

Riesgo infeccioso

E. Calabuig y M. Salavert

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Resumen. Las terapias biológicas para enfermedades inflamatorias crónicas de base inmune, en especial los fármacos inhibidores de citocinas como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), han sido aceptablemente bien tolerados en los ensayos clínicos con pacientes afectados de patologías reumatológicas, dermatológicas e intestinales en las cuales posteriormente han sido indicados. Sin embargo, los estudios de farmacovigilancia y el seguimiento a más largo plazo han matizado varios aspectos sobre su seguridad en el uso clínico más cotidiano. Los efectos adversos asociados con los inhibidores del TNF- α pueden ser clasificados de forma general en aquellos relacionados con la diana (o de clase), y los relacionados propiamente con el agente. Los efectos adversos relacionados con la diana incluyen aquellos potencialmente atribuibles a la inmunosupresión inherente al bloqueo de la citocina principal, fenómeno que podría incrementar la susceptibilidad a las infecciones y las neoplasias. La inhibición específica del TNF- α podría facilitar también la hepatotoxicidad, la producción de autoanticuerpos, el desarrollo de enfermedades desmielinizantes y posiblemente se asocie al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Los efectos secundarios relacionados con el agente en sí mismo, como las reacciones alérgicas y la inmunogenicidad, son fenómenos idiosincrásicos propios de cada molécula.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de clase IgG1, con amplia experiencia acumulada en el tratamiento de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal y, en los últimos años, en el de la psoriasis en placas de moderada a severa. También está siendo evaluado en otras dermatitis inflamatorias y enfermedades sistémicas con expresión cutánea, como la dermatosis atópica grave, la pitiriasis rubra pilaris, el pioderma gangrenoso, la sarcoidosis cutánea, la enfermedad de Still del adulto, el acné invertido y la enfermedad del injerto contra huésped cutánea refractaria.

Como otros agentes anti-TNF- α , la predisposición de infliximab a causar un incremento de las infecciones piógenas convencionales (de piel y tejidos blandos, del tracto respiratorio, de vías genitourinarias y bacteriemias) así como un aumento de las infecciones granulomatosas y oportunistas por patógenos invasores o intracelulares (como *Mycobacterium tuberculosis*), ha sido bien establecida y cuantificada en los últimos cinco años. Hoy sabemos que la puesta en marcha de estrategias de cribado de las infecciones latentes (especialmente de la tuberculosis) en el huésped candidato a recibir fármacos anti-TNF- α , con su correspondiente tratamiento precoz para evitar las reactivaciones, y otras medidas de profilaxis, higiene y vacunaciones no sólo han minimizado estos riesgos de padecer infecciones sino que prácticamente han reducido e igualado en frecuencia el diferente poder promotor de infecciones de cada uno de los agentes de forma individual.

Palabras clave: terapias biológicas, factor de necrosis tumoral alfa, infliximab, infección, tuberculosis, prevención, tratamiento.

INFECTIOUS RISK

Abstract. Biological therapies for immune based chronic inflammatory diseases, especially cytokine inhibitors such as TNF- α antagonists, have been acceptably well tolerated in clinical trials with patients suffering rheumatic, dermatologic and intestinal diseases in which they have been subsequently indicated. However, the pharmacovigilance studies and long-term follow-up have clarified several aspects on their safety in the everyday clinical use. The adverse effects associated with TNF- α inhibitors can generally be classified into those related to the target

Correspondencia:
Miguel Salavert Lleti.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21.
46009 Valencia. España.

salavert_mig@gva.es

(or class) and those related to the agent. Target-related adverse events include those potentially attributable to the immunosuppression inherent in blocking a key cytokine, a phenomenon that could increase the susceptibility to infections and neoplasms. Specific inhibition of TNF- α could also facilitate hepatotoxicity, production of auto-antibodies, development of demyelinating diseases and it is also possibly associated to the worsening of congestive heart failure. The side effects related to the agent itself, such as allergic reactions and immunogenicity, are idiosyncratic phenomena of each molecule.

Infliximab is an IgG1 class chimeric monoclonal antibody with extensive accumulated experience in the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, intestinal inflammatory disease and, recently, moderate-to-severe plaque psoriasis. It is also being evaluated in other inflammatory dermatitis and systemic diseases with skin expression, such as severe atopic dermatitis, pityriasis rubra pilaris, pyoderma gangrenosum, cutaneous sarcoidosis, Adult Still's disease, inverted acne and refractory graft-versus-host disease.

