos; ● Inmunidad protectora; △ Mecanismos no confirmados; ○ Inmunidad no confirmada.

ras más bajas), y estimula la síntesis de ciertas proteínas (amiloide A sérica, PCR y fibrinógeno) que constituyen la respuesta de fase aguda. La producción prolongada de TNF- α produce caquexia⁵. En infecciones graves, el TNF- α se produce en grandes cantidades y provoca alteraciones clínicas y patológicas sistémicas. El papel del TNF- α en el shock séptico es fundamental. La concentración en suero del TNF- α es predictivo del resultado de las infecciones graves por gérmenes gramnegativos⁷. El shock séptico se puede reproducir en animales de experimentación mediante la administración de li-

popolisacárido (LPS) bacteriano o TNF- α ⁸. La administración de sustancias inhibitoras del TNF- α puede prevenir la mortalidad del shock séptico en modelos animales⁹, aunque los ensayos clínicos con anticuerpos anti-TNF- α o receptores solubles no han mostrado beneficios en humanos¹⁰.

Inmunidad frente a bacterias intracelulares

Las bacterias intracelulares facultativas tienen la capacidad de sobrevivir y multiplicarse dentro de los fagocitos. La respuesta de la inmunidad innata fren-

te a bacterias intracelulares consiste fundamentalmente en la inflamación, y en la acción de fagocitos residentes y células NK, que limitan durante un cierto tiempo el crecimiento bacteriano, aunque normalmente no son capaces de erradicar el germen. Su eliminación requiere mecanismos de inmunidad mediada por células (inmunidad celular). Las respuestas no específicas de la inmunidad innata son necesarias para que se inicie la respuesta humoral¹¹. Las citocinas liberadas durante la fase temprana de la infección influyen en el tipo de diferenciación de los linfocitos T CD4+.

La inmunidad celular actúa mediante dos mecanismos: activación de macrófagos por células T (CD4+) e IFN- γ , que producen la fagocitosis bacteriana por los macrófagos y la lisis de las células infectadas por los linfocitos T citolíticos (CD8+). Tanto las células T CD4+ como las CD8+ responden a antígenos proteicos microbianos que son presentados como péptidos a moléculas de clase I y II del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC)⁶.

Las células T activadas expresan CD4+ y secretan IFN- γ , los cuales estimulan la actividad de los macrófagos induciendo la liberación de diversas sustancias microbicidas: intermediarios del oxígeno reactivo, óxido nítrico y enzimas lisosómicas⁵.

Si las bacterias intracelulares escapan a la acción de los macrófagos, las células CD8+ intervienen lisan-do a las células infectadas y erradicando la infección. La activación de los macrófagos que ocurre en respuesta a las infecciones bacterianas intracelulares puede causar también lesión tisular. Dado que ciertas bacterias intracelulares han evolucionado para resistir su lisis dentro de los macrófagos, pueden sobrevivir durante extensos períodos de tiempo, causando estimulación antigénica y activación crónica de células T y macrófagos que dan como resultado la formación de granulomas. Este tipo de respuesta inflamatoria sirve para localizar y prevenir la propagación microbiana, pero también es la causa de lesión, necrosis tisular, y fibrosis⁵.

El concepto de que la actividad inmunitaria protectora contra las infecciones puede coexistir con los efectos patológicos colaterales es importante a la hora de valorar estrategias que modifiquen el balance entre las acciones del germen y la respuesta del huésped.

El TNF- α tiene un papel destacado en la respuesta a las infecciones por bacterias intracelulares interviniendo en múltiples mecanismos: migración y atracción de células inflamatorias al foco infeccioso en la respuesta inflamatoria, estimulación de los macrófagos para formar granulomas y control de la liberación de sustancias efectoras por los macrófagos (óxido nítrico). Estas acciones han sido puestas de relieve en estudios experimentales con numerosos gérmenes intracelulares facultativos: salmonella^{12,13}, legionella^{14,15}, leishmania¹⁶, tripanosoma¹⁷ y micobacterias.

Infecciones por micobacterias. Papel del TNF- α

Los mecanismos inmunitarios y la patogénesis de la tuberculosis han sido estudiados con cierto detalle. Se ha propuesto un modelo en cuatro fases¹⁸:

– Fase 1 (transmisión). Los bacilos tuberculosos se transmiten a partir de personas enfermas por un mecanismo de aerosol. En el pulmón son fagocitados por macrófagos alveolares residentes no-inmunes.

