

Tratamientos biológicos y tuberculosis: ¿un nuevo reto para los de control?



Francesca Sánchez. Hospital del Mar

XV Taller UITB. Noviembre, 2011

Índice

- **Productos biológicos: efectos e implicaciones en el control inmunológico de la tuberculosis.**
- **Impacto epidemiológico de los tratamientos biológicos sobre “las endemias” tuberculosas.**
- **Recomendaciones para la prevención de la tuberculosis en pacientes que reciben tratamiento con biológicos.**



Anti-TNF α : Infección tuberculosa y progresión a enfermedad activa

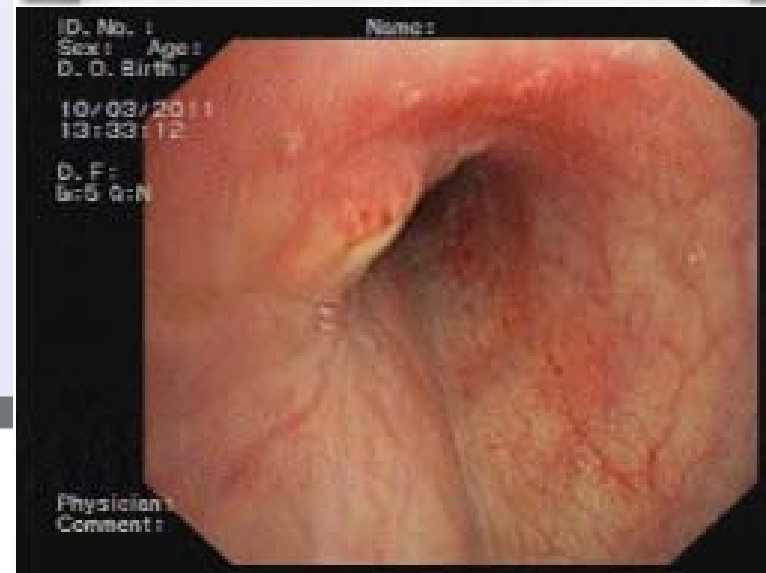
Depende de dos variables

- Efecto inmunomodulador de la terapia en los individuos que la reciben
- Tasa subyacente de infección latente en la población a la que pertenece el individuo:
 - Carga previa de infección
 - Factores de riesgo para adquirir de nuevo, o una nueva, infección tuberculosa (transmisión activa)

