

Infecciones asociadas al uso de inhibidores de alfa-TNF (anti α -TNF)

Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías-Salcedo*

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

El factor de necrosis tumoral alfa -FNT- es en componente de la respuesta de las citocinas que se encuentran en los desórdenes inflamatorios crónicos. Algunos productos son: etanercept, infliximab, adalimumab más recientes golimumab y certolizumab se indican en control de artritis reumatoide, osteoartritis y psoriasis entre otros. El riesgo de infección asociado con estos biológicos es de 28%. Son las infecciones respiratorias altas, sinusitis, infecciones urinarias y de tejidos blandos las más comunes. Los gérmenes específicos oportunistas más aislados son herpes zoster, *Pneumocystis jiroveci* y *Mycobacterium tuberculosis*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Aspergilos*, *Listeria* y *Candida*. En México hemos observado y estudiado varios casos con tuberculosis (Tb) pulmonar y extrapulmonar donde los antecedentes de uso de estos medicamentos asociados a la reactivación se correlaciona causa-efecto, por lo que se realiza revisión de la literatura y se hacen consideraciones sobre este nuevo grupo de riesgo de inmunocomprometidos con infecciones que ponen en peligro la vida y son de difícil diagnóstico.

Palabras clave: Anti alfa-FNT, factor de necrosis tumoral, infecciones, tuberculosis.

Introducción

El factor de necrosis tumoral alfa- TNF- es un componente de la respuesta de las citocinas que se encuentran en los desórdenes inflamatorios crónicos. Es proteína soluble que se une a los receptores 1 y 2 de la superficie de las células inmunes y endoteliales y tienen un papel crítico que influye en la respuesta del hospedero a la infección.¹⁻¹² Desde 1998 se licenciaron para uso clínico inhibidores o antago-

Infections associated to the alpha-TNF inhibitor use (anti α -TNF)

SUMMARY

Tumor necrosis factor alpha (TNF[alpha]) plays an important role in host defense and anti-TNF[alpha] agents may increase the risk of serious infections including tuberculosis (TB).

TNF-inhibitors were initially licensed for clinical usage in 1998 with 3 being the most commonly used-etanercept, infliximab, and adalimumab. Two novel agents recently receiving much attention is golimumab and Certolizumab. Several clinical studies have documented a varied relationship between the initiation of TNF-[alpha] inhibitors and the incidence of bacterial, fungal, and viral infections. Investigations have shown a significant correlation between the risk of infection and use of TNF-inhibitors observed a 28% chance of minor nonopportunistic infections (ie, upper respiratory tract infection, sinusitis, urinary tract infection, skin/soft tissue infection) among all patients with RA-regardless of biologic treatment. Opportunistic infections were observed in this population of which Herpes zoster, *Pneumocystis jiroveci*, and *Mycobacterium tuberculosis* were the most common etiologic organisms.

In Mexico observed cases asociated with Tb reactivation pulmonary and extrapulmonary, I revised literature and analyzed recommendations by diagnosis.

Key words: Anti alfa TNF, tumor necrosis factor, infections, tuberculosis.

nistas de dicho factor, los más conocidos son: etanercept, infliximab, adalimumab; en fechas recientes el golimumab¹⁰⁻¹¹ y Certolizumab con novedosos mecanismos para bloquear la actividad del TFN.¹¹⁻¹⁵

Etanercept es proteína recombinante y actúa en los receptores de fusión de proteínas. Es el único que neutraliza linfoxinas.³⁻⁵ Infliximab es anticuerpo monoclonal quimérico ratón-humano, que inhibe la unión de los componentes alfa del TNF, solubles y de membrana.⁹⁻¹¹ Adalimu-

* Jefe del Departamento de Infectología y Dermatología, Secretario del Comité de Infecciones Nosocomiales. Hospital Central Militar. Jefe del curso residencia y especialización en Infectología. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos. México, D.F.

Correspondencia:
Dr. José Antonio Frías-Salcedo
Correo electrónico: friassja@prodigy.net.mx

Recibido: Noviembre 21, 2009.

Aceptado: Enero 8, 2010.

ma es anticuerpo monoclonal humano recombinante que también tiene afinidad para el TFN.⁵⁻⁸ Certolizumab es componente de la fracción Fab que se une a antígenos dominantes de anticuerpos humanizados anti-TFN.^{1, 7, 10}

Las indicaciones aprobadas hasta el momento por la FDA (Federal Drugs Agency) de los Estados Unidos de América, de los inhibidores de alfa-TFN son para control de artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriática, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil, con buenos resultados, pero en estudios de meta análisis se hacen recomendaciones para estar alerta sobre efectos adversos e infecciones secundarias asociadas.^{12-18, 24-28}

Algunos estudios clínicos, han documentado relación estrecha entre el inicio de estos medicamentos e incremento de la incidencia de infecciones bacterianas, micóticas micobacterianas y virales así como neoplasias malignas.^{4, 7, 16-37}