– Fase 2 (proliferación). El bacilo sobrevive dentro de los macrófagos y prolifera intracelularmente. Se segregan quimiocinas que atraen nuevas células: células NK y linfocitos T. Los bacilos continúan proliferando, matando células del huésped y diseminándose localmente hacia los nódulos linfáticos hiliares y sistémicamente.

– Fase 3 (evolución de la respuesta inmune del huésped). Los macrófagos presentan los antígenos tuberculosos a células T (CD4) que liberan citocinas (INF- γ y TNF- α). Se produce una respuesta inmunitaria celular. La inmunidad humoral parece que desempeña un papel secundario. Las citocinas reclutan y activan a nuevos macrófagos, que forman pequeños granulomas constituidos por células epiteloides y células gigantes.

Esta respuesta destruye a los bacilos o limita su proliferación, dando como resultado una involución de la lesión pulmonar primaria y de las localizaciones extrapulmonares. Sin embargo, en algunos granulomas, el bacilo puede mantenerse vivo dentro de los macrófagos durante toda la vida, produciéndose un equilibrio inestable entre la respuesta inmune del huésped y la proliferación bacilar.

– Fase 4 (reactivación). Los focos pulmonares o sistémicos latentes se reactivan provocando liquefacción y formación de cavidades o diseminándose (tuberculosis miliar). Esto ocurre en estados de inmunodepresión adquiridos, o a través de otras infecciones (p. ej. el sida), o por tratamientos inmunodepresores (quimioterapia, corticoides). En esta fase los bacilos pueden sobrevivir en un medio extracelular multiplicándose exponencialmente¹⁹.

Los macrófagos infectados por el bacilo tuberculoso elaboran y liberan TNF- α . El lipoarabinomannan, constituyente de la pared celular de *M. tuberculosis*, es un lipopolisacárido que tiene propiedades similares al lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas en términos de inducción de liberación de TNF- α ²⁰. La importancia del TNF- α en la respuesta inmune efectiva contra el bacilo tuberculoso se ha demostrado en diversos estudios experimentales *in vitro*²¹, y con animales.

En modelos murinos, el tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α o por deficiencia genética (líneas *knockout*) de receptores del TNF, bloquea la formación de granulomas y la actividad bactericida de los macrófagos mediada por óxido nítrico^{22,23} provocando un aumento de la vulnerabilidad a la infección por *M. Tuberculosis*²⁴.

La inhibición del TNF- α (utilizando adenovirus recombinantes productores de receptores del TNF) produce un empeoramiento sustancial tanto de la tuberculosis aguda como crónica en ratones²⁵.

En modelos murinos de tuberculosis persistente, la inhibición del TNF- α produce una reactivación fatal de la tuberculosis²⁶, por un mecanismo relacionado con la pérdida de migración de células inflamatorias y de la actividad microbicida del óxido nítrico²⁷.

Los efectos inmunopatológicos del TNF- α son dosis-dependientes²⁸, y se ha comprobado un empeoramiento clínico en humanos tras el inicio del tratamiento específico coincidiendo con una elevación del TNF- α en suero²⁹.

En humanos, en otro estudio se encontraron valores elevados de TNF- α en el BAL de pacientes de sida con infección tuberculosa, en los lóbulos infectados pero no en lóbulos afectados por tuberculosis miliar, ni en los voluntarios sanos. Particularmente interesante es su observación de que la presencia de niveles muy altos en pacientes con cavitación, es consistente con la noción de la lesividad del TNF- α en grandes cantidades, mientras que su ausencia en los lóbulos de pacientes con tuberculosis miliar sugeriría la existencia de una respuesta inmune deprimida.

La artritis reumatoide como factor predisponente ante la infección

Los pacientes con artritis reumatoide presentan infecciones con una frecuencia y localización parecidas a la población general: infecciones genitourinarias, respiratorias y cutáneas. Sin embargo, suelen ocurrir con mayor frecuencia en enfermedad más grave, en estadios avanzados de la enfermedad (clase funcional III y IV) y se acompañan de mayor gravedad y aumento de mortalidad³¹⁻³³.

No está establecido que la AR por sí misma aumente la incidencia de enfermedades infecciosas. En estudios controlados en pacientes con AR no se observa un aumento significativo del riesgo de infecciones, en comparación con pacientes con artrosis^{34,35}.

El uso generalizado de fármacos antiinflamatorios e inductores de remisión dificulta el conocimiento del curso natural de la enfermedad y de la incidencia de infecciones, y su uso continuado se asocia a una aumento de infecciones.

Corticoides

El riesgo de infección depende de las dosis y duración del tratamiento con corticoides. Dosis diarias ≤ 10 mg de prednisona, o acumuladas menores de 700 mg no parecen aumentar el riesgo de infección^{36,37}.

A dosis más altas los corticoides poseen actividad antiinflamatoria e inmunosupresora debido a los

profundos cambios que provocan en la función de neutrófilos, monocitos y linfocitos.

Los corticoides producen una alteración cualitativa en la función fagocítica y alteran la inmunidad mediada por células (disminuyen la actividad bactericida de los monocitos, alteran la quimiotaxis y disminuyen la producción de TNF- α y de IL-1³⁸ provocando un aumento de infecciones por gérmenes intracelulares facultativos, listeria, salmonella, nocardia, histoplasma, pneumocystis, toxoplasma, citomegalovirus, y varicela zoster^{36,38}.

A dosis altas, también son capaces de inhibir la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, aumentando las infecciones por estafilococos, estreptococos y haemofilus³⁹.

Fármacos inductores de remisión

Los fármacos inductores de remisión se asocian a un mayor riesgo de infecciones. Éste es más elevado con tratamientos inmunosupresores como la ciclofosfamida⁴⁰, moderado con metotrexato y más bajo con el resto: hidroxyclorocina, oro intramuscular, D-penicilamina, oro oral y azatioprina⁴¹.

En los pacientes con AR tratados fármacos inductores de remisión se pueden producir infecciones oportunistas: neumonía por *Pneumocystis carinii*, infección por *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Listeria monocytogenes*, aspergilosis, neumonía por citomegalovirus, hepatitis por herpes simple e infecciones fúngicas sistémicas⁴².

Las infecciones oportunistas pueden ocurrir en presencia o ausencia de tratamiento con corticoides. El herpes simple y el herpes zoster también ocurren con mayor frecuencia en pacientes con AR que reciben tratamiento de fondo, especialmente cuando se asocia a dosis medianas y altas de corticoides. Ocurren generalmente en forma metámerica y raramente de forma diseminada⁴².

En el caso del metotrexato a dosis bajas existen numerosos trabajos, en amplias series de pacientes con AR, en los que se describe la incidencia de infecciones⁴³ (tabla 2).

En relación con la tuberculosis (TB) hasta este momento, dada la baja incidencia en EE.UU. y algunos países de Europa, había pocas comunicaciones y en su mayor parte se atribuían a los tratamientos: dosis altas de corticoides³⁶, ciclofosfamida⁴⁰ y casos esporádicos en relación con fármacos inductores de remisión^{44,45}.

Datos recientes de vigilancia poscomercialización de la FDA (Federal Drug Administration)⁴⁶ han revelado diversos casos de tuberculosis, la mayor parte reactivaciones y en pacientes europeos, entre los pacientes tratados con infliximab.

En relación con la predisposición de la AR a sufrir TB existen trabajos contradictorios. Un estudio reciente realizado por Carmona et al⁴⁷ presenta un

TABLA 2. Infecciones en series grandes de pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato

Año	Autor	N.º de pacientes	Duración (m)	Infecciones
1983	Groff GD et al	28	12,5	2 zoster: 1 localizado, 1 generalizado
1985	Weinstein A, et al	21	42	1 zoster
1987	Andersen ZPA, et al	40	22,5	14 infecciones (no especificadas)
1989	Fehlauer CS, et al	124	24	6 infecciones (no especificadas)
1991	Shiroky JB et al	41	24	2 zoster, 1 neumonía por <i>Neumocistis carinii</i>
1992	Weinblatt ME, et al	26	84	3 zoster, 2 forúnculos rectales, 2 celulitis, 3 infecciones del tracto urinario, 1 síndrome viral, 1 neumonía viral
1992	Kremer JM et al	29	90	No descritas
1992	Graham LD et al	62 (ACJ)	115	4 infecciones bacterianas, 1 EBV, 1 zoster, 1 varicela
1993	Tishler M et al	126	37	1 artritis séptica
1994	Van der Veen MJ	77	12	12 infecciones dérmicas, 23 infecciones vías respiratorias, 9 infecciones vías urinarias, 5 sinusitis, 5 gripes, 4 resfriados

Tomado de: Kanik KS. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? Rheum Dis Clin North Am. 1997.

aumento de la incidencia de TB en pacientes con AR. Antes del diagnóstico de AR la densidad de incidencia es de 33/100.000 pacientes/año, y después del diagnóstico ésta aumenta a 115/100.000 pacientes/año. La incidencia anual en la población española la refieren de 27/100.000 personas/año, por lo que los autores calculan que el riesgo relativo de la TB antes del diagnóstico de AR es de 1,2 y después del diagnóstico aumenta a 4,26.