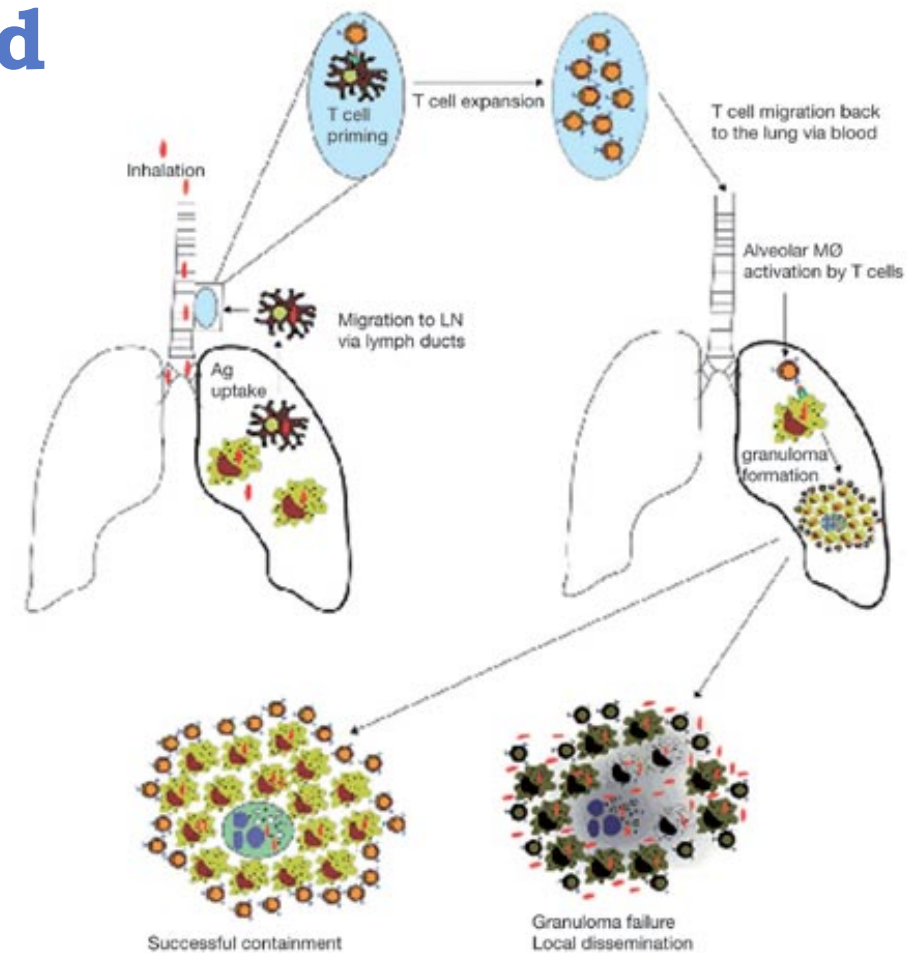


Caso clínico

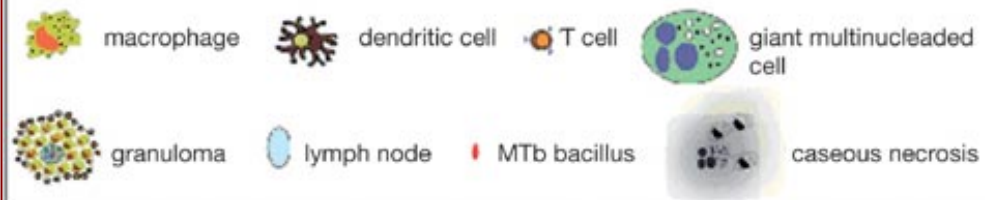
- Mujer de 42 años de edad, diagnosticada de Enf de Crohn corticodependiente, que desarrolla TB mediastínica en el 6º mes de tratamiento con infliximab
- Oct'2010: Normalidad endobronquial. Cultivo+ *M tuberculosis* multisensible
- Fiebre persistente, a pesar de doblar la dosis de prednisona y retirar rifampicina en el 2º mes.
- Marzo'2011: Infiltración mucosa en el bronquio principal izdo. Cultivos negativos



Historia natural de la tuberculosis y de la inmunidad antituberculosa

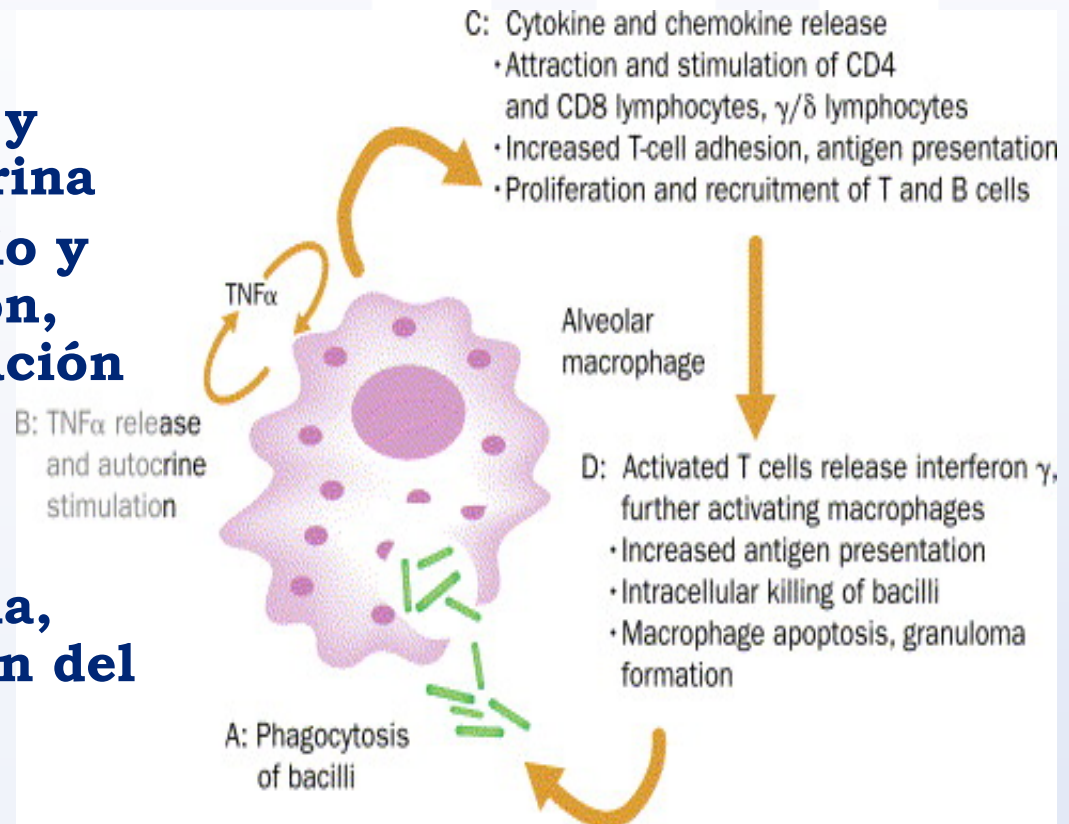


Hanekom W, Abel B, Scriba T.
Immunological protection against
tuberculosis. *S Afr Med J* 2007; 97:
973-7.



Respuesta inmunológica a la infección tuberculosa

- **Fagocitosis**
- **Liberación de $TNF\alpha$ y estimulación autocrina**
- **Liberación de quimio y citoquinas, atracción, adhesión y proliferación celular (T y B)**
- **Liberación $IFN\gamma$, incremento de la actividad bactericida, apoptosis, formación del granuloma**



