

## TUBERCULOSIS Y FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$ : ¿QUÉ DEBEMOS SABER?

El género bacteriano *Mycobacterium* incluye más de 100 especies, una de las cuales es *Mycobacterium tuberculosis*, principal bacteria causal de la tuberculosis (son más raras otras especies como *M. africanum* y *M. bovis*). *M. tuberculosis* es un bacilo delgado, relativamente recto o poco curvado (figura 1), resistente a los ácidos, al alcohol y a condiciones externas extremas, incluida la desecación. Soporta la sequedad y sin exposición solar, mantiene su capacidad infectiva y virulenta durante más de 12 años. La exposición directa al sol destruye al *M. tuberculosis* en unas dos horas. En cambio, es

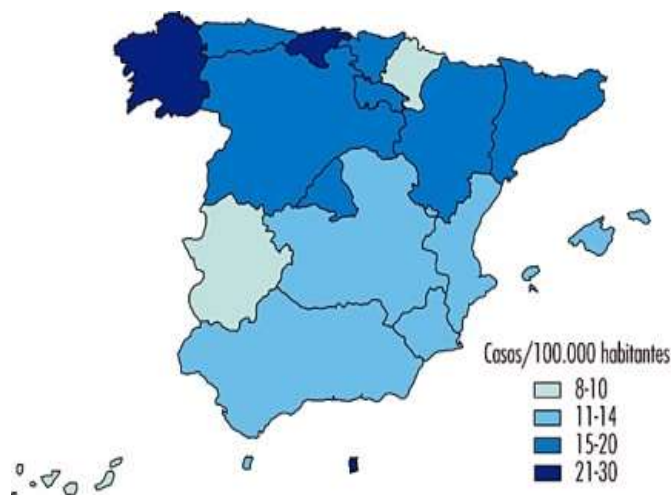


**Figura 1.** En la parte superior se puede apreciar el aspecto del *Mycobacterium tuberculosis* en la microscopía electrónica de barrido. En la parte inferior se observan en un campo microscópico óptico bajo la tinción de Ziehl-Neelsen.

sensible al calor húmedo, como ocurre con la pasteurización. Aparte de su membrana plasmática, posee una gruesa pared que le protege de modo paralelo a las murallas de un castillo con su fosa intermedia para dificultar el acceso del enemigo. Es aerobio estricto, es decir, necesita oxígeno para crecer, lo que hace siempre de forma muy lenta: incluso en condiciones óptimas se divide cada 15-18 horas y tarda casi tres semanas en formar colonias visibles en los cultivos. Resiste más que otras bacterias los productos químicos desinfectantes. Cuando *M. tuberculosis* alcanza nuestro organismo, la principal respuesta inmune es la celular, siendo el macrófago el responsable final de la lucha contra los bacilos. Sin embargo, pese a ser fagocitados y sometidos a la acción de enzimas que destruirían a otras bacterias, los *M. tuberculosis* suelen resistir. En cualquier caso, el

sistema inmunitario tiende a formar granulomas, estructuras complejas formadas por la interacción de varias células que rodean y aíslan al bacilo tuberculoso impidiendo su potencial diseminación por el organismo.

A pesar de que la tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria, se estima que al menos una tercera parte de los casos no se notifican. Según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud, España alcanzó los 13.000 pacientes nuevos de tuberculosis en 2007, con un índice de incidencia de 30 nuevos casos por 100.000 habitantes, mientras que la Red de Vigilancia Epidemiológica daba una cifra de 6.546. En 2010 se notificaron de forma individualizada 7.162 casos de tuberculosis, lo que correspondía a 15,54 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. España, en 2010, era el cuarto país de Europa con más casos de tuberculosis y del total de enfermos, 5.351 correspondieron a tuberculosis del aparato respiratorio, la localización más contagiosa. Una persona con tuberculosis activa no tratada infecta una media de 10 a 15 personas al año. Sin embargo, sólo un 15% de los sujetos infectados por el bacilo de la tuberculosis desarrollan la enfermedad clínica. Galicia es una de las comunidades autónomas con mayor incidencia de tuberculosis (figura 2).



**Figura 2.** Incidencia de la tuberculosis en las diferentes comunidades autónomas españolas.

La inmigración ha elevado la prevalencia de tuberculosis. Los pacientes infectados por VIH, aquellos que sufren tumores malignos, los tratados con inmunosupresores o quimioterapia para el cáncer, los indigentes, los toxicómanos, los presos, los inmigrantes procedentes de países en vías de desarrollo, así como los cooperantes tienen una mayor tasa de infección tuberculosa respecto al resto de la población.