Por otra parte, y a través de los resultados del PMIT (Proyecto Multicéntrico de Investigación de TB)⁴⁸, la incidencia global de TB en España sería de 38,51/100.000 habitantes, con variaciones muy importantes dependiendo de la comunidad autónoma (16,22/100.000 habitantes en Castilla-La Mancha a 70,75/100.000 habitantes en Galicia). Estos resultados estarían en concordancia con los obtenidos en 1995 por el TIR (Grupo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias)⁴⁹. De ser así, la incidencia de TB no estaría aumentada en la población que posteriormente es diagnosticada de AR.

En cuanto a la incidencia de TB en pacientes afectados de AR, Vadillo et al⁵⁰, la cifran en un 3,3/1.000 personas/año, pero que ésta varía en función del fármaco inductor de remisión utilizado, así, la incidencia de TB en los pacientes tratados con MTX es de 2,03/1.000 personas/año, de 43,5/1.000 personas/año con azatioprina, 156/1.000 personas/año con ciclofosfamida y 49,2/1.000 personas/año con tratamiento con anti-TNF.

Además, estudian las formas de presentación de la TB y encuentran también una mayor afectación extrapulmonar (14 extrapulmonares/1 pulmonar).

Por otro lado, estudios realizados en EE.UU. por Wolfe et al⁵¹ no muestran un aumento de la incidencia de TB en los pacientes con AR, hallando

una incidencia anual en los pacientes con AR del 6,2/100.000 pacientes, siendo de 6,8/100.000 en la población general.

Parece pues probable que la incidencia de TB en la AR pueda estar relacionada con la gravedad de la propia enfermedad y más aún con las terapias utilizadas. También, es posible que el mayor control sobre los efectos adversos, a los que nos han obligado las "terapias agresivas", haya dado lugar a una mayor comunicación de casos. De todas maneras, sólo por ello ya estaría justificado el estricto control de estos pacientes.

Frecuencia de infecciones con la terapia anti-TNF

El infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α quimérico de ratón/humano. El estudio ATTRACT, que comparó el metotrexato con el infliximab más metotrexato, a las 54 semanas de tratamiento no mostró diferencias entre el número de infecciones tratadas con antibióticos, en ambos grupos (44% frente al 35%), ni tampoco existió diferencia en el número de infecciones graves, 6% frente al 8% del grupo control con metotrexato (infecciones bacterianas, bronquitis, celulitis, infecciones fúngicas, herpes zoster, peritonitis, neumonía, pielonefritis, infecciones del tracto urinario, sepsis y tuberculosis)⁵².

Kavanaugh et al⁵³, en un programa de seguimiento a tres años, en casi 2.000 pacientes con AR o enfermedad de Crohn, en tratamiento con infliximab en ensayos clínicos, no encuentran diferencias en cuanto al número de infecciones graves, siendo el 7% de los pacientes que recibieron placebo (13/192) y el 4% (83/1897) con infliximab.

TABLA 3. Localización de las infecciones. Datos obtenidos de BIOBADASER. Nov 2001.

Localización	Casos (n)	Porcentaje (%)*
Vías respiratorias bajas	9	19,1
Piel y terumentos	7	14,9
Sistémica	6	12,8
Ganglionar	4	8,5
Vías respiratorias altas	4	8,5
Vías urinarias	4	8,5
Articular	3	6,4
Gastrointestinal	3	6,4
Shock séptico/sepsis	2	4,3
Senos paranasales	1	2,1
SNC	1	2,1
Prótesis articular	1	2,1
Muscular	1	2,1
Flemón dentario	1	2,1

BIOBADASER: Base de datos nacional de la Sociedad Española de Reumatología sobre pacientes tratados con terapias anti-TNF α .
*Porcentaje respecto al total de localizaciones infecciosas publicadas.

TABLA 4. Gérmenes identificados BIOBADASER. Nov. 2001

Gérmenes	Casos (n)	Porcentaje (%)*
No definido	14	29,8
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9	19,1
Bacteriana inespecífica	8	17,0
VH zoster	5	10,6
Salmonella	3	6,4
Estreptococo	2	4,3
Vírica inespecífica	1	2,1
VEB	1	2,1
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	2,1
VH simples	1	2,1
<i>Pseudomona putrida</i>	1	2,1
Micobacteria no específica	1	2,1

BIOBADASER: Base de datos nacional de la Sociedad Española de Reumatología sobre pacientes tratados con terapias anti-TNF α .
*Porcentaje respecto al total de infecciones identificables.