The Lancet Infectious Diseases, 3:148-55



Efectos adversos de los nueve biológicos más comunes

- **Fármacos**

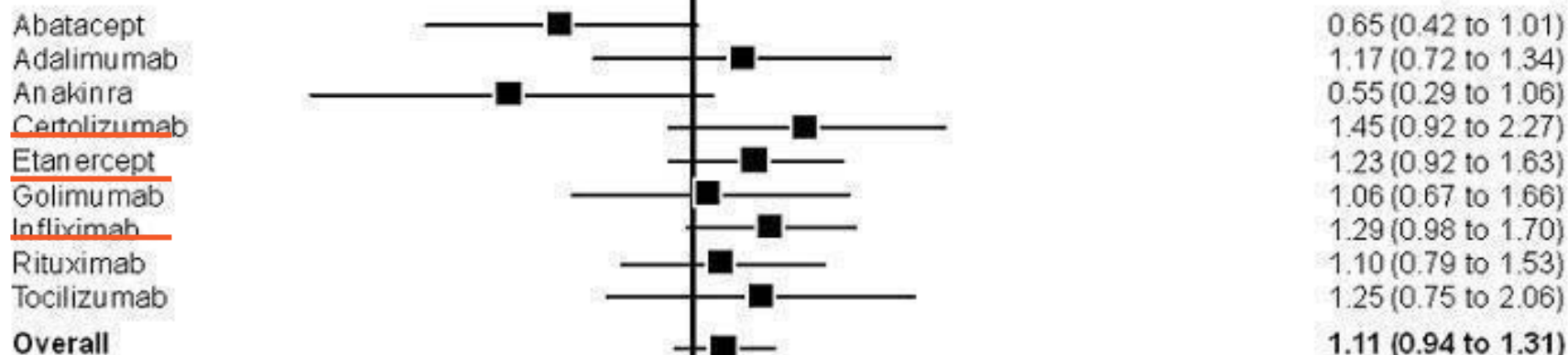
- Abatacept
- Adalimumab
- Anakinra
- Certolizumab pegol
- Etanercept
- Golimumab
- Infliximab
- Rituximab
- Tocilizumab

Objetivos

Comparar los efectos adversos la terapia con anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), antagonista de la interleukina (IL)-1 (anakinra), antagonista de IL-6 (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept), y anti-células B (rituximab) en pacientes no infectados por VIH.

Serious Adverse Events

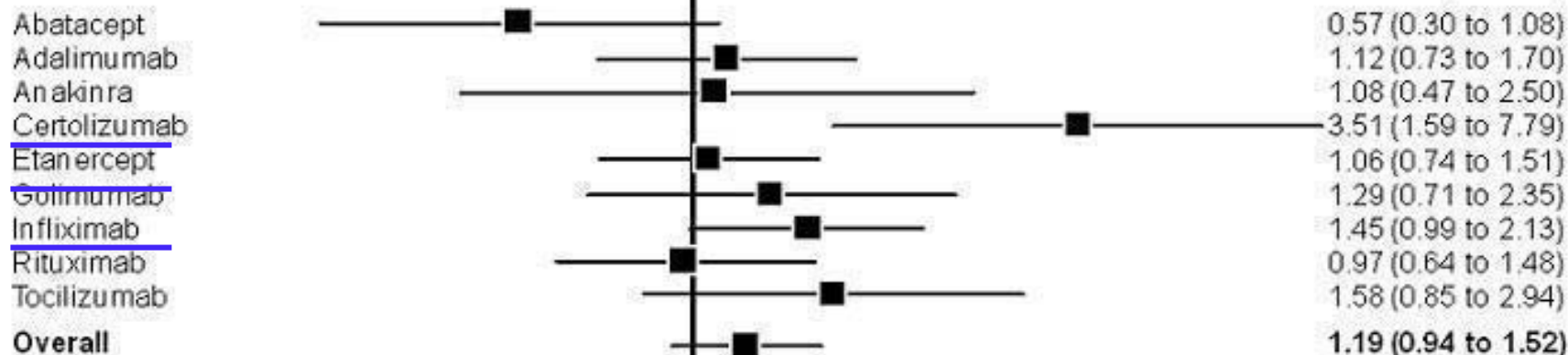
Odds Ratio (95% CI)



$P(\text{drug}) = 0.099$

Serious Infections

Odds Ratio (95% CI)



$P(\text{drug}) = 0.027$

0.1

1.0

10.0

Favors Biologic

Odds Ratio (95% CI)

