

Desarrollo de infección tuberculosa latente y efectos adversos de la isoniazida durante tratamiento con biológico por Enfermedad de Crohn

Development of latent tuberculosis and adverse effects with isoniazid during biologist therapy´s in Crohn´s Disease

Desenvolvimento de tuberculose latente durante e efeitos adversos da isoniazida o tratamento com biológicos para a Doença de Crohn

María Alejandra Arriola^{1*}, Lucía Secondo¹, Karla Avendaño¹ & Beatriz Iade¹

Resumen

Los fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) bloquean una de las citoquinas implicadas en la patogénesis de la Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII). Su uso se relaciona con aumento de tuberculosis (TB), por lo que el despistaje previo es obligatorio. En la infección tuberculosa latente (ITBL) se utiliza isoniazida como quimioprofilaxis, fármaco que no se encuentra libre de reacciones adversas. Se presenta y discute el caso de una paciente con reacción adversa en piel secundaria al uso de isoniazida.

Palabras clave

Anti factor de necrosis tumoral alfa, isoniazida; enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis.

Abstract

Anti-tumor necrosis factor alfa drugs are responsible for blocking one of the cytokines implicated on inflammatory bowel disease pathogenesis. Its use has been linked to an increase in tuberculosis cases which is why screening before starting treatment is mandatory. Latent tuberculosis is treated with isoniazid as chemoprophylaxis although its use may provoke adverse effects. A case is presented of a patient with skin adverse reaction due to the use of isoniazid.

Key Words

Anti-tumor necrosis factor alfa, isoniazid; inflammatory bowel disease, tuberculosis.

1. Universidad de la República, Hospital de Clínicas, Clínica de Gastroenterología, Prof. Dr. Henry Cohen. Montevideo, Uruguay.

* Contacto: María Alejandra Arriola Spátola. E-mail: arriolale1988@hotmail.com

Resumo

Os medicamentos anti factor de necrose tumoral alfa (TNF-a) bloqueiam uma das citocinas envolvidas na patogénese da doença inflamatória intestinal (DII). A sua utilização está associada com um aumento da tuberculose (TB), de modo que a despistagem anterior dessa doença é necessária. Na TB latente, frequentemente se utiliza a isoniazida como quimioprofilaxia, uma droga que não está livre de reacções adversas. Apresentamos e discutimos o caso de uma paciente com reacção adversa na pele secundária ao uso da isoniazida.

Palavras-chave

Anti factor de necrose tumoral alfa, isoniazida; doença inflamatória intestinal, tuberculose.

Introducción

En la patogenia de la EII se han identificado diferentes mecanismos inmunológicos implicados en su desarrollo. El TNF-a es una de las citocinas principales en la patogénesis de la EII, y agentes que bloquean selectivamente el TNF-a han demostrado ser eficaces⁽¹⁾, pero asocian un incremento de desarrollo de TB.

El *Micobacterium Tuberculosis* se transmite habitualmente por vía aerógena, alcanzando los alveolos donde desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas conocidas como primo infección tuberculosa. Los linfocitos activadores de los macrófagos, las células epiteloides y las gigantes se sitúan concéntricamente para rodear e intentar destruir a los bacilos dando lugar al característico granuloma tuberculoso. Las micobacterias persisten latentes, capaces de resistir ocultas en el interior de algunas células o en pequeños focos caseosos y frente a alteraciones de la inmunidad, se altera este equilibrio⁽²⁾.

Los fármacos anti TNF-a interfieren con la respuesta innata y adaptativa que es esencial para contener la infección en los granulomas, observándose un aumento de desarrollo de TB activa. Con el tratamiento de la ITBL el número de personas que desarrollan TB activa ha disminuido significativamente. Por lo tanto, la detección de ITBL antes de la iniciación de los anti TNF-a es obligatoria y el tratamiento de la misma es parte integral del control de la TB⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

La ITBL se define por la presencia de prueba

de tuberculina o ensayo de liberación de interferón gamma -IGRAs- (QuantiFERON TB) positivos en un paciente asintomático con radiografía de tórax (RxTx) normal⁽⁶⁾.

En estos casos la isoniazida es el tratamiento de elección para prevenir la progresión de la infección, aun cuando la misma puede asociar reacciones adversas, siendo la más frecuente la hepatotoxicidad, menos frecuentemente se observan lesiones de piel⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

Se discute el caso de una paciente con diagnóstico de Enfermedad de Crohn, que durante tratamiento con Infliximab (IFX) presenta ITBL, presentando reacción adversa a isoniazida.

Caso clínico

Paciente de 21 años, sexo femenino, mal medio socioeconómico. Fumadora esporádica hasta los 18 años, sin noción de contacto con TB. Inicia a los 16 años con vómitos reiterados, acompañado de gran repercusión general, diagnosticándose enfermedad de Crohn con compromiso gastroduodenal que implicaba dificultad en la alimentación. En la evolución agrega compromiso ileal, colónico y perianal. Se inicia corticoides presentando corticodependencia y en diciembre 2014 se inicia infliximab (IFX) concomitantemente con azatioprina (AZA). Se realiza dosis de inducción de IFX a dosis de 5mg/kg y luego cada 8 semanas, previo a la realización de RxTx normal y QuantiFERON-TB negativo. Buena respuesta inicial pero luego de cuarta dosis de manteni-

miento reinstala vómitos, descenso de peso, anemia y aumento de proteína C reactiva, por lo que se disminuye el intervalo de infusión de IFX a 4 semanas. En diciembre 2015 presentando niveles de IFX en rango (7,6 ug/ml) reinstala síntomas.