Predisposition of infliximab-treated individuals, as occurs with other anti-TNF- α agents, to cause an increase of conventional pyogenic infections (of the skin and soft tissues, respiratory tract, genitourinary tracts and bacteriemias) and an increase in granulomatous and opportunistic infections due to invasive or intracellular pathogens (such as *Mycobacterium tuberculosis*), has been well established and quantified in the last five years. We presently know that the initiation of screening strategies of latent infections (especially tuberculosis) in the host candidate to receive anti-TNF- α drugs, with their corresponding early treatment to avoid reactivations, and other prophylaxis, hygiene and vaccination measures have not only minimized these risks of suffering infections but also have practically reduced and equalized the different capacity to trigger infections belonging to each one of the biological agents individually.

Key words: biological therapies, alpha tumor necrosis factor, infliximab, infection, tuberculosis, prevention, treatment.

Riesgos de infecciones con terapias biológicas

En el campo de las enfermedades inflamatorias con componente inmunológico propias de la dermatología, de la reumatología y de la medicina digestiva, las estrategias de intervención inmunológica se establecen en cuatro escalones: reducción de las células T patógenas, inhibición de la activación de las células T, desvío de la respuesta inmunológica (Th1 \rightarrow Th2) y bloqueo de la actividad de las citoquinas proinflamatorias. Entre estas últimas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) ha supuesto en los últimos años una de las dianas moleculares más interesantes sobre las que actuar, para intentar modular su sobreexpresión y controlar la actividad de la enfermedad de base. Así, varias moléculas han sido estudiadas en diferentes ensayos clínicos, probando su particular eficacia en la mejora de los índices de actividad de la enfermedad, con respuestas diferentes según la estructura molecular y el mecanismo intrínseco de actuación. Igualmente, los efectos adversos detectados son los derivados de la naturaleza y características de cada sustancia. De entre estos nuevos fármacos, alefacept produciría un descenso en los linfocitos T patógenos, infliximab, adalimumab y etanercept bloquearían la actividad del TNF- α , rituximab inhibiría la actividad de los linfocitos B con receptor CD20+, efalizumab inhibiría la activación de la estimulación de las células T y abatacept bloquearía la coestimulación de los linfocitos T a nivel del

receptor CD28+. Los efectos secundarios originados por estos fármacos son agrupables en dos tipos: las infecciones y las complicaciones no infecciosas, entre las que destacan las neoplasias, los procesos desmielinizantes, la descompensación o manifestación de cardiopatías (insuficiencia cardíaca), las alteraciones autoinmunes (reacciones lupus-like), alérgicas y hematológicas. Afortunadamente, muchos de estos efectos adversos graves son poco frecuentes en comparación con los más habituales, que son las reacciones relacionadas con la inyección local subcutánea o con la infusión intravenosa.

Sin embargo, no todos los tratamientos biológicos, en general, y no todas las terapias anti-TNF- α , en particular, son simétricamente iguales en términos de seguridad. Los estudios disponibles hasta ahora y la experiencia acumulada muestran una predisposición sobre la capacidad inductora de infecciones aparentemente algo menor para rituximab (anti-CD20) y etanercept (proteína de fusión anti-TNF- α). Estos fármacos parecen poseer una tasa algo inferior de complicaciones infecciosas, sobre todo de infecciones granulomatosas oportunistas como la tuberculosis (TB), micobacteriosis atípicas, listeriosis, nocardiosis, rhodococosis, brucelosis, leishmaniasis, pneumocistosis e infecciones por hongos levaduriformes (candidiasis, criptococosis) y filamentosos (aspergilosis, zigomicosis); no obstante, cuando ocurren son clínicamente igual de graves y promueven la aparición de formas de presentación diseminadas como con cualquiera de los otros fármacos. Este tipo de infecciones,

según qué estudios y series, son ligeramente más frecuentes cuando derivan del uso de infliximab, adalimumab, natalizumab (en enfermedad de Crohn) o de alemtuzumab (molécula anti-CD52, de empleo en oncohematología y en trasplantes, que provoca una prolongada y gran depleción de células linfocitarias T). Algunos, como rituximab y alemtuzumab, favorecen también la aparición más frecuente de infecciones virales, especialmente de la familia herpes, como citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (VHS) y virus de la varicela-zóster (VVZ).

Generalmente se trata de reactivaciones más que de reinfecciones, y en este fenómeno está implicada la pérdida de la arquitectura y función del granuloma, elemento clave en la contención inmunológica de los microorganismos latentes en estos huéspedes inmunodeprimidos. Por tanto, se imponen: a) protocolos y programas de cribado de estas infecciones latentes u ocultas cuando sea posible, como en el caso de la tuberculosis en nuestro medio (anamnesis dirigida, exploración completa, prueba de Mantoux, estudio de efecto booster, radiografía de tórax, detección cuantificada del grado de liberación de interferón gamma [IFN- γ] ante antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*); b) estrategias y medidas de profilaxis (por ejemplo, vacunaciones) o de tratamiento apropiadas en cada caso para evitar el desarrollo de infecciones graves que añadan una elevada morbimortalidad a estos enfermos, y c) una valoración de la idoneidad de su uso en pacientes con infecciones por los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Es obvio que, además, en el paciente dermatológico que precisa de la indicación de terapias biológicas, como infliximab¹, por su psoriasis², artritis psoriásica u otros procesos, hagamos una serie de comentarios más particulares y dirigidos sobre sus riesgos infecciosos.