Favors Placebo

TNF α en la tuberculosis

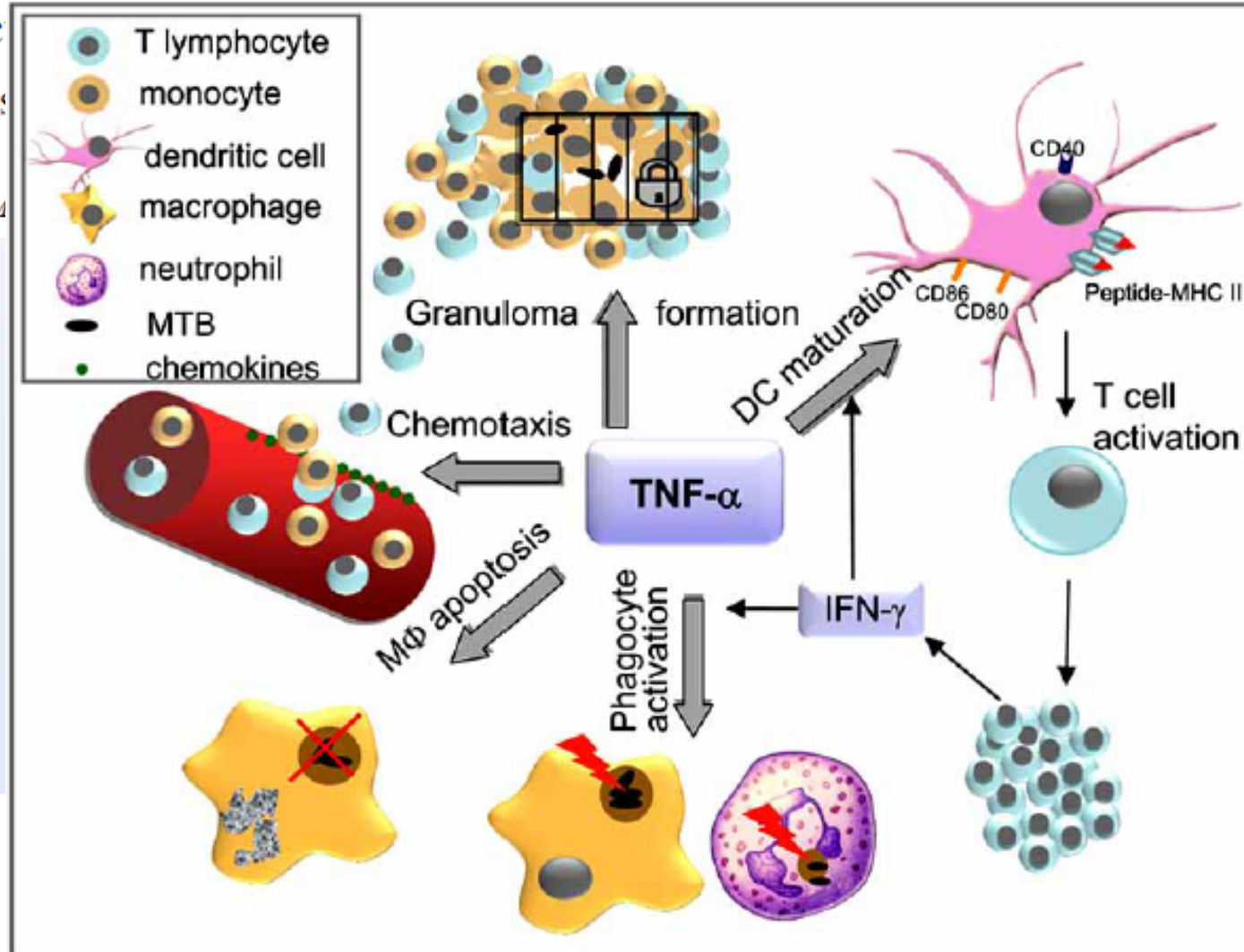
Inflammation & Allergy - Drug Targets, 2009, 8, 53-62