Tampoco encuentra diferencias entre el número de defunciones (2% placebo frente al 1%). Estos resultados son similares a los presentados con anterioridad por el mismo autor sobre 770 pacientes tratados con infliximab⁵⁴.

Antoni et al⁵⁵, en una serie de 263 pacientes con AR activa, de 50 centros de Alemania, que fueron tratados con infliximab a dosis de 3 mg/kg más metotrexato (≥ 15 mg/semana), durante 30 semanas, observaron 6 casos de infecciones severas (2,28%) que se resolvieron con tratamiento antibiótico y no se detectó ningún caso de tuberculosis.

En cambio, Maksymowych⁵⁶, en una serie de 95 pacientes afectos de AR activa en tratamiento con 3 mg/kg de infliximab presentó un 11,6% de infecciones consideradas severas como neumonía, listeriosis sistémica y celulitis grave.

En España se lleva a cabo un registro estatal de pacientes tratados con infliximab y etanercept (BIOBADASER)⁵⁷.

Hasta el día 10 de noviembre del 2001 había un total de 1029 pacientes registrados (907 con infliximab y 122 con etanercept). Se habían comunicado un total de 132 efectos adversos, de los cuales 47 eran infecciones (4,56%), 3 en pacientes con etanercept y 44 en pacientes con infliximab. En las tablas 3 y 4, podemos ver la localización de estas infecciones y los gérmenes patógenos en orden de frecuencia. Próximamente se espera una actualización de estos datos en la RER.

Como se puede observar, la tuberculosis (TB) ha visto aumentada su incidencia en los pacientes con AR, en tratamiento con infliximab, en nuestro entorno. Maini, en el estudio fase III solo hace referencia a un caso de tuberculosis⁵⁸, pero con datos hasta el 29 de mayo del 2001, Keane et al muestran que en un total de 147.000 pacientes que están en tratamiento con infliximab, se han detectado 70 casos de TB⁵⁹; la mayoría de estos casos en Europa. En la web de la Agencia Española del Medicamento aparecen 23 casos de TB en España asociados al tratamiento con infliximab⁶⁰.

El 71% de los casos de TB mundial reportados, este apareció en pacientes con artritis reumatoide y el 96% de las infecciones aparecieron en las 6 primeras infusiones de infliximab. El 31% presentó afectación pulmonar y el 56% presentó manifestaciones clínicas extrapulmonares como enfermedad ganglionar (11 casos), peritoneal (4), pleural (2), meningea (1), localización paravertebral (1), ósea (1), genital (1) y en vejiga urinaria (1). De los 70 casos, se han declarado 11 muertes. En los casos en que existía una radiografía previa y la prueba de la tuberculina, pocas veces resultó sugestiva de TB.

Teniendo en cuenta estos datos, y que la incidencia de tuberculosis en EEUU en los pacientes con AR y tratamiento con infliximab es de 24.4/100.000 pacientes, y que la incidencia de TB en pacientes con AR es de 6.2/100.000 ésta se ve aumentada claramente en los pacientes en tratamiento con infliximab^{59,61}.

En una comunicación urgente de Centocor⁶², informan de que hasta mediados del 2001, se han comunicado aproximadamente 130 casos de TB activa, incluida TB miliar y TB de localización extrapulmonar en pacientes tratados con infliximab. Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. Este aumento de riesgo de padecer TB en los pacientes en tratamiento con infliximab, ha obligado a los médicos a extremar las medidas de seguridad antes de iniciar el tratamiento, tal y como queda recogido en la nota informativa de la Agencia Española del Medicamento (véase ficha técnica al final de la revista). Otras de las infecciones que han aparecido asociadas con el tratamiento con infliximab son las infecciones por hongos. Keenan⁶³ refiere que hasta el 31 de marzo de 2001 en un total de 147.000 pacientes en tratamiento con infliximab se han diagnosticado un total de 34 infecciones por hongos, 10 casos de

histoplasmosis, 9 de neumonía por *Pneumocystis carinii*, 6 casos de aspergilosis, 6 candidiasis sistémicas y 3 casos de coccidioidomicosis (pulmonar, diseminada y articular).

En la misma comunicación de Centocor⁶², se comunican un total de 202 fallecimientos, de los que aproximadamente un 50% está asociado con las infecciones.

El etanercept es una molécula de ingeniería genética anti-TNF- α idéntica a su receptor soluble, indicada para el tratamiento de la AR y de la artritis crónica juvenil, aunque su uso en Europa es más limitado que el infliximab.