Riesgo actual de infecciones con infliximab

Los estudios que asignan un incremento en la frecuencia de aparición de diversos tipos de infecciones en pacientes que reciben agentes frente al TNF- α siguen siendo controvertidos y en ocasiones contradictorios. Gran parte de la información disponible deriva, sobre todo, del análisis y la experiencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas reumatológicas o digestivas que reciben fármacos anti-TNF- α , más que de pacientes con procesos dermatológicos. Por lo tanto, la extrapolación que se realiza entre estas diferentes poblaciones de enfermos en cuanto a riesgos infecciosos producidos por estas nuevas terapias biológicas no siempre es procedente ni razonable, dado que el estado neto de inmunodepresión entre cada tipo de pacientes es distinto en relación a la enfermedad de base y a la historia de uso previo de otros fármacos inmunosupresores,

además de las diferentes dosis, regímenes y duración de los agentes anti-TNF- α en cada condición. Los efectos adversos relacionados con la diana, o efectos de clase, incluyen aquellos potencialmente atribuibles a la inmunosupresión inherente al bloqueo de la citocina clave, lo cual podría incrementar la susceptibilidad a padecer infecciones y neoplasias.

En un metaanálisis recientemente publicado³ se encontró un aumento del riesgo de desarrollar neoplasias (*odds ratios* [OR] de 3,3; intervalo de confianza [IC] del 95% de 1,2-9,1) e infecciones graves (OR 2,0; IC del 95% de 1,3-3,1) asociado con el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (infliximab y adalimumab) en pacientes con artritis reumatoide (AR). Sólo 9 ensayos clínicos, randomizados, controlados con placebo, cumplieron criterios suficientes para ser incluidos en el análisis. En conjunto, reunían 3.493 pacientes que habían recibido fármacos anti-TNF- α durante más de 12 semanas, frente a 1.512 con placebo. Se realizó una estimación de los efectos estratificada para dosis altas o bajas, y se observó que el riesgo de neoplasias era mucho más elevado con dosis altas de anticuerpos anti-TNF- α . El número de pacientes necesarios a tratar para producir una neoplasia adicional era de 154 en un período de 6-12 meses de tratamiento, y el número necesario de pacientes a exponer para producir una infección grave era de 59. Sin embargo, las limitaciones de este estudio, entre otras, incluyeron la ausencia del tratamiento con etanercept en el análisis, las distintas formas de recoger y averiguar los efectos adversos en cada ensayo, la falta del cálculo de las tasas de incidencia, el cálculo de las OR asumiendo igualdad en los períodos de seguimiento, los problemas para conocer los períodos de exposición y la población de pacientes con AR no grave ni evolucionada, el sesgo de la definición de "infección grave", la dificultad para estandarizar la forma de recogida de las infecciones y el hecho de que la tasa de neoplasias en la rama control fue inesperadamente baja.

Pese a ello, los datos de diversos ensayos clínicos, estudios de seguridad y notas de farmacovigilancia han apreciado una incidencia alta de infecciones entre pacientes tratados con agentes anti-TNF- α . Las tasas de infecciones oscilan entre 50 y 62 por cada 1.000 personas y años de exposición, según diferentes estudios y casuísticas. Las infecciones más frecuentes son las del tracto respiratorio superior e inferior, las infecciones de vías urinarias, las de piel y tejidos blandos y las infecciones posquirúrgicas^{4,5}. Sin embargo, el exceso de riesgo atribuido a estos tratamientos biológicos no es fácil de definir, dada la alta prevalencia basal de infecciones en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente en aquellos con formas más activas, graves o avanzadas de la enfermedad. De hecho, ha sido en estos pacientes en los que inicialmente y de forma más amplia se han usado los inhibidores del TNF- α hasta la fecha. Por ello, es difícil caracterizar si el incremento de la susceptibi-