53

TNF- α in Tuberculosis

Amanda Mootoo, Elena S

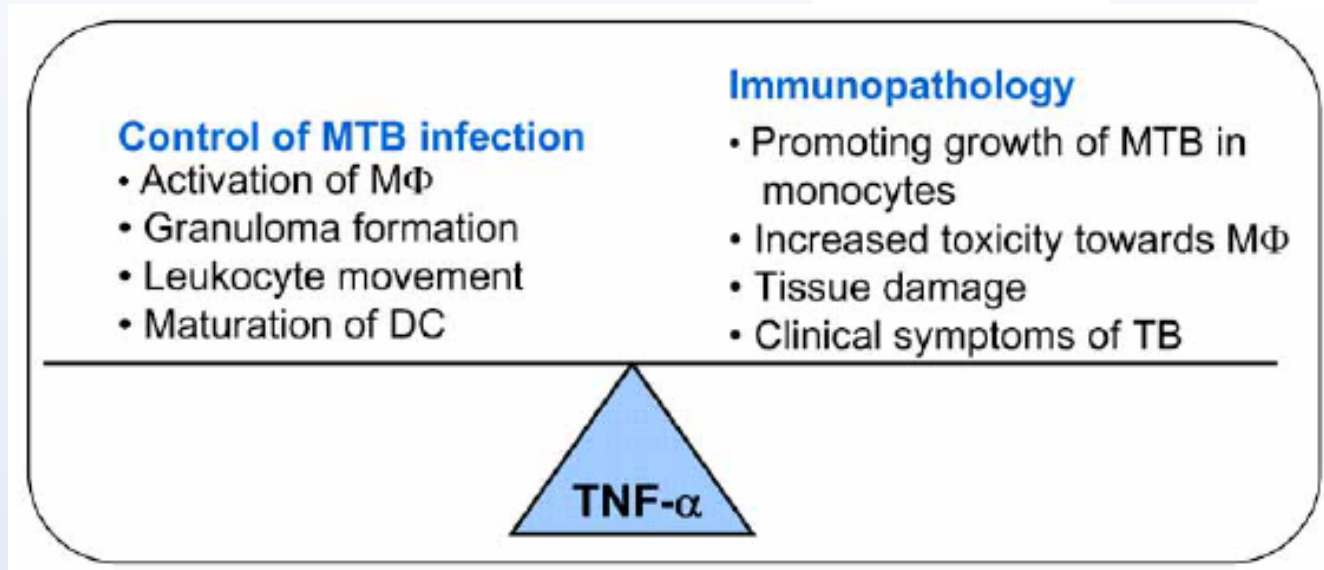
Department of Cellular and M



TNF α en la tuberculosis

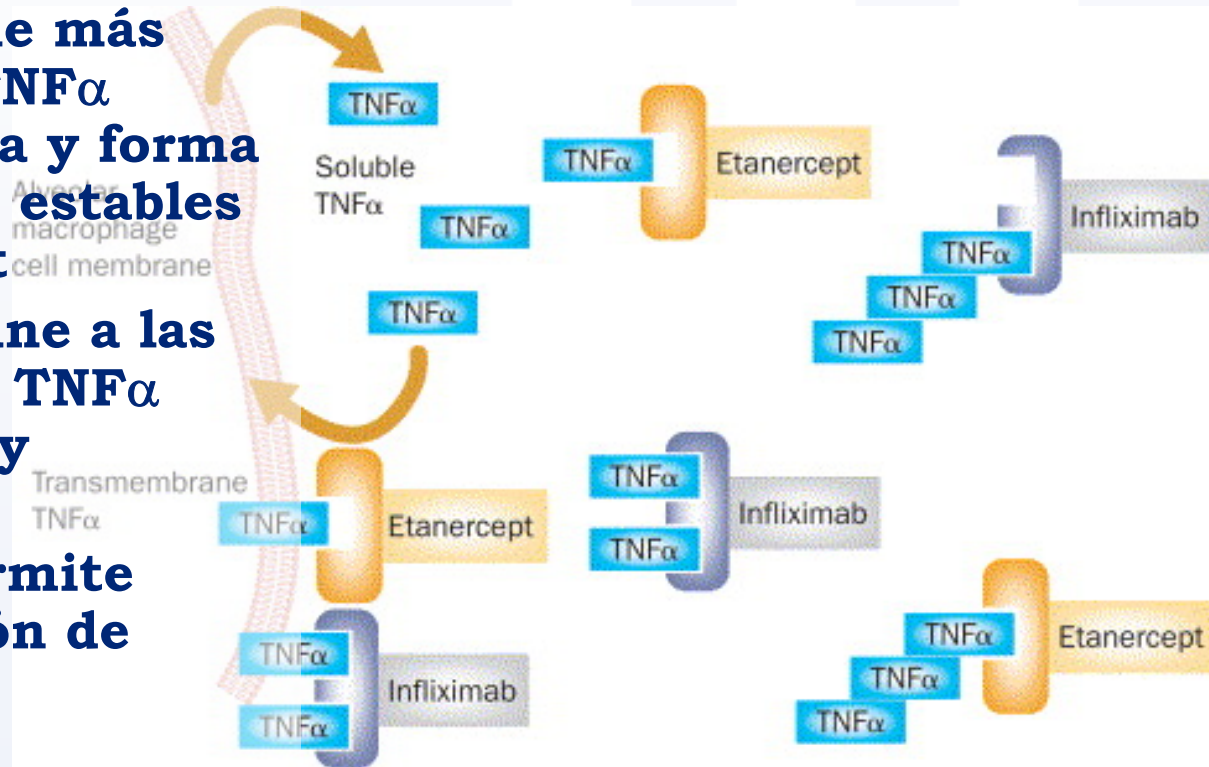
- **El granuloma es el mecanismo inmunológico clave para limitar la diseminación de la infección tuberculosa**
- **TNF- α es esencial para la formación y mantenimiento del granuloma**
- **Paradójicamente, la adición de anti-TNF- α soluble (etanercept) al tratamiento antiTB consiguió una más rápida negativización del esputo en un grupo de 16 pacientes VIH+ (Wallis RS, AIDS 2004)**
- **La adición de m-prednisolona obtuvo el mismo efecto en 189 pacientes (Mayanja-Kizza H, J Infect Dis 2005)**
- **Se han publicado diferentes casos de SRIS en pacientes con TB a quienes se suspendió el anti-TNF (Belknap R, 2005; García-Vidal, 2005; Yoon, 2009; Melboucy-Belkhir, 2010; Yemusen, 2011)**

TNF α en la tuberculosis



Mecanismo de acción de los anti-TNF α

- **Infliximab tiene más afección por el TNF α transmembrana y forma complejos más estables que etanercept**
- **Infliximab se une a las dos formas del TNF α soluble: mono y trimérica**
- **Etanercept permite cierta liberación de TNF α soluble**