Moreland et al⁶⁴, en un estudio de seguimiento a largo plazo de 628 pacientes con AR (media de 25 meses), no observa ningún incremento de infecciones graves (aunque 43 pacientes requirieron hospitalización o antibióticos endovenosos). No observó ninguna infección oportunista. Los resultados confirman estudios previos, controlados con placebo, en los que no hubo diferencias en el número de infecciones entre el placebo y etanercept, excepto en la infecciones de vías respiratorias altas que fueron más frecuentes en los pacientes con etanercept (29%) que en el grupo control (16%) y en los que las infecciones graves aparecieron sólo en el 0,9% de los pacientes tratados con etanercept frente al 1,3% en placebo.

Belostocki et al⁶⁵, en un reciente estudio observaron un aumento de infecciones con etanercept. La mayoría de infecciones fueron respiratorias y banales. Sólo 3 infecciones fueron graves y requirieron ingreso hospitalario y tratamiento con antibiótico. No se relacionó el incremento de infecciones con el uso de corticoides o con otras enfermedades concomitantes. Tampoco existió un aumento significativo de las infecciones herpéticas ni ningún caso de tuberculosis.

Recientemente se ha comunicado un caso de fascitis necrotizante y sepsis por *Streptococcus pneumoniae* en un paciente con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept con desenlace fatal⁶⁶.

El etanercept es el tratamiento anti TNF- α más utilizado en los niños con artritis reumatoide juvenil. Brunner et al⁶⁷ mostraron que a corto plazo, el etanercept era un tratamiento que presentaba un perfil de seguridad aceptable para este tipo de pacientes. En un estudio reciente del mismo grupo se objetivó que en 55 niños seguidos durante una media de 12 meses (1-27 meses) 5 infecciones graves que obligaron a hospitalización, 2 casos de herpes, 1 meningitis viral y un absceso en un nódulo reumatoide. Aparecieron un 30% de infecciones respiratorias no complicadas

En cuanto a la TB se han descrito 9 casos de 103.000 pacientes en tratamiento con etanercept, hasta abril de 2001 (incluyendo los estudios americanos y europeos, los registros europeos y el control poscomercialización), y 19 pacientes con historia de

TB y 7 con la prueba de la tuberculina positiva fueron incluidos en ensayos clínicos con etanercept, y no se ha desarrollado ningún caso de reactivación de tuberculosis en 22 meses de seguimiento⁶⁸.

Esta diferencia en la incidencia de TB con los dos agentes biológicos puede deberse a las diferencias en la forma por las que estas terapias inhiben el TNF y a la diferente utilización geográfica⁵⁸, siendo más utilizado el infliximab en Europa, donde la incidencia de TB es mayor.

En conclusión, el TNF- α desempeña un importante papel tanto en la inmunidad innata como en la adquirida. Es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gramnegativas y en la respuesta a las infecciones por bacterias intracelulares a través de distintos mecanismos. En las infecciones por micobacterias la importancia del TNF- α en la respuesta inmune efectiva se ha demostrado en diversos estudios experimentales. La inhibición del TNF- α bloquea la formación de granulomas y la actividad bactericida de los macrófagos, aumentando la vulnerabilidad a la infección por *M. tuberculosis*. Los efectos inmunopatológicos del TNF- α son dosis dependientes comprobándose un empeoramiento clínico en humanos, tras el inicio del tratamiento específico, coincidiendo con una elevación del TNF.

No está bien establecido que los pacientes con AR tengan un riesgo global de sufrir un mayor número de infecciones debido a la enfermedad por sí misma. Sin embargo, la AR presenta un incremento de infecciones graves y un subsiguiente aumento de la mortalidad debido fundamentalmente a los tratamientos utilizados. Los corticoides disminuyen la producción de TNF- α e IL-1 y los fármacos inductores de remisión facilitan las infecciones, en mayor o menor grado, en función del fármaco.

El infliximab parece aumentar la incidencia de infecciones y su utilización estar asociada con un aumento del riesgo de padecer tuberculosis. El mejor conocimiento de sus vías de actuación y de las potenciales poblaciones de riesgo puede ayudarnos en el futuro.

Bibliografía

1. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Clin Rheumatol* 1999;26(Suppl 57):16-212.
2. Feldmann M, Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38 (Suppl 2):13-7.
3. Wallis WJ, Furst DE, Strand V, Keystone E. Biologic agents and immunotherapy in rheumatoid arthritis. Progress and perspective. *Rheum Dis North Am* 1998;24(3):537-65.
4. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(3):593-614.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunit to microbes. En: *Cellular and molecular immunology*. Fourth edition, W.B. Saunders Company Philadelphia 2000.

6. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Innate immunity. En: Immunobiology. The immune system in health and diseases. 5ª edición. Garland Publishing, New York: 2001.
7. Hinshaw LB, Emerson TE Jr, Chang AC, Duerr M, Peer GT, Fournel M. Study of septic shock in the non-human primate: relationship of pathophysiological response to therapy with anti-TNF antibody. *Circ Shock* 1994;44(4):221-9.
8. Hinshaw LB, Emerson TE Jr, Taylor FB Jr, Chang AC, Duerr M, Peer GT, et al. Lethal *Staphylococcus aureus*-induced shock in primates: prevention of death with anti-TNF antibody. *J Trauma* 1992;33(4):568-73.
9. Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, LeJeune P, Martin C, Fiebrobe L, et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. CPD571 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1995;23(9):1461-9.
10. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996;24(9):1431-40.
11. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of the innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272:50-3.
12. Vázquez-Torres A, Fantuzzi G, Edwards CK 3rd, Dinarello CA, Fang FC. Defective localization of the NADPH phagocyte oxidase to Salmonella-containing phagosomes in tumor necrosis factor p55 receptor-deficient macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(5):2561-5.
13. Heinrich JM, Bernheiden M, Minigo G, Yang KK, Schutt C, Mannel DN, et al. The essential role of lipopolysaccharide-binding protein in protection of mice against a peritoneal *Salmonella* infection involves the rapid induction of an inflammatory response. *J Immunol* 2001;167(3):1624-8.
14. Skerrett SJ, Martin TR. Roles for tumor necrosis factor alpha and nitric oxide in resistance of rat alveolar macrophages to *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 1996; 64(8):3236-4.
15. Brieland JK, Remick DG, Freeman PT, Hurley MC, Fantone JC, Engleberg NC. In vivo regulation of replicative *Legionella pneumophila* lung infection by endogenous tumor necrosis factor alpha and nitric oxide. *Infect Immun* 1995; 63(9):3253-8.
16. Liew FY, Li Y, Milrott S. Tumor necrosis factor-alpha synergizes with IFN-gamma in mediating killing of *Leishmania major* through the induction of nitric oxide. *J Immunol* 1990;145(12):4306-10.
17. Iraqi F, Sekikawa K, Rowlands J, Teale A. Susceptibility of tumour necrosis factor-alpha genetically deficient mice to *Trypanosoma congolense* infection. *Parasite Immunol* 2001; 23(8):445-51.
18. Iseman MD. Immunity and pathogenesis. En: A Clinicians Guide to Tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 63-96.
19. Cooper AM, Flynn JL. The protective immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Opin Immunol* 1995;7(4): 512-6.
20. Chatterjee D, Roberts AD, Lowell K, Brennan PJ, Orme IM. Structural basis of capacity of lipoarabinomannan to induce secretion of tumor necrosis factor. *Infect Immunol* 1992; 60(3):1249-53.
21. Denis M, Gregg EO, Gharidirian E. Cytokine modulation of *Mycobacterium tuberculosis* growth in human macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1990;12(7):721-7.
22. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56(5):731.
23. Britton WJ, Meadows N, Rathjen DA, Roach DR, Briscoe H. A tumor necrosis factor mimetic peptide activates a murine macrophage cell line to inhibit mycobacterial growth in a nitric oxide-dependent fashion. *Infect Immun* 1998;66(5): 2122-7.
24. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2(6):561-72.
25. Adams LB, Mason CM, Kollis JK, Scollard D, Krahenbuhl JL, Nelson S. Exacerbation of acute and chronic murine tuberculosis by administration of a tumor necrosis factor receptor-expressing adenovirus. *J Infect Dis* 1995;171(2): 400-5.
26. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, 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(3):1847-55.
27. Scanga CA, Mohan VP, Tanaka KE, Alland D, Flynn JL, Chan J. The Inducible Nitric Oxide Synthase Locus Confers Protection against Aerogenic Challenge of Both Clinical and Laboratory Strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Mice. *Infect Immun* 2001;9(12):7711-7.
28. Bekker LG, Moreira AL, Bergtold A, Freeman S, Ryffel B, Kaplan G. Immunopathologic effects of tumor necrosis factor alpha in murine mycobacterial infection are dose dependent. *Infect Immun* 2000;68(12):6954-61.
29. Bekker LG, Maartens G, Steyn L, Kaplan G. Selective increase in plasma tumor necrosis factor-alpha and concomitant clinical deterioration after initiating therapy in patients with severe tuberculosis. *J Infect Dis* 1998;178(2):580-4.
30. Law KF, Jaglrdár J, Welden MD, Bodkin M, Rom WN. Tuberculosis in HIV-positive patients: cellular response and immune activation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1377-84.
31. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective follow up. *J Rheumatol* 1984;11(2):158-61.
32. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29(6):706-14.
33. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.
34. Vandenbroucke JP, Kaaks R, Valkenburg HA, Boersma JW, Cats A, Festen JJ, et al. Frequency of infections among rheumatoid arthritis patients, before and after disease onset. *Arthritis Rheum* 1987;30(7):810-3.
35. Van Albada-Kuipers GA, Linthorst J, Peeters EA, Breedveld FC, Dijkmans BA, Hermans J, et al. Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism. *Arthritis Rheum* 1988;31(5):667-71.
36. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11(6):954-63.
37. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21(1):1-11.
38. Rinehart JJ, Sagone AL, Balcerzak SP, Ackerman GA, LoBuglio AF. Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. *N Engl J Med* 1975;292(5):236-41.
39. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* J 1997;23(2):219-37.
40. Townes AS, Sowa JM, Shulman LE. Controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19(3):563-73.
41. Singh G, Fries JF, Williams CA, Zataraine E, Spitz P, Bloch DA. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:188-94.
42. García-Lechuz J, Bouza E. Complicaciones infecciosas en la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp* 2000;200:59-63.
43. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(4):955-67.
44. Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001.

