

El contenido de este material refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Merck & Co. Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a la profesión médica.

Cualquier producto mencionado debe ser utilizado según la ficha técnica del fabricante. Antes de prescribir, por favor consulte la ficha técnica del producto.

AR EN SITUACIONES ESPECIALES

Profilaxis de tuberculosis en paciente con artritis reumatoide candidato a tratamiento biológico

EVA GALÍNDEZ AGUIRREGOIKOA
HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO. BILBAO

Introducción

Es bien conocida la mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes que reciben tratamiento con fármacos anti *Tumour Necrosis Factor* (anti TNF), especialmente con los anticuerpos monoclonales^(1,2). Por ello según el panel del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide (AR), es protocolo obligado en todo paciente que vaya a recibir terapia biológica (TB) descartar la existencia de TBC activa, contacto reciente con enfermos de TBC así como investigar la posibilidad de TB latente (TBCL)⁽²⁾. Para ello se propone recoger en la historia clínica los antecedentes de TBC, contactos recientes con pacientes infectados y hallazgos en radiografía (Rx) de tórax para descartar TBC activa o signos radiográficos concordantes con infección tuberculosa pasada. Además debe indicarse una prueba de la tuberculina (*purified protein derivative* [PPD]), que deberá ser repetida a las 1-2 semanas si resultara <5 mm⁽²⁾.

Por otra parte, está establecido realizar tratamiento profiláctico en aquellos pacientes con infección tuberculosa latente antes del inicio de TB con el fin de reducir el riesgo de reactivación en los siguientes casos:

- Contacto reciente con paciente infectado con tuberculosis documentada.
- Antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada.
- Test PPD o *Booster* positivo.
- Lesiones residuales en la Rx de tórax⁽²⁾.

Presentamos el caso de una paciente con artritis reumatoide (AR) de actividad moderada-severa, refractaria a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), en la que está indicada TB y que presentaba PPD positivo y quantiFERON® (QFT) positivo.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Antecedentes personales

Mujer de 46 años, fumadora de 1/2 paquete/día, con hábito enólico, síndrome depresivo, fibromialgia e hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D.

Diagnosticada de AR factor reumatoide (FR) positivo, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-PCC) positivos en marzo de 2010. No recuerda si fue vacunada frente a la TBC en su infancia.

Presentó intolerancia gástrica y transaminitis por leflunomida (LFN). Sin alergias conocidas y sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Enfermedad actual

En octubre de 2013 fue valorada en consulta de Biológicos por ser refractaria a tratamiento convencional con FAME y presentar brote articular con rigidez matutina de más de 1 hora de duración, artritis en manos y parestesias en primer, segundo y tercer dedo de la mano derecha de carácter nocturno.

Negaba contacto reciente con enfermos de TBC y tampoco presentaba fiebre ni otra clínica organotópica asociada.

En tratamiento actual con diazepam, mirtazapina, duloxetine, gabapentina, tramadol, paracetamol a demanda, prednisona 7,5 mg/día; metotrexato (MTX) s.c. 25 mg/semana, indometacina 75 mg/12 horas a demanda, omeprazol 20 mg/día, calcifediol 1 ampolla/semana.

Exploración general

Anodina. Número de articulaciones tumefactas (NAT): 6, número de articulaciones dolorosas (NAD): 8; evaluación general del médico (EGM): 70 mm, evaluación general del paciente (EGP): 80 mm, escala visual analógica (EVA): 8 puntos, *Disease Activity Score* 28 (DAS 28): 5,13 puntos; *Health Assessment Questionnaire* (HAQ): 1,625 puntos; *Tinel y Phalen*: positivo (mano derecha), reflejos osteotendinosos (ROT): normales.

Pruebas complementarias

Bioquímica: colesterol: 230 mg/dL, *low density lipoprotein* (LDL): 163 mg/dL, resto normal, ferritina: normal, orina: normal, proteinograma: normal, dosificación de inmunoglobulinas: normal, *hemodynamic response function* (HRF): normal, velocidad de sedimentación globular (VSG): 13 mm/h, proteína C reactiva (PCR): 2,15 mg/dL, factor reumatoide (FR): positivo (1.79,7 UI/mL); anti-PCC: positivos, anticuerpos antinucleares (ANA): negativos, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): negativos, C3 y C4: normal, virus de la hepatitis B (VHB); virus de la hepatitis C (VHC); virus de inmunodeficiencia humana (VIH): negativo, *thyroid-stimulating hormone* (TSH) y T4: normal, vitamina D 25(OH): 16 ng/mL, *parathyroid hormone* (PTH): 69 pg/mL, PPD: 8 mm.

Ante la duda de si la PPD (+) era un falso positivo, se solicitó la prueba del QFT, cuyo resultado fue también positivo.

Se considera un PPD o *Booster* positivo en un paciente con AR una induración $\geq$ a 5 mm, a las 72 h. Puesto que en individuos vacunados con bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG) es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna o indicativo de infección tuberculosa latente, se deben seguir las mismas recomendaciones que en los no vacunados⁽²⁾. En estos casos, la prueba del QTF podría ser de ayuda.