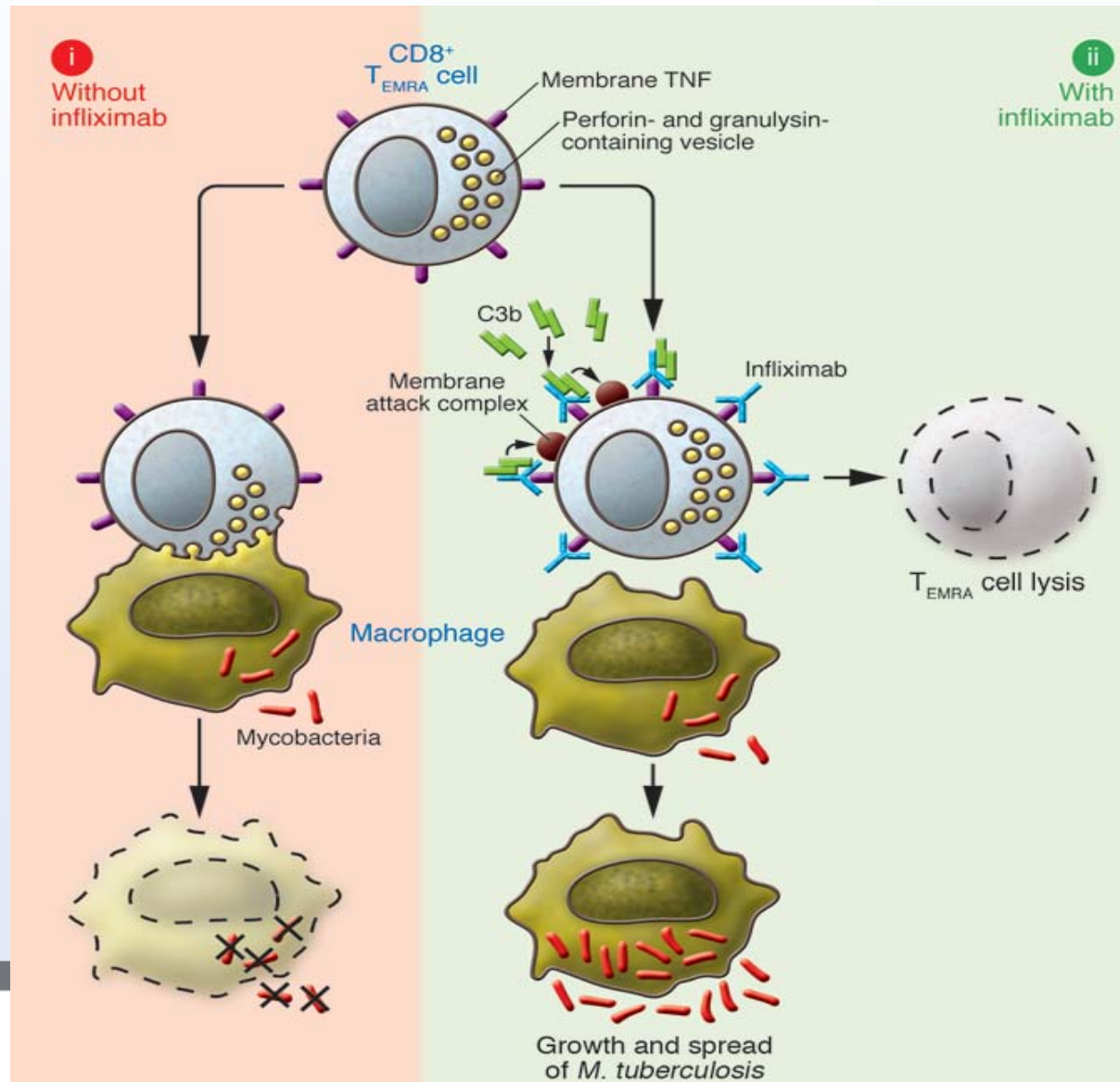


Gardam MA, The Lancet Infectious Diseases, 2003;3:148-55



Mecanismo de acción de los anti-TNF¹³_α

- En ausencia de infliximab (i) las células T citotóxicas liberan sus gránulos y producen la muerte de los macrófagos infectados con *M tuberculosis* y de los bacilos intra y extracelulares.
- En presencia de infliximab (ii), el TNF transmembrana de las células T liga anticuerpos que conllevan la lisis celular.
- La depleción de células T resulta en un control subóptimo del crecimiento micobacteriano y la potencial diseminación de la infección