En marzo 2016 se constata QuantiFERON-TB positivo. La paciente niega haber estado expuesta a factores de riesgo para TB. No presenta síntomas respiratorios, sin fiebre y con RxTx normal. Se plantea ITBL y bajo seguimiento con neumólogo se inicia quimioprofilaxis con isoniazida a 300 mg/día en junio 2016. Dada la escasa respuesta al tratamiento y la complicación con ITBL, se suspende IFX y AZA. Al mes del tratamiento con isoniazida se inicia metrotexate (MTX) a dosis de 25mg vía oral semanal más ácido fólico.

A los 4 meses consulta por lesiones eritematosas sobreelevadas de 2-3cm de diámetro, periorbitarias, acompañado de edema y erupción cutánea facial, con posterior descamación, acompañado de adenomegalias retroauriculares (Figura 1).

Se realiza radiografía de senos faciales y tomografía de tórax normales, tomografía de abdomen y pelvis sin cambios, hemograma y hepatograma normales, serología para toxoplasmosis, Chagas, virus de Epstein Bar, citomegalovirus y hepatitis A, B y C negativas.

Se plantea reacción adversa cutánea secundaria a MTX, suspendiéndose la misma. Concomitantemente la paciente abandona por cuenta propia la isoniazida. A los 10 días presenta regresión total de las lesiones de piel y adenopatías. Al mes se reinstala isoniazida en monoterapia, presentando nuevamente a los 4 meses la misma reacción (Figura 2), por lo que se suspende, habiendo cumplido 8 meses de isoniazida.

Actualmente, a los 5 meses de suspendido la isoniazida paciente no ha reinstalado lesiones cutáneas.

Discusión

Con el advenimiento de la terapia anti TNF-a se ha observado un aumento del desarrollo de TB con distintas formas clínicas de presentación. El



Figura 1. Lesiones eritematosas sobreelevadas, periorbitarias, acompañado de edema, erupción y descamación cutánea facial, luego de la exposición a isoniazida.



Figura 2. Lesiones de piel secundarias a la reexposición a isoniazida

IFX es el agente anti TNF-a que se asocia con mayor riesgo de TB activa, debido probablemente a que produce un bloqueo completo del TNF. Se encontró para el IFX una tasa de incidencia media de TB activa de 284.5 por 100.000 personas año y para el adalimumab 203 por 100.000 personas año. En estos pacientes son más frecuentes las formas extrapulmonares (hasta en el 65% vs 17.5% en la población general), viéndose formas diseminadas hasta en el 25% de los pacientes⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

El riesgo de TB activa depende, además, de otros factores de riesgo individuales y epidemiológicos como son: edad (adultos mayores), malnutrición, ser procedente de un país con incidencia media-alta como lo es nuestro país con 25,2 casos por 100.000 habitantes en el año 2014⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

La identificación y tratamiento de la ITBL puede reducir sustancialmente el riesgo de desarrollar una enfermedad activa. Sin embargo, no hay un estudio patrón oro para el diagnóstico de la ITBL. Dos test están disponibles para la identificación de la misma: prueba de tuberculina intradérmica (PPD) con booster o QuantiFERON-TB. La evidencia sugiere que ambos test son aceptables pero tienen sus limitaciones⁽¹²⁾.

Si bien se conoce que hay dificultad en la interpretación de los resultados de estos test, la detección de ITBL antes de iniciar los fármacos anti TNF-a es obligatoria por el riesgo de TB activa que conlleva y una vez iniciado dicho tratamiento, en aquellos que fueron negativos para los test de detección de TB, se recomienda repetir PPD o QuantiFERON-TB anual⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽¹³⁾.

El tamizaje se realiza con una historia clínica completa dirigida a valorar signos y síntomas de TB actual y/o riesgo de presentar contacto con pacientes infectados con TB, RxTx, prueba de tuberculina intradérmica (PPD) con booster o QuantiFERON-TB. El PPD se considera positivo a una reacción igual o mayor a 5 mm en estos pacientes. Si es menor a 5 mm no descarta ITBL

dado que la propia enfermedad puede determinar anergia y además de posibles resultados falsos negativos por anergia relacionada con tratamiento con esteroides e inmunosupresores (hasta 83%). Cuando es negativa se debe realizar el booster, que es otra prueba de tuberculina a la semana o dos semanas, o preferentemente realizar QuantiFERON-TB. El mismo mide la liberación de interferón gamma luego de la exposición al antígeno de TB. Es más específico que la prueba de tuberculina⁽¹³⁾.

Planteamos que nuestra paciente adquirió la infección durante el tratamiento con IFX, dado que previo al inicio del mismo las pruebas para detección de TB dieron negativas y si se iniciara el anti TNF-a cursando una ITBL, la enfermedad activa se produce en los 2- 5 meses de iniciado el tratamiento⁽¹⁴⁾. Nuestra paciente positiviza el QuantiFERON-TB luego de 15 meses de tratamiento sin síntomas de infección de TB, con RxTx normal y sin evidencia de infección extrapulmonar. Si bien no se puede confirmar que exista una ITBL, frente al riesgo en una paciente inmunodeprimida y evolucionar a TB activa bajo tratamiento con anti TNF-a, se decide tomar el nuevo valor del test de QