Cartas al Director

Tuberculosis miliar tras tratamiento con adalimumab

Sr. Director:

El adalimumab (Humira®) es el tercer representante de los denominados "agentes biológicos" que actúan bloqueando al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Se trata de un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al TNF α , de forma que evita que este actúe sobre sus receptores de membrana p55 y p75.

La indicación de este producto se limita al tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo metotrexato, haya sido insuficiente. Fue comercializado en España en septiembre de 2003. Anteriormente ya se disponía del infliximab (Remicade®) comercializado en septiembre del año 1999 y del etanercept (Enbrel®), disponible desde febrero del año 2000.

El TNF α es una citoquina proinflamatoria multifuncional, producida principalmente por los macrófagos activados. La inhibición por parte de los agentes anti-TNF α conduce a un riesgo aumentado de sufrir infecciones, principalmente por microorganismos intracelulares como el *M. tuberculosis*.

Descripción del caso

Paciente de 51 años diagnosticado de artritis reumatoide en marzo del año 2002. En un principio se inició tratamiento con deflazacort 6 mg/día y metotrexato 7,5 mg/semana. En posteriores visitas se decide incrementar la dosis de metotrexato hasta un máximo de 20 mg/semana, debido a la insuficiente respuesta clínica. Con estas dosis se consigue mantener una situación clínica aceptable siendo el DAS 28 = 2,94 en enero de 2003.

En julio del año 2003 debido a un empeoramiento de la situación clínica a pesar de la administración de altas dosis de metotrexato (DAS 28 = 3,34) se decide proponer al paciente el tratamiento con adalimumab dentro del ámbito de un ensayo clínico. En septiembre de 2003, antes de comenzar con la terapia biológica, se detectó infección tuberculosa latente (mantoux, 25 x 25 mm) y se realizó profilaxis con isoniazida durante 6 meses. Al cabo de un mes del inicio de la profilaxis, comenzó el tratamiento con adalimumab (octubre 2003).

En marzo de 2004, una vez finalizado el ensayo clínico, continuó el tratamiento con adalimumab con excelente respuesta clínica (remisión completa de la enfermedad DAS 28 = 1,5). Además del adalimumab el paciente tomaba metotrexato 15 mg/semana y deflazacort 6 mg/día.

A finales de enero del año 2005, el paciente acudió al hospital por un cuadro de un mes de evolución consistente en síndrome

constitucional (disminución de apetito, pérdida de peso), tos seca, fiebre de hasta 40 °C en las tres últimas semanas con predominio vespertino y disnea progresiva hasta manifestarse en reposo. Durante la semana previa al ingreso fue tratado con claritromicina sin mejoría clínica.

En la exploración se detectó un buen estado general, con tensión arterial y frecuencia cardíaca normales. No signos meníngeos. Ausencia de adenopatías periféricas. No visceromegalias. No edemas. La artritis reumatoide se encontraba en remisión completa en el momento del ingreso.

En la analítica se detectó un aumento de las transaminasas (GOT 64 μ L, GPT 45 μ L), así como de la GGT 101 μ L, la fosfatasa alcalina 133 μ L y la LDH 832 μ L. El resto de parámetros fue normal. El hemocultivo resultó ser negativo, mientras que el lavado broncoalveolar fue auramina positiva (10-99 bacilos ácido-alcohol resistentes X cien campos). No se descubrieron gérmenes en la tinción de Gram. En el cultivo de aerobios se apreció la flora habitual. El cultivo de hongos y la tinción de azul de toluidina fueron negativas. El cultivo fue positivo para *M. tuberculosis* sensible a estreptomocina, isoniazida, etambutol y rifampicina. En la citología no se advirtieron datos de malignidad.

En la radiografía de tórax se apreció un patrón micronodular difuso de gran densidad.

Se diagnosticó al paciente de tuberculosis miliar en contexto de terapia biológica. Se instauró un tratamiento antituberculoso con 4 fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por la posibilidad de cepa resistente a isoniazida. El paciente respondió favorablemente al tratamiento por lo que fue dado de alta 8 días después del ingreso. Se decidió suspender tanto el metotrexato como el adalimumab.

En una visita posterior (marzo 2005) se decidió prescindir del etambutol, ya que el microorganismo aislado resultó ser sensible a la isoniazida. En ese momento la artritis reumatoide se encontraba en remisión completa a pesar de no estar recibiendo tratamiento alguno.

En el momento actual (septiembre 2005), el paciente se encuentra en remisión completa (DAS 28 = 1,1). El único tratamiento que recibe es deflazacort 6 mg/día.

La reacción adversa fue catalogada de "probable" una vez aplicado el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia (modificado de Karch-Lasagna)¹.

Comentario

En octubre de 2001 Keane y cols. publicaron en EE.UU. un trabajo que alertaba sobre la relación entre el infliximab y la tuberculosis². Se recogieron un total de 70 notificaciones espontáneas realizadas mediante el sistema *MedWatch* de la FDA, 10 de los casos recogidos se dieron en España. El 1 de febrero de 2002, la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota en la que se advertía de este riesgo³. Se incluyó en la ficha técnica del producto la necesidad de realizar

todas las pruebas y exámenes necesarios para diagnosticar una tuberculosis latente previo al inicio del tratamiento con infliximab. Se estableció que en caso necesario, se debería administrar profilaxis con isoniazida durante 9 meses, no empezando el tratamiento con el agente biológico hasta que el paciente hubiese recibido al menos un mes de la misma.