lidad a las infecciones se relaciona con la enfermedad de base en sí misma, con los efectos de las terapias inmunomoduladoras previas, con los fármacos anti-TNF- α , o si se debe a una combinación de varios de estos factores. El impacto relativo de la dosis y duración de los agentes anti-TNF- α , de factores del huésped como la comorbilidad o los polimorfismos genéticos, y de las medicaciones concomitantes⁶ sobre las tasas de infección permanece por ser bien definido. El supuesto riesgo más elevado de infecciones que suele asignarse a pacientes que reciben inhibidores del TNF- α con respecto a los que sólo se tratan con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), tales como corticoides, metotrexato u otros, es atenuado en los estudios correspondientes cuando se realiza el ajuste para el grado de actividad de la enfermedad (descensos aproximados de la OR de 6 a 2)^{7,8}. Ello sugiere que el riesgo de infecciones existiría *a priori* y que podría verse ligeramente incrementado con los fármacos anti-TNF- α . En este sentido, para la TB en particular, un estudio sobre una cohorte de más de 112.000 pacientes⁹ con AR mostró que el riesgo de desarrollo de esta infección aumentaba con el tratamiento mediante anti-TNF- α (rate ratio [RR] ajustada de 1,5), pero también lo hacía antes de su uso con el tratamiento mediante FAME tradicionales (RR ajustada de 1,2) y/o corticoides (RR de 1,7), y no con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (RR de 0,9) ni inhibidores de la COX-2 (RR de 0,9). En otro estudio¹⁰ también se encontró que los pacientes con AR tratados con anti-TNF- α tenían una enfermedad significativamente más severa y un mayor uso de corticoides que los tratados con FAME tradicionales; la tasa de incidencia de infecciones graves ajustada según múltiples variables fue prácticamente idéntica en ambos grupos (53,2 por cada 1.000 personas-años de exposición para los tratados con fármacos anti-TNF- α , y 41,4 para los tratados con FAME). Es decir, que el riesgo de infecciones graves parecía depender más de la enfermedad de base y del tratamiento con FAME que de la terapia con agentes biológicos en sí misma. Según su localización, sólo las infecciones de piel y tejidos blandos fueron significativamente más frecuentes con fármacos anti-TNF- α que con los FAME tradicionales. Más llamativo aún es que no se observaron diferencias en el riesgo y tasas de infecciones graves con los distintos agentes anti-TNF- α (51,3 por cada 1.000 personas-años de exposición para etanercept, 51,9 para adalimumab y 55,2 para infliximab, frente a 41,4 para los FAME), una vez ajustadas para diversos factores (edad, sexo, comorbilidad, gravedad de la enfermedad, uso de corticoides, tabaquismo, etc.). A pesar de no haber diferencias en la tasa global de infecciones graves, las infecciones por patógenos oportunistas intracelulares granulomatosos (micobacterias, *Listeria*, *Salmonella*) ocurrieron sólo en pacientes tratados con anti-TNF- α . Más importante es el hecho demostrado de que el riesgo de infección se incrementa significativamente cuando los agentes biológicos son combi-

nados. La combinación de etanercept con abatacept¹¹ o anakinra¹² (un antagonista del receptor de la interleucina-1) ha producido una tasa de infecciones graves mucho más alta que en monoterapia.

Cabe señalar que con los fármacos antagonistas del TNF- α , el riesgo de sufrir infecciones es dependiente de la naturaleza de la molécula, su farmacocinética, modo de acción y dosis^{13,14}. Ciertos estudios sugieren que el uso de infliximab se relacionaría con un mayor índice de complicaciones infecciosas comparado con el empleo de etanercept^{15,16}, y los resultados de estos trabajos describen un aumento de 3,25 veces el riesgo de infección granulomatosa en los pacientes tratados con infliximab comparado con los tratados con etanercept¹⁷. La tasa de infecciones granulomatosas de carácter oportunista con infliximab fue de 239 por cada 100.000 pacientes tratados, y de 74 con etanercept. Es importante destacar que en estos estudios hubo un número similar de pacientes que recibieron corticoides y metotrexato concomitantemente. La incidencia de tuberculosis asociada al empleo de infliximab se estimaría en 24,4 casos por 100.000 pacientes¹⁸, mientras que tras la introducción de etanercept la incidencia de tuberculosis registrada ha sido de 10 casos por 100.000 pacientes¹⁹. Es también de destacar que la aparición del cuadro clínico es más temprana con infliximab (menos de 3 meses) que con etanercept (más de 11 meses), sugiriendo que el poder de reactivación de la infección tuberculosa latente (ITL) es mayor en el caso de infliximab que de etanercept. Sin embargo, aunque las infecciones oportunistas granulomatosas (incluyendo la TB y otras micobacteriosis) son, según estos estudios, algo más frecuentes y ocurren más precozmente en pacientes tratados con infliximab en comparación con los tratados con etanercept, la puesta en marcha de pruebas de cribado de las infecciones latentes y las correspondientes medidas preventivas, como puede ser el tratamiento de la ITL, han permitido disminuir significativamente e igualar los riesgos de desarrollo de enfermedad tuberculosa entre los diferentes inhibidores del TNF- α , como así demuestran estudios de la cohorte española BIOBADASER (registro de pacientes reumatológicos que utilizan terapias biológicas comunicados a la base de datos de la Sociedad Española de Reumatología). Por otro lado, ello sugiere que los casos de TB que ocurren con etanercept son más bien primoinfecciones, y no reactivaciones de la tuberculosis latente, como en el caso de los acontecidos con infliximab²⁰. Por consiguiente, sería aconsejable que el cribado de estos pacientes para la prevención de infecciones latentes se realizara idealmente tras el momento del diagnóstico de la enfermedad de base y no únicamente antes de decidir emplear un tratamiento con agentes biológicos.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de TB durante las terapias biológicas incluyen el estado físico debilitado (duración de la enfermedad inflamatoria inmune de base), edad, grado de inmunodepresión farmacológica, origen

Tabla 1. Estudios básicos y pruebas de cribado mínimas aconsejadas previamente al inicio del tratamiento con terapias biológicas (inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa [anti TNF- α]).