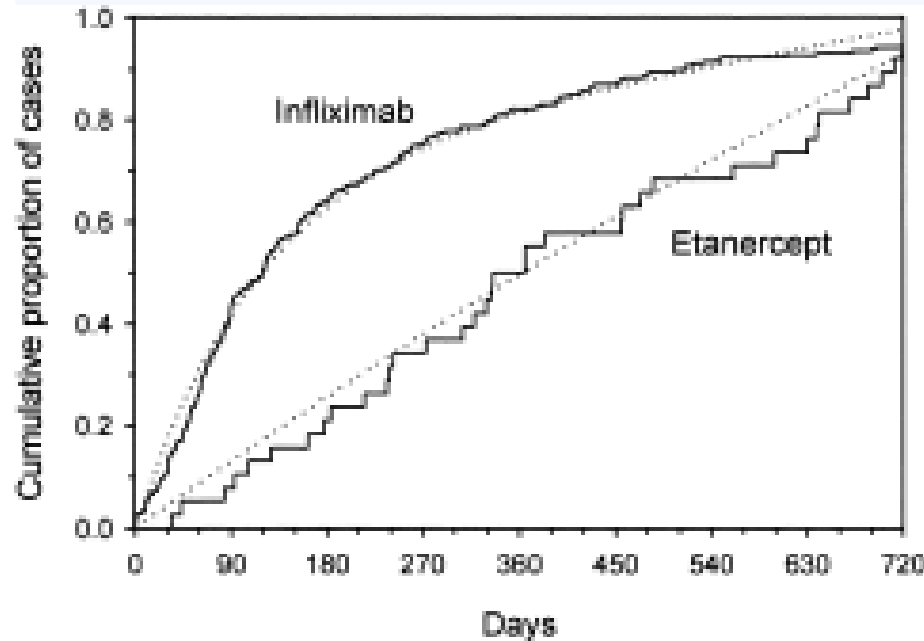


Implicaciones en la inmunidad

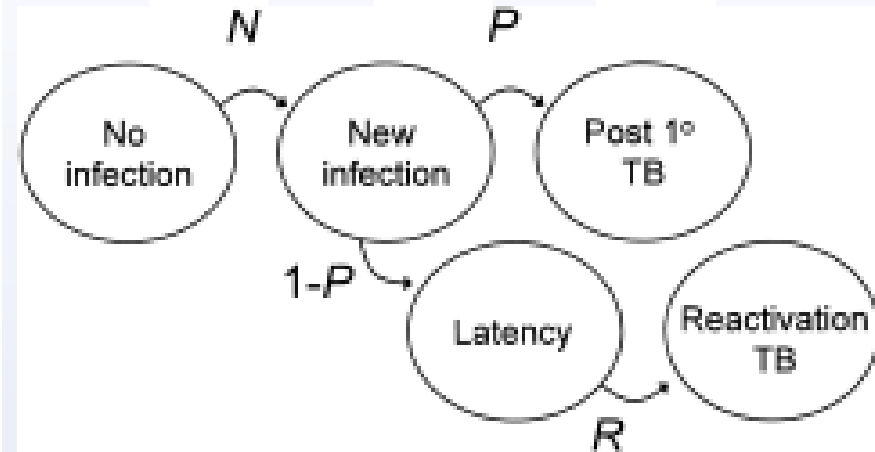
- **Producen disrupción del granuloma:**
 - Pueden causar reactivación tuberculosa por el bloqueo directo del $\text{TNF}\alpha$.
 - Pueden causar muerte celular mediada por complemento y por anticuerpos.
 - Causan monocitopenia y muerte de células T *ex vivo*
- **Interfieren en la producción y respuesta de interferon- γ en los macrófagos ante estímulos infecciosos (tuberculosis y hongos)**
- **Desvían la respuesta Th-1 de las células T y de la actividad del interferon- γ**



Tiempo hasta el desarrollo de TB



Tuberculosis durante el tratamiento con anti-TNF- α



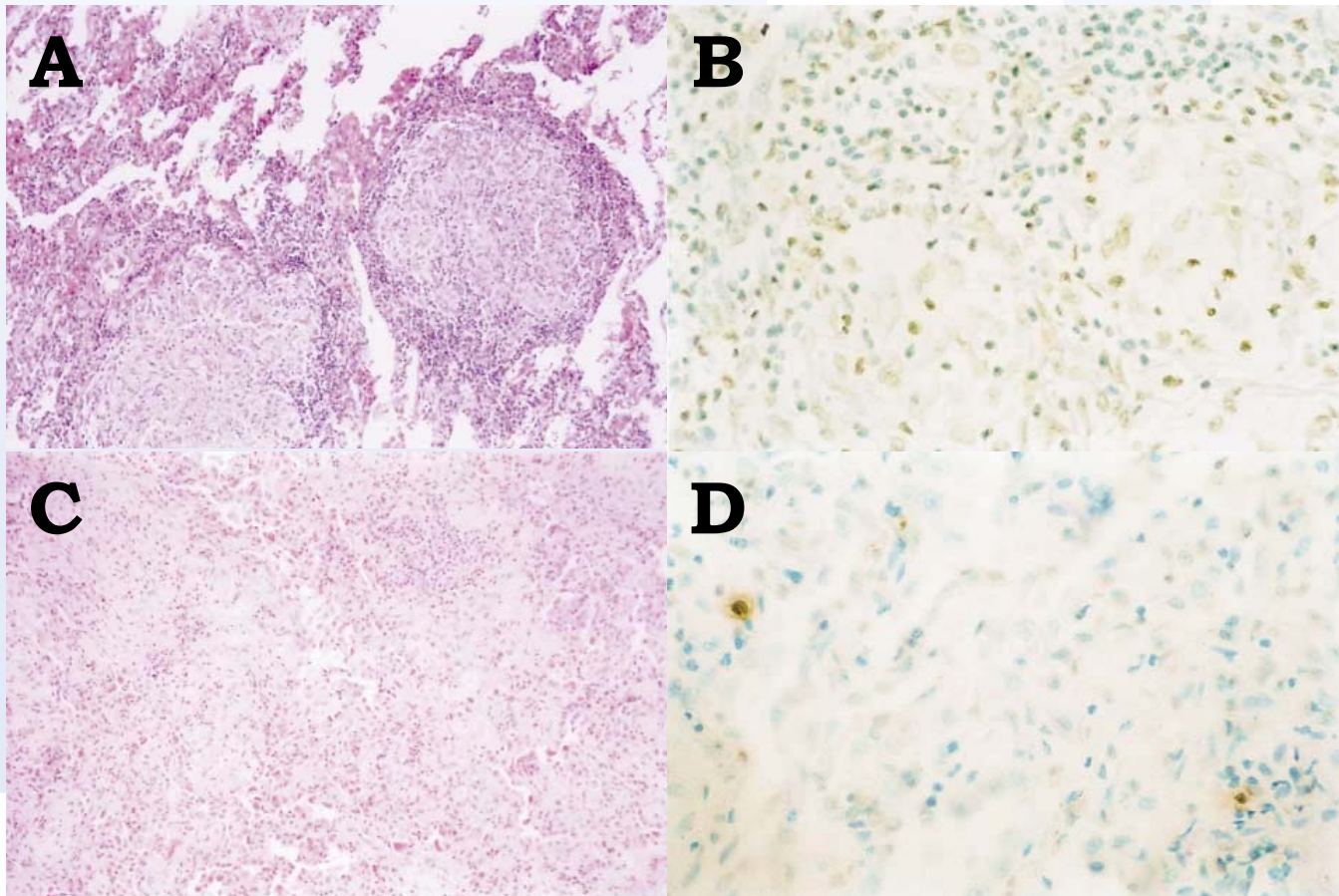
N= Tasa mensual de infección
P= Proporción de nuevas infecciones que pasan a enfermedad activa
R= Tasa mensual de reactivación
1-P= Nuevas infecciones latentes