En la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia, hasta el 1 de febrero de 2002 (fecha de la nota de la AEMPS) se habían registrado un total de 37 casos de tuberculosis asociada a infliximab, de los cuales 34 se habían producido en pacientes con artritis reumatoide. Desde esa fecha hasta el 28 de febrero de 2005, se han notificado 42 casos más, de los cuales 36 eran pacientes con artritis reumatoide. De todos ellos, al menos en 4 se había completado la profilaxis con isoniazida (en 3 de ellos para el tratamiento de una tuberculosis latente y en uno por un contacto cercano con un paciente con tuberculosis activa).

Hasta la fecha, tan sólo hay un caso registrado para el etanercept en la base de datos FEDRA. Se desconoce si se realizó profilaxis o no. A pesar de que la secuencia temporal parece indicar que el causante fue el etanercept, el paciente había sido previamente tratado con infliximab. De todas formas, queda claro que el número de casos de infección tuberculosa notificado para etanercept es menor que para el infliximab. La ficha técnica del Enbrel, no recoge ninguna instrucción específica sobre profilaxis antituberculosa.

En el caso del adalimumab, la ficha técnica del producto también recomienda realizar profilaxis en los casos en los que se considere necesario. En la base de datos FEDRA hay un total de 3 casos notificados de tuberculosis asociada a adalimumab. En dos de ellos se había completado la quimioprofilaxis con isoniazida. De estos dos casos, uno es el del paciente presentado en este trabajo.

En una revisión de la literatura tan solo se ha encontrado un caso publicado de tuberculosis asociado a adalimumab⁴. Se trata de un paciente de 61 años que sufrió una tuberculosis tonsilar a los 8 meses de iniciar el tratamiento con adalimumab. En este caso, al igual que en el caso que nos ocupa, se había completado una profilaxis con isoniazida durante 6 meses. Hoy en día se recomienda que la quimioprofilaxis sea de 9 meses.

En el año 2004 se publicó una revisión acerca de la seguridad de los anti-TNF α ³. En dicho trabajo se ofrecen datos de incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab. La incidencia estimada es de 37 casos cada 100.000 expuestos en EE.UU. (150 en Europa) para infliximab y aproximadamente 24 casos cada 100.000 para etanercept. En los ensayos clínicos se observó una incidencia de 13 casos de tuberculosis por cada 4.870 pacientes-año tratados con adalimumab.

Por otra parte, en febrero del año 2000 la Sociedad Española de Reumatología, en colaboración con la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS creó la base de datos Biobadaser para el seguimiento activo de los pacientes reumáticos en tratamiento con las denominadas terapias biológicas. Es importante señalar que no todos los centros en los que se realiza terapia con agentes anti-TNF α están incluido en la base de datos, ya que tan sólo incluye centros que dispongan de un servicio de reumatología.

En agosto del año 2004 se publicó el informe semestral de Biobadaser que incluía los resultados obtenidos hasta el 23 de abril de 2004⁶. En este informe se afirma que sólo se han registrado 2 casos nuevos de tuberculosis desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis, esto es desde febrero del año

2002. Ambos casos se habían producido tras la administración de infliximab. Concluyen que la tasa relativa de infección tuberculosa no es diferente entre los pacientes de artritis reumatoide tratados con anti-TNF α y los no tratados. Para el mismo periodo, hay 32 casos notificados de infección tuberculosa en FEDRA, de los cuales 29 son de enfermos de artritis reumatoide. Se desconoce el motivo de tal divergencia.

Por otra parte, existe cierta preocupación acerca de la validez de la prueba de la tuberculina como prueba diagnóstica de la infección latente en pacientes con artritis reumatoide⁷. En el trabajo de Keane y cols. un 79% de los pacientes había tomado un tratamiento inmunosupresor recientemente (metotrexato, azatioprina, corticoides, etc.) lo que dificultaba la interpretación de la prueba del mantoux. Asimismo, el hecho de que hay lugares en los que se vacuna a recién nacidos (como la Comunidad Autónoma del País Vasco), complica aún más la interpretación de la prueba. Además hay que tener en cuenta la toxicidad inherente al tratamiento profiláctico. Por todo ello, los autores consideran de gran importancia evaluar el riesgo de forma individualizada, y actuar en consecuencia. En este sentido, se están desarrollando nuevos métodos diagnósticos, como el método basado en la producción *in vitro* de interferon- γ en respuesta a antígenos de *M. tuberculosis* que ayudarán a realizar el diagnóstico de infección tuberculosa latente en pacientes inmunodeprimidos⁸.

Es necesario que todo el equipo asistencial esté alerta ante la posibilidad de que se produzca una infección tuberculosa en un paciente tratado con un agente anti-TNF α . En caso de detectarse, deben comunicarse al Sistema Español de Farmacovigilancia.

U. Lertxundi, J. Mayo¹, M. García², B. Ruiz², C. Aguirre²

Servicio de Farmacia. ¹Sección de Enfermedades Infecciosas.

²Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao. Vizcaya

Bibliografía

1. Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p. 147-70.
2. Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman W, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
3. Advertencias sobre la aparición de infecciones graves, incluida la tuberculosis, y precauciones que deben tomarse. Nota informativa del comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española del Medicamento. (1 de febrero de 2002). <http://www.age-med.es>.
4. Efte M, Houtman P, Spoorenberg J, Jansen T. Tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient receiving anti-TNF α (adalimumab) treatment. *Neth J Med* 2005; 63: 112-4.
5. Khanna D, McMahon M, Furst D. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-24.
6. Comité científico de Biobadaser. Biobadaser: informe de situación semestral. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31: 479-91.
7. Ormerod L. Tuberculosis and anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2004; 59: 921.
8. Scholvinck E, Wilkinson K, Whelan A, Martineau A, Levin M, Wilkinson R. Gamma interferon-based immunodiagnosis of tuberculosis: comparison between whole-blood and enzyme-linked immunospot methods. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 829-31.