Un estudio prospectivo de 8,395 pacientes (15,467 pacientes-años), realizado por el Consorcio de Investigadores en Reumatología de Norteamérica, investigó que el riesgo de infección asociado con estos biológicos fue del 28%.¹² Por ejemplo: infecciones respiratorias altas, sinusitis, infecciones urinarias y de tejidos, los gérmenes específicos oportunistas más comunes reportados son el Herpes zoster, la reactivación de hepatitis B, infecciones pulmonares por *Pneumocystis jiroveci* y *Mycobacterium tuberculosis* y atípicas, infecciones incluso diseminadas o fulminantes de *Coccidioides* e *Histoplasma*, *Aspergilos*, *Listeria* y *Candida*.

Reportes de Estados Unidos,³⁸⁻⁴¹ España,⁴²⁻⁴³ Francia,³⁷ Suecia,⁴⁴ Corea,⁴⁵ Reino Unido,^{14, 26} multicéntricos de Europa³⁷ que informan resultados semejantes.

En México es necesario hacer una base de datos ya que no tenemos información confiable, aunque hemos estudiado varios casos con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar donde los antecedentes de uso de estos medicamentos y la reactivación fímica fueron asociadas causa efecto, por lo que consideramos de interés hacer la revisión de la literatura en forma intencionada sobre la terapia con biológicos, inmunomoduladores o corticosteroides a dosis altas por tiempo prologando (mayores de 15 mg por día) se sabe que condicionan inmunosupresión y elevan la frecuencia de casos tuberculosis extrapulmonar o diseminada como de otros procesos infecciosos.

Por lo que estudios de farmacovigilancia y monitoreo post lanzamiento de productos innovadores son imperativos para lograr conocer su efectividad, eficacia y eficiencia.

Los signos inespecíficos constitucionales más frecuentes observados son baja de peso, fiebre, sudores nocturnos, ataque al estado general, de manera indolente, crónica por lo que se debe de correlacionar con los aspectos epidemiológicos, de que la tercera parte de la población del mundo ya tiene primoinfección de tuberculosis, con cifras mayores en países como México, donde aún es problema de salud pública, en especial en diabéticos, pacientes con VIH/SIDA, desnutridos e inmunocomprometidos, por lo que el uso de estos fármacos reactivan con solo dos o tres dosis dicho

problema infeccioso, como ha sido observado en reportes de Europa y Asia,¹²⁻²⁸ lo que condiciona que la etiología en ocasiones sea difícil de precisar, al manifestarse como síndrome febril prolongado, sintomatología inespecífica, baja de peso, fatiga crónica, lesiones ganglionares, pleuropulmonares, hepáticas, esplénicas, neurológicas, vertebrales, genitourinarias y sistémicas que hacen del diagnóstico diferencial un verdadero reto, al ser enmascaradas por el padecimiento inmunológico de base que se pretende tratar, por efectos secundarios de los medicamentos usados o en este caso por infecciones crónicas, severas e incluso letales que se reactivan.^{30-40, 44-51}

Por tal motivo se debe de hacer investigaciones clínicas relacionadas con el riesgo beneficio y las indicaciones, dosis, duración y objetivos de medicamentos novedosos, ya que en épocas de epidemias de influenza que ameritan inmunización antiviral o antineumococo, la respuesta a las vacunas no es satisfactoria como lo demuestran algunas observaciones clínicas.^{40-43, 52-59}

La identificación de pacientes con riesgos de reactivación de tuberculosis por medio de radiografías, estudios clínicos o de laboratorio, cultivos específicos, serológicas o de biología molecular, el uso de pruebas de tuberculina ha sido y es difícil, y la estrategia de quimioprofilaxis con isoniazida durante la aplicación de estos fármacos se ha propuesto, con resultados y recomendaciones variables según los investigadores y expertos de cada país, por lo que es mejor se aplique a su entorno epidemiológico; por lo que la vigilancia y seguimiento es la única herramienta clínica para considerar a pacientes con alteraciones inmunológicas que requieren tratamientos específicos modernos la posibilidad de reactivaciones de infecciones prevalentes siempre estará presente, y el identificar la etiología para iniciar el tratamiento oportuno y delimitar daños es primordial.⁵⁷⁻⁶⁴

Referencias

1. Jassal MS, Bishai WR, Katz RS, Block JA. The Risk of Infections With Tumor Necrosis Factor-[alpha] Inhibitors. *J Clin Rheumatology* 2009; 15: 419-23.
2. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signalling. *Cell Death Differ*. 2003; 10: 45-65.
3. Musie E, Martin EN, Scheld W. Etanercept as adjunctive therapy provides survival enhancement in a clinically relevant murine model of lethal systemic *Streptococcus pneumoniae*. Paper presented at: 48th ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 2008; Washington, DC. Abs B-1921
4. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL y col. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004; 18: 254-64.
5. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 889-94.
6. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases [electronic version]. *Ann Rheuma Dis* Retrieved 2009; from doi:10.1136/ard.2008.102103
7. Van Vuuren C, Potgieter S, Wallis RS. Adalimumab (TNF mAb) treatment of life-threatening TB paradoxical reaction precipitated by adalimumab withdrawal. Paper presented at: 48th ICAAC/IDSA 46th Ann Meeting; Oct 2008; Washington, DC. Abs B-4174a.