45. Di Girolamo C, Pappone N, Melillo E, Rengo C, Giuliano F, Melillo G. Cavitary lung tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient treated with low-dose methotrexate and steroid pulse therapy. *Br J Rheumatol* 1998;37(10):1136-7.
46. Gershon S, Wise RP, Niu M. Postlicensure reports of infection during use of etanercept and infliximab. ACR 64th Annual Scientific Meeting, Philadelphia 2000.
47. Carmona L, González-Álvarez I, Sanmartí R, Balsa A, Tena X, Belmonte et al. Rheumatoid arthritis is associated to a four-fold increase in tuberculosis infection incidence in the biologics era. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):726.
48. Grupo de Trabajo PMIT. Incidence of tuberculosis in Spain: results from the Multicenter Project for Tuberculosis Research (MPTR). *Med Clin (Barc)* 2000;114:530-7.
49. Collaborative Group for the Study of Tuberculosis in Spain from 1988 to 1992. *Tubercle and Lung Disease* 1995;76:522-28.
50. Vadillo C, Hernandez-García, Abasolo L, Salido M, Lajas C, Morado IC, et al. Incidence and characteristics of tuberculous infection in patients with autoimmune disorders. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):279.
51. Wolfe F, Flowers N, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis rates are not increased in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):105.
52. Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and metotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
53. Kavanaugh A, Keenan G, De Woody K, Marsters P, Hendricks D, Clark J. Long-term follow-up of patients treated with remicade (infliximab) in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):173.
54. Kavanaugh A, Schaible T, DeWoody K, et al. Long-Term follow-up of patients treated with infliximab (anti-TNF- α antibody) in clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1979.
55. Antoni CE, Dechant C, Haentzschel H, Alten R, Soerensen H, Schwebig A, et al. Safety and efficacy of infliximab in 263 patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite methotrexate therapy: a German open label trial. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):s84.
56. Maksymowych WP, Mallon C, Spady B, Peerni R. The Alberta Capital Health Region infliximab in rheumatoid arthritis prospective observational inception cohort: efficacy, adverse events and withdrawal. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):s82.
57. Sociedad Española de Reumatología Disponible en: www.ser.es.
58. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Neisman M, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
59. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirable-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor a neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
60. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Disponible en: www.agemed.es.
61. Baker DG, Clack J, Keenan GF, Malvem SJ. Tuberculosis occurring in patients receiving the anti-TNF agent infliximab. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):s105.
62. Centocor. Datos de archivo.
63. Keenan GF, Clark J, Baker DG, Malvem SJ. The rare occurrence of fungal infections in patients receiving infliximab. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):s82.
64. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(6):1238-44.
65. Belostocki KB, Leibowitz E, Tal K, Harrison MJ. Infection associated with etanercept treatment of rheumatoid arthritis: 2 years of experience in the "real-world". *Arthritis Rheum* 2001;44(9):s173.
66. Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc* 2001;76(6):653-6.
67. Brunner HI, Tomasi AL, Sherrard TM, Taylor J, Passo MH, Graham TB, et al. Effectiveness and safety of etanercept for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):s292.
68. Wallis WJ, Burge DJ, Sabath D, Seattle MG. Tuberculosis reports with etanercept (enbrel) therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):s78.