Tuberculosis Associated With Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent

Joseph Keane, M.D., Sharon Gershon, Pharm.D., Robert P. Wise, M.D., M.P.H., Elizabeth Mirabile-Levens, M.D., John Kasznica, M.D., William D. Schwieterman, M.D., Jeffrey N. Siegel, M.D., and M. Miles Braun, M.D., M.P.H. N Engl J Med 2001; 345:1098-1104



“Dealing with TNF blockers and tuberculosis in the clinic”

Guías nacionales y política sanitaria

- Salmon (Joint Bone and Spine, 2002)
- Tuberculosis and anti-TNF α (MMWR 2004)
- Ormerod (Thorax, 2004)
- British Soc Rheum (Rheumatology, 2005)
- Grupo BIOBADASER (Rev Esp Reumatol) EMECAR Study Group (J Rheumatol 2003)
- Lioté H (Rev Mal Respir, 2004)
- Grupo Español Enf Crohn (Gastroenterology, 2005)
- Hommes (The Netherlands Journal of Medicine, 2006)



Incidence y riesgo relativo de TB en las enf. inflamatorias, antes y después del uso de los anti-TNF α

Tableau IV.

Incidence et risque relatif (RR) de tuberculose dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) avant et après introduction des agents anti-TNF- α . Impact des recommandations.

Incidence/100 000 et RR de tuberculose	USA Wolfe 2004 [38]	Espagne Gomez-Reino 2003 Carmona 2005 [52] [39]	Allemagne Perez 2004 [56]	Suède Askling 2005 [40]	Corée Séong 2007 [41]
Dans la population générale	6,2	25	17,5	4 -14*	67
RR	1	1	1		1
Dans la PR	6,2	110	?		257
RR		4,7	?	2	4
Dans la PR sous anti-TNF α	24,5	522	130	118	2300
RR cumulé	4	20 (4,7 x 5)	9	8(2 x 4)	36 (4 x 9)
Dans la PR sous anti-TNF α avec recommandations	6,2	117	15		
RR	1	4,7	1		
Efficacité	Prouvée	Prouvée		Prouvée	

*Incidence d'hospitalisation pour tuberculose.



Estrategias preventivas

- **Cribado tuberculínico**
 - VPP < 50% en países de baja endemia
 - Falsos positivos en vacunados con BCG
 - Falsos negativos por la propia inmunosupresión
- **Booster tuberculínico vs. IGRAs**
- **Historia clínica**
 - Anamnesis
 - Exploración física
 - Rx tórax

Descartar TB Activa



“En países con baja prevalencia de TB la profilaxis debería ser efectiva”

- **Cribado y tratamiento de la infección tuberculosa: (IT)** (Gardam MA, Lancet Inf Dis 2003)
- **Tratamiento de la IT: riesgos y consecuencias.** (Gómez Reino JJ, Arthritis Rheum 2003; Taylor JC, Rheumatology 2003; Parra Ruiz J, J Rheumatol 2003)
- **¿Tratamiento de la IT en todos los anti-TNF α ?** (Kim HA, Clin Exp Rheumatol 1998; Wolfe F, Arthritis Rheum 2004; Mohan AK, Clin Infect Dis 2004)
- **TB primaria, reinfección exógena y TB inactiva** (Flynn JL, Immunity 1995; van Rie, New Engl J Med 1999; Priest DH, Clin Infect Dis 2004)
- **Tratamiento de la TB durante el uso de anti-TNF α**
- **Anti-TNF α como tratamiento coadyuvante de la TB** (Nathan C, J Cell Biol 1991; Abraham E, Intensive Care Med 1999; Wallis RS, AIDS 2004)



A recordar

- **El TNF interviene en todas las etapas de la inmunidad antiTB**
- **Los anti-TNF aumentan la incidencia de TB**
- **El riesgo inherente de los anti-TNF α ha podido cuantificarse y el tratamiento preventivo es eficaz.**
- **La mortalidad por TB en inmunodeprimidos es del 10% y las localizaciones, habitualmente, atípicas**



A recordar

- **Las TB son 10 veces más frecuentes con infliximab (¿certolizumab?) que con etanercept, y con mayor afectación extrapulmonar y meníngea**
- **El tratamiento tiene efecto sobre la reactivación, pero no sobre la reinfección exógena.**
- **El cribado es más fiable con IGRAs que con prueba de tuberculina.**
- **Iniciar el tratamiento de la IT al menos tres semanas antes de iniciar el anti-TNF y dos meses antes, si la TB está confirmada.**



Perspectivas

- **Mejorar el despistaje de la infección y de la enfermedad activa en candidatos a anti-TNF**
- **Elaborar algoritmos de decisión diagnóstica y terapéutica.**
- **Individualizar la profilaxis en función del riesgo: otros factores inmunodepresores, país de origen, tipo de anti-TNF, etc.**
- **Recoger los datos epidemiológicos de todos los pacientes que reciben anti-TNF, para identificar los riesgos.**