8. Bingham CO. Emerging therapeutics for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 210-15
9. Scott DL, Kingley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006; 355: 704-12.
10. Shukla R, Vender RB. Pharmacology of TNF inhibitors. In: Weinberg JM, Buchholz R (eds). *TNF-alpha Inhibitors*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2006, p. 23-44.
11. Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-[alpha] monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 383-96
12. Kremer J. The Corrona database. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl. 4): iv37-iv41
13. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 56-60.
14. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, et al; British Society for Rheumatology Standards Guidelines Audit Working Group (SGAWG). Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 390-7.
15. Young MS, Furfaro N, Rai A. Diagnosis and Management of Psoriatic Arthritis: A Practical Review. *J Dermatol Nurses' Assoc* 2009; 1: 283-93.
16. Bresnahan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheuma Dis Clin NA* 2003; 29: 185-202.
17. Schneeweiss S, Setoquchi S, Weinblatt ME. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1754-64
18. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2005;5:291-302
19. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-33
20. Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Pharmacotherapy* 2005; 9: 1181-92.
21. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983-9.
22. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Focus on adverse events of tumor necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008; 8: 1145-52.
23. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85.
24. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
25. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following antitumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2896-904.
26. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 327-34.
27. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 9-13.
28. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
29. Rogan MP, Thomas K. Fatal miliary coccidioidomycosis in a patient receiving infliximab therapy: a case report. *J Med Case Reports*. 2007; 1: 79.
30. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 2: 181-94.
31. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
32. Wallis RS. Tumor necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 601-11.
33. Van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, et al. Mycobacterial disease in patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 12: 649-56.
34. Vavricka SR, Wettstein T, Speich R, et al. Pulmonary granulomas after tumour necrosis factor alpha antagonist therapy. *Thorax* 2003; 58: 278-9.
35. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
36. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 295-9.
37. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. Results of the French 3-year prospective ratio observatory. Program and abstracts of EULAR 2008 at: The European League Against Rheumatism Annual Congress; Jun 11-14, 2008; Paris, France. Abs OP0014.
38. Centers for Disease Control and Prevention. (2004). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha-California, 2002-2003. *MMWR*, 53, 683-6.
39. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 717-22.
40. Denis B, Lefort A, Flipo RM, et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumor necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect* 2008; 2: 183-6.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in tuberculosis—United States, 2008. *MMWR* 2009; 10: 249-53.
42. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. 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: 2122-27.
43. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
44. Askling J, Foreb CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1986-92.
45. Seong S, Choi C, Woo J, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007; 34: 706-11.
46. Mueller EC, Vaz A, Lisse J. Risk for disseminated coccidioidomycosis is low with anti-TNF therapy in regularly monitored patients: results of a cohort study at one university rheumatology clinic. Program and abstracts of ACR 2007 at: Am Coll of Rheuma; Nov 6-11, 2007; Boston, MA. AbsF68/606.
47. Patkar NM; Teng, GG; Curtis JR; Saag KG. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Op in Rheumatology* 2008; 20: 320-6.
48. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1436-9.
49. Perlmutter A, Mittal A, Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol* 2009; 1:8-15.
50. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 11: 602-10.
51. Furst DE, Cush J, Kaufmann S, et al. 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 2): ii62-ii63.

52. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, et al. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 699-702.
53. Baldin B, Dozol A, Spreux A, Chichmanian RM. Tuberculosis and infliximab treatment: national surveillance from Jan 1, 2000, through Jun 30, 2003. *Presse Med* 2005; 34:353-7.
54. 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.
55. Fiske CT, Grijalva CG, Mitchel E, , Sterling TR,Griffn MR. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs and Tuberculosis: A Nested Case-Control Study. IDSA 47TH Annual meeting oct 29-1 nov 2009; Philadelphia, PA.USA. Abs 1005
56. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment.*Thorax* 2005; 60:800-5
57. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, et al. The effect of antitumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008; 5: 713-16.
58. Wright SA, Taggart AJ. Pneumococcal vaccination for RA patients on TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 523.
59. Joven BE, Almodovar R, Galindo M, et al. Does antitumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 699.
60. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 791-800.
61. Sichelidis L, Settas L, Spyros D, et al. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1127-32.
62. Ruiz JP, Centeno NO, Alvarez ER. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic with isoniazide.*J Rheumat* 2003; 30: 1657-8.
63. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet* 2007; 370: 859-77.
64. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Antitumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.