		Cribado
Estado general de salud (anamnesis, semiología y exploración física)	Infección	Sí
	Enfermedad desmielinizante	Sí
	Insuficiencia cardíaca	Sí
	Cáncer	Sí
	Embarazo	Sí
Análisis de sangre y estudios serológicos	Hemograma completo	Sí
	Función hepática, renal y electrolitos	Sí
	Marcadores hepatitis B y C	Sí
	Serología VIH y sífilis	Sí
	ANA, ENA	Sí
Estudio de orina	Anormales y sedimento	Sí
Radiología	Radiografía de tórax	Sí
Evaluación de la tuberculosis	Prueba de Mantoux con <i>booster</i>	Sí

ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígeno extraíble del núcleo.

geográfico en área endémica, emigración y otro tipo de inmunodepresión asociada^{21,22}. Además, la enfermedad tuberculosa activa en estos pacientes tiene características particulares, como una lenta respuesta al tratamiento, reacciones paradójicas de empeoramiento tras suspender el agente biológico por fenómenos de reconstitución inmunológica²³ y se debe tener en cuenta que puede presentarse incluso a pesar del tratamiento de la ITL con isoniacida u otra pauta admitida.

Protocolos de prevención del riesgo infeccioso

Se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento con fármacos anti-TNF- α . En esta situación, su diagnóstico y tratamiento precoz, así como la supresión temporal de la terapia, son actitudes fundamentales. Sin embargo, es crucial que antes del inicio de los tratamientos biológicos se hubieran realizado una serie de estudios básicos estándar de la situación basal del paciente. Es necesario realizar una bioquímica sanguínea elemental con parámetros de función hepática y renal, así como un hemograma completo, con especial atención a la presencia de leucopenia, linfopenia o eosinofilia (tabla 1). Se recomienda un sedimento urinario para el control del posible daño renal y/o de infecciones del sistema genitourinario. Especial consideración merece el mayor riesgo de TB en pacientes que van a ser tratados con

fármacos anti-TNF- α ²⁴. En este sentido, se considera obligado descartar, en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con agentes anti-TNF- α , la existencia de enfermedad tuberculosa activa (en ocasiones con presentación y/o localizaciones inusuales y atípicas) o de contacto reciente con enfermos con TB, así como investigar la posibilidad de la ITL. En países como el nuestro, con una elevada prevalencia de ITL, el cribado debe incluir los siguientes aspectos (fig. 1):

1. Antecedentes personales de TB y posibles contactos recientes con pacientes con esta enfermedad: procedencia de zonas endémicas o grupos de alta prevalencia; exposición reciente o remota a TB, especialmente por datos indicativos de enfermedad no tratada (neumonía en la infancia, “pleuritis”); entorno familiar o laboral de personas con prueba de la tuberculina (PT) positiva; familiares con infección por el VIH o con estancia en cárceles, o que hubieran realizado viajes o procedieran de zonas endémicas de TB.

2. Radiografía de tórax para descartar enfermedad tuberculosa activa o signos radiográficos consistentes con una antigua afectación pleuropulmonar por micobacterias.

3. PT o intradermorreacción de Mantoux con derivado proteico purificado (PPT). Si la lectura de la PT es positiva (mayor a 5 mm de diámetro), se considerará que existe una ITL. Si la PT inicial fuera negativa, se debe realizar una nueva intradermorreacción con PPT (efecto *booster*), de una a dos semanas después, especialmente en personas mayores de 50 años o bajo tratamiento inmunosupresor previo. Si a las 48-72 horas la siguiente PT con efecto *booster* fuera po-