El QTF es un test inmunológico *in vitro* basado en la rápida producción de interferón gamma (IFN- γ) por células mononucleadas circulantes en respuesta a antígenos que son más específicos para la detección de infección tuberculosa que la PPD. Su uso en pacientes con enfermedades inflamatorias de origen inmune ha mostrado una fuerte correlación con factores de riesgo para tuberculosis, y un bajo porcentaje de resultados indeterminados. Sin embargo, se necesitan más estudios para valorar su uso en pacientes que reciben tratamiento con anti TNF⁽³⁾. Sus ventajas frente a la PPD serían una mayor especificidad para la infección tuberculosa, lo que evita falsos positivos en relación a la vacunación con BCG; posible mayor sensibilidad en inmunodeprimidos y, además, mejor distinción de los resultados negativos de la anergia⁽⁴⁾. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica propone un algoritmo de utilización e interpretación de los resultados de la PPD en combinación con las técnicas de IFN- γ en el diagnóstico de infección tuberculosa⁽⁵⁾.

Radiografía

Rx de tórax: normal; Rx de rodillas: pinzamiento compartimental interno femorotibial bilateral, condrocalcinosis; Rx de manos: no erosiones, no pinzamiento articular; Rx de pies: erosiones en 5ª metatarsofalángica (MTF) en ambos pies; electromiografía (EMG) de extremidades superiores: atrapamiento del nervio mediano a su paso por el túnel carpo derecho de moderada-severa intensidad.

Diagnóstico

Paciente con AR FR (+), anti-PCC (+), refractaria a tratamiento convencional y diagnosticada de TBC latente [PPD (+), QTF (+)].

Además la paciente presentaba: condrocalcinosis, fibromialgia, hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D, síndrome depresivo, hipercolesterolemia y síndrome del túnel carpiano derecho.

Tratamiento y evolución clínica

Se pautó tratamiento profiláctico para TBC con isoniácida 300 mg/día y vitamina B6 durante 9 meses. Se aumentó la dosis de prednisona a 5 mg/desayuno y 2,5 mg/noche. Y se recomendó: vacuna de la gripe y antineumocócica, férula postural e interconsulta en Traumatología para valoración del síndrome de túnel carpiano derecho, realización de ejercicio de forma regular, dieta cardiosaludable y deshabituación al tabaco y alcohol. Resto del tratamiento, igual.

Al cabo de 1 mes de comenzar tratamiento profiláctico para TBC, y presentar perfil hepático normal, se inició golimumab 50 mg/mes s.c.⁽⁶⁾, manteniendo MTX s.c. a dosis de 15 mg/día, isoniácida 300 mg/día y vitamina B6 hasta completar 9 meses, manteniendo el resto del tratamiento farmacológico igual. Se insistió en deshabituación al tabaco y alcohol, así como en la realización de ejercicio de forma regular y dieta cardiosaludable.

Según las recomendaciones SER 2010 se debe instaurar tratamiento para infección de TBC latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias:

- Contacto reciente con paciente infectado con tuberculosis documentada.

- Antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada.
- Test PPD o *Booster* positivo.
- Lesiones residuales en la Rx de tórax⁽²⁾.

Se desconoce el intervalo mínimo necesario entre el inicio del tratamiento de la infección TBCL y el tratamiento anti TNF. Aunque se ha recomendado iniciarlo 1 mes antes, probablemente es suficiente un intervalo menor⁽⁷⁾. La pauta de elección para el tratamiento de la infección TBC latente es con isoniazida 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día, con suplementos de vitamina B6 y durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) durante 4 meses⁽²⁾.

Si el paciente ha recibido en un pasado no remoto un tratamiento adecuado de infección TBCL o activa, no será necesario indicar nueva profilaxis ni *Mantoux*. Sin embargo, se recomienda un seguimiento exhaustivo en este tipo de pacientes⁽²⁾.

Bibliografía

1. Gómez Reino J, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonist due into incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61.
2. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):23-36.
3. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284-98.
4. García-Gasalla M, Fernández-Baca V, Mir-Viladrich I, Cifuentes-Luna C, Campins-Roselló A, Payeras-Cifre A, et al. Valor de QuantiFERON-TBC Gold Test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):685-9.
5. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(10):551-66.
6. Ficha Técnica de Simponi®.
7. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica de la artritis reumatoide. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf. Último acceso: Noviembre 2014.

Galería fotográfica

No disponible.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de manera diferente a la descrita en su Ficha Técnica.
Antes de prescribir Simponi® por favor consulte su Ficha Técnica:
http://profesionales.msd.es/static/medicos/images/ft_Consolidada_Simponi_PFP_50-100_tcm2308-416728.pdf



Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/Josefa Valcarcel, 38-28027 Madrid. www.msd.es.
Copyright © 2014 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.

CÓDEX: **RHEU-1091208-0016**

Creado: **Noviembre 2014**