El médico debe pensar en la tuberculosis pulmonar ante cualquier paciente que presente tos y expectoración de más de duración superior a dos semanas sin otra causa que lo justifique. No hay que descartar este diagnóstico por la procedencia o la condición

social del enfermo. La tuberculosis es una enfermedad transmisible a través de la vía aérea (microgotas liberadas al toser, estornudar, hablar...).

Aunque existen tratamientos antibióticos eficaces para la tuberculosis, algunos bacilos desarrollan resistencias, sobre todo cuando no se siguen correctamente las pautas o se interrumpen precozmente.

Los medicamentos que inhiben la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF $\alpha$ ), por diferentes mecanismos, están asociados con un riesgo aumentado de tuberculosis. De hecho, todos los agentes anti-TNF $\alpha$  predisponen a las infecciones, aunque sólo el 18% de ellas son relevantes por su gravedad. Etanercept (Enbrel®), por su mecanismo de acción (inhibición competitiva de la unión del TNF $\alpha$  a su receptor en la superficie celular) parece que altera menos la respuesta del sistema inmunitario frente a las infecciones que los anticuerpos monoclonales (Infliximab, adalimumab, golimumab).

Entre febrero de 2004 y diciembre de 2006, se comunicaron al registro 69 casos validados de tuberculosis. Estos pacientes habían sido tratados con infliximab (36 casos), adalimumab (28 casos) y etanercept (5 casos) y ninguno había recibido quimioprofilaxis para la tuberculosis de acuerdo con las directrices actuales. La mediana de tiempo para la ocurrencia de tuberculosis desde la instauración del anti-TNF $\alpha$  fue de 12 meses. Para los enfermos tratados con anti-TNF $\alpha$ , la incidencia anual de tuberculosis por edad y sexo fue de 116,7 casos por cada 100.000 pacientes y año, casi 10 veces más que en la población general. La mayoría de los casos correspondieron a reactivación de tuberculosis latentes

(bacilos quiescentes dentro de granulomas que al reducirse la actividad del sistema inmunitario, pudieron diseminarse).



Las recomendaciones consensuadas por la Sociedad Española de Reumatología deben aplicarse a los pacientes que van a iniciar tratamiento con anti-TNF $\alpha$ . En todos ellos debe hacerse la prueba de la tuberculina (intradermorreacción de Mantoux o prueba cutánea con el derivado de proteína purificada del *Mycobacterium tuberculosis*) y una radiografía de tórax. Si el intradermorreacción de Mantoux es positiva deberán

realizarse investigaciones sistémicas para encontrar focos de tuberculosis activa y, si es negativa, se volverá a repetir el Mantoux transcurrida una semana de la primera prueba (fenómeno “booster”). El médico debe tener en cuenta que algunos tratamientos inmunosupresores como los corticoides y enfermedades como la enfermedad de Crohn pueden provocar negatividad de la prueba tuberculínica (falso negativo). La visualización

de tractos fibrocicatriciales en la radiografía del tórax, aunque la intradermorreacción de Mantoux hubiese sido negativa, es un criterio para hacer quimiprofilaxis antituberculosa con isoniazida durante nueve meses, al igual que aquellos que han tenido contacto reciente con un enfermo tuberculoso activo (aunque no se observen lesiones y el Mantoux haya sido negativo). En cualquiera de esas circunstancias el médico decidirá cuándo es posible introducir el anti-TNF $\alpha$  pero, el periodo mínimo de tratamiento antes de hacerlo será de un mes (algunos recomiendan dos meses). Debemos tener muy en cuenta que el desarrollo de la tuberculosis en un paciente tratado con anti-TNF $\alpha$  produce síntomas atípicos que pueden retrasar el diagnóstico correcto. La vigilancia debe ser particularmente estrecha en los tres primeros meses que siguen al tratamiento anti-TNF $\alpha$  y los enfermos tienen que comunicar cualquier síntoma sospechoso (tos, hemoptisis, pérdida de peso, febrícula, astenia....). Ni que decir tiene que los pacientes con espondiloartritis tratados con anti-TNF $\alpha$  deben eludir la visita a personas tuberculosas o tomarán las medidas oportunas para evitar posibles contagios (como el uso de una mascarilla adecuada).

Vigo a 18 de febrero de 2011

Dr. Norberto Gómez Rodríguez  
363603827 Reumatólogo