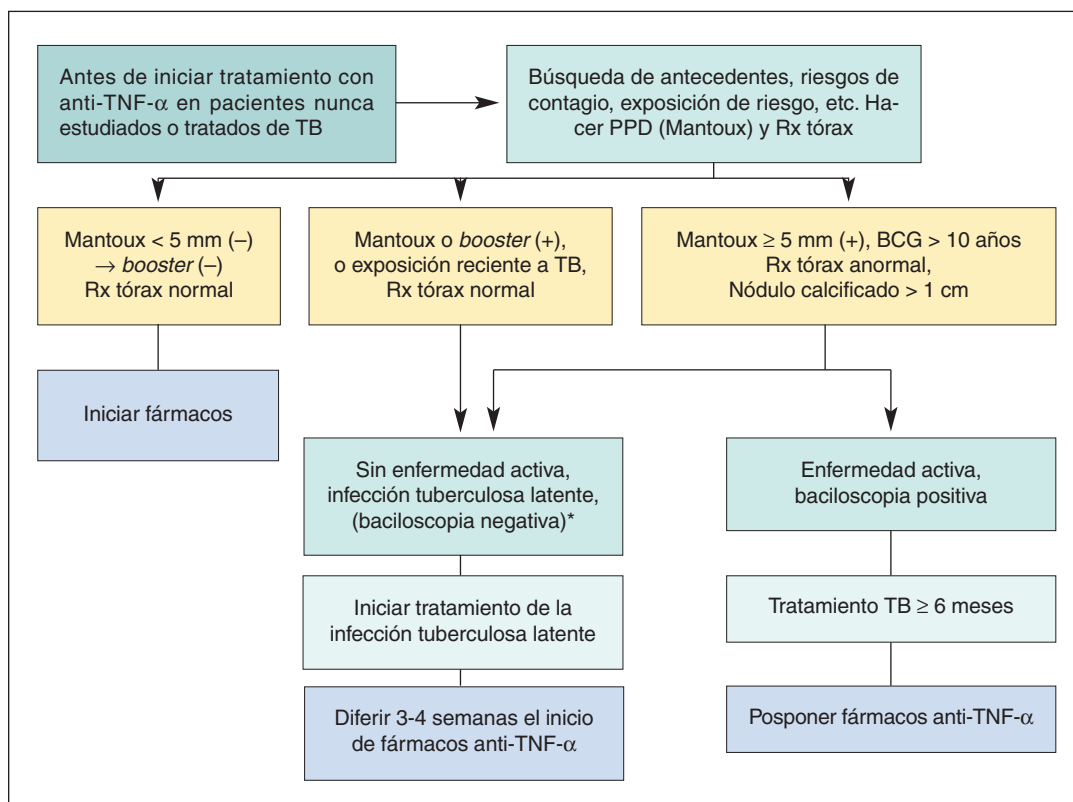


Figura 1. Algoritmo de cribado de la infección tuberculosa latente (ITL) en pacientes que deben recibir tratamiento con agentes biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). BCG: vacuna con bacilo de Calmette-Guerin; ITL: infección tuberculosa latente; PPD: prueba de Mantoux o de la tuberculina con derivado proteico purificado; Rx: radiografía; TB: tuberculosis; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. *Técnica de diagnóstico opcional, según situación clínica y hallazgos radiológicos.

sitiva se considerará igualmente que el paciente padece una ITL. Puesto que en individuos vacunados con BCG (bacilo de Calmette-Guerin) es imposible saber si una PT positiva es consecuencia de la vacuna o indicativa de ITL, deberán seguirse las mismas recomendaciones que en los no vacunados. En todo paciente con ITL, inactiva, demostrada por lesiones radiográficas residuales en la radiografía de tórax y/o una PT positiva, una vez descartada la enfermedad tuberculosa activa, debe instaurarse tratamiento preventivo (quimioprofilaxis) antes de iniciar terapias biológicas, siendo de elección la pauta de isoniacida (300 mg/día, vía oral, de 6-9 meses), aunque existen otros esquemas alternativos.

El cribado de portadores de VHB y VHC, en ausencia de hepatopatía activa, también se recomienda. En cualquier caso, es absolutamente imprescindible conocer la situación serológica de infección por VHB y VHC antes de iniciar tratamiento con inmunosupresores y en particular con fármacos anti-TNF- α . En los casos seropositivos debería realizarse un seguimiento de la evolución de los parámetros bioquímicos y virológicos para detectar una posible reactivación vírica y actuar precoz y dirigidamente con los anti-

rales oportunos. Se aconseja completar el estudio serológico de rutina con marcadores de sífilis y de infección por el VIH (tabla 1). Con carácter opcional, según los antecedentes personales, podrían solicitarse estudios serológicos frente al VHS, VVZ, CMV y virus de Epstein-Barr.

En cuanto a la inmunoprofilaxis, no se dispone de evidencias firmes para establecer una guía o calendario específico de vacunación en estos enfermos, pero algunos grupos realizan ciertas recomendaciones y aconsejan:

1. Vacuna antigripal, con periodicidad anual. Es recomendable también la vacunación anual de los familiares y contactos, incluido el personal sanitario.

2. Vacuna antineumocócica polisacárida (23 serotipos), antes de la administración de terapias biológicas (e incluso preferiblemente antes de otros fármacos inmunosupresores y corticoides). Puede ser aconsejable repetir la vacunación cada 4-5 años como se realiza en otros pacientes inmunodeprimidos.

3. Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b. Con carácter opcional, tal vez en pacientes de edad más avanzada, con criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, frecuentes infecciones del tracto respiratorio, o afectación de la

inmunidad humoral con déficit o disminución de algunas inmunoglobulinas o hipoesplenía-asplenia funcional o anatómica.

4. Vacuna antimeningocócica (polisacáridos de los serotipos A, C, Y, W-135). También opcional, en este caso con mayor beneficio en pacientes en edad pediátrica y jóvenes en edad escolar o universitaria, o con afectación de la inmunidad humoral, déficit de factores del complemento, o hipoesplenía-asplenia funcional o anatómica asociados.

5. Vacuna frente al VHB, cuando en el perfil serológico se ha demostrado la ausencia de contacto previo con este virus (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc negativos) y se considera que existen indicaciones médicas o factores de exposición futura a este virus con el consiguiente riesgo de que pueda ser adquirido por contagio.

6. Vacuna D/T (frente a difteria/tétanos), con una dosis de refuerzo cada 10 años.

La inmunización primaria debería realizarse antes de la administración de los fármacos anti-TNF- α con el fin de producir suficientes células T de memoria. En esta fase, determinadas vacunas (antigripal, antineumocócica, anti-VHB) alcanzan una respuesta más potente, más inmunogénica. Además, la inmunización con algunas vacunas es más eficaz si se administran en fases iniciales de la enfermedad de base y no cuando se encuentran en fases avanzadas o terminales o sólo un poco antes del empleo de las terapias biológicas. Se cree que no todos los fármacos inhibidores del TNF- α se comportan de la misma forma, y parece que el efecto negativo sobre el grado de inmunoprotección alcanzable por una vacuna es mayor con los anticuerpos monoclonales que con las proteínas de fusión antirreceptor, si bien este supuesto no ha sido demostrado.

Varios de los procesos infecciosos adquiridos en la comunidad por microorganismos convencionales pueden ser prevenidos con diferentes tipos de actuaciones:

1. Aplicación de normas de salud básicas y medidas de higiene, limpieza corporal y control del peso, con cuidados apropiados de los tegumentos y mucosas.

2. Alimentación completa, variada y sana, aunque se debe aconsejar evitar el consumo de comidas recalentadas, productos lácteos no pasteurizados y quesos como el Camembert o quesos tiernos tipo Feta, Brie y quesos azules, puesto que estos alimentos son susceptibles de transmitir microorganismos como *Listeria monocytogenes*. Se recomienda calentar suficientemente las comidas precocinadas tales como salchichas.

3. Evitar tóxicos y sustancias nocivas, así como exposiciones ambientales de riesgo.

4. Abstención de tabaco e ingesta moderada de alcohol.

5. Calendarios de vacunaciones estándares y las dirigidas a este colectivo de pacientes.

6. Cuidados para prevenir la picadura de insectos y ectoparásitos (garrapatas, pulgas) durante la práctica de deter-

minadas actividades, viajes y contactos con animales, para prevenir infecciones zoonóticas.

7. Profilaxis antibióticas, cuando estén indicadas.

En relación con las profilaxis antimicrobianas de determinadas infecciones no oportunistas (infecciones del tracto urinario de repetición, infecciones de vías respiratorias recurrentes, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones odontógenas y orofaríngeas, herpes simple, etc.) se aconseja seguir las recomendaciones de los manuales y guías terapéuticas al uso, para la elección apropiada del fármaco, así como de la dosis y duración del mismo.

Protocolos terapéuticos

En el último informe (con fecha 1 de diciembre de 2006) del registro nacional de seguridad de los agentes biológicos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER), existente desde el año 2001, el acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (35,6%), y las muertes ocurrieron en su mayoría por procesos infecciosos (39%), en la mayoría de los casos por sepsis²⁵, seguidas de los eventos cardiovasculares. En dicho registro se habían recogido un total de 1.071 infecciones en 807 pacientes, de un total de 7.835 pacientes tratados en 100 centros hospitalarios. Los dos patógenos identificados con más frecuencia fueron el VVZ y *M. tuberculosis*, aunque la tasa de infección por VVZ no fue superior a la esperada en este grupo de población. En cuanto a la localización más frecuente de las infecciones fueron, por este orden, las mucocutáneas, las de vías respiratorias y las de vías urinarias. Pese a estos datos, recientes estudios del mismo grupo han mostrado que la mortalidad global y específica por etiologías (infecciosas, cardiovasculares y neoplásicas) en los pacientes tratados con antagonistas del TNF- α no es superior a la esperada en grupos control²⁶.

El uso de terapias biológicas está contraindicado en pacientes con TB activa u otras infecciones graves intercurrentes como sepsis, infecciones osteoarticulares o infecciones oportunistas de cualquier etiología y tipo²⁷. Por tanto, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes e interrumpir temporalmente el tratamiento con agentes biológicos en caso de aparición de una infección grave o sepsis. Esta advertencia se recoge en la ficha técnica de estos fármacos, así como en las recomendaciones, consensos y guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas, nacionales^{28,29} e internacionales^{30,31}. En estos casos, la posibilidad de reintroducir el fármaco, así como de cuándo debiera procederse a ello, debe valorarse de forma individualizada en cada paciente. En caso de primoinfección o de reactivación de la TB en pacientes que ya siguen tratamiento con terapias biológicas, se discute la necesidad de retirar el fármaco. Aunque controvertida, la *British Thoracic Society*, tomando como modelo la normal respuesta al tratamiento

tuberculostático en pacientes con infección por el VIH, recomienda mantener las terapias biológicas si se considera que el riesgo de la retirada puede ser alto y negativo en un paciente concreto³². No es necesario retirar estos fármacos en el caso de infecciones leves. A pesar de ello, debemos vigilar estrechamente a estos pacientes por el riesgo de complicaciones, pudiendo resultar razonable proceder a una antibioterapia de amplio espectro en todos los casos para minimizar este riesgo.

Aunque las infecciones tienden a producirse inmediatamente después del inicio de la terapia biológica, durante todo el tratamiento con antagonistas del TNF- α se debe monitorizar la posibilidad de desarrollar procesos infecciosos, sobre todo hasta los 6 meses posteriores a su interrupción, puesto que éste es el tiempo que algunos microorganismos tardan en ser eliminados o, al menos, en ser contenidos y controlados por un sistema inmune recuperado. La mayor parte de las infecciones (aproximadamente el 70%) se dan en los tres primeros meses de su inicio.

La información de estudios realizados en nuestro medio ha mostrado que la probabilidad de que se produzcan nuevos casos de TB activa es 7 veces mayor en pacientes tratados con fármacos anti-TNF- α cuando las recomendaciones de las sociedades científicas no son seguidas³³. El principal incumplimiento de las recomendaciones detectado fue la no realización de la PT en dos fases (fig. 1), es decir, la falta de repetición de la prueba de Mantoux en la búsqueda del efecto *booster*, estrategia obligada hasta confirmar la utilidad de la detección de IFN- γ específico como prueba de cribado de la ITL. Por tanto, es necesario mantener una evaluación continuada de la adherencia a todas estas medidas preventivas y de cribado de las infecciones latentes con el fin de seguir mejorando la práctica clínica y evitar la aparición de nuevos casos de TB y de otras infecciones graves u oportunistas en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Durante la realización de este trabajo, la Dra. Calabuig recibe el soporte económico y figura entre las ayudas del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) con la colaboración del Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria (CM04/00248). El Dr. Salavert declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mahiques Santos L, Martínez Menchón T, Sánchez Carazo JL, Fortea Baixauli JM. Treatment of severe refractory psoriasis with infliximab. Clinical outcomes after one year of therapy. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:159.
- Kipnis CD, Myers WA, Opeola M, Gottlieb AB. Biologic treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:671-82.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. 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.
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126:19-31.
- Lee SJ, Kavanaugh A. Biologic agents in rheumatology: safety considerations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32 Suppl 1:3-10.
- Carmona L. Quantifying risks: the case between glucocorticoids and tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:1-2.
- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinuber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3403-12.
- Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R66.
- Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:717-22.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368-76.
- Weinblatt M, Combe B, White A, Aranda R, Becker J, Keystone E. Safety of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis receiving background non-biologic and biologic DMARDs: 1-year results of the ASSURE trial [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2005;64Suppl111:60.
- Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1412-9.
- García-Lechuz Moya JM. Infectious complications associated with the use of tumor necrosis factor antagonist drugs: a review. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:551-9.
- Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis*. 2006;194:486-92.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious disease associated with tumor necrosis factor antagonist. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
- Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44: 714-20.
- Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 3:S194-8.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.

19. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39:295-9.
20. Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007;12:16-21.
21. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Álvaro I, et al; EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:1436-9.
22. 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.
23. García Vidal C, Rodríguez Fernández 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.
24. 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.
25. http://biobadaser.ser.es/cgi-bin/informes/informe_0106corr LC_NC.pdf
26. Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al; BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:880-5.
27. Sánchez Carazo JL, Mahiques Santos L, Oliver Martínez V. Safety of etanercept in psoriasis: a critical review. *Drug Saf*. 2006;29:675-85.
28. Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle Gualda E, Tornero Molina J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:394-401.
29. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res*. 2007;299:111-38.
30. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*. 2005;44:157-63.
31. Jacobi A, Mahler V, Schuler G, Hertl M. Treatment of inflammatory dermatoses by tumour necrosis factor antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1171-87.
32. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005;60:800-5.
33. Gómez-Reino J, Carmona L, Descalzo A; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheumat*. 2007;57: 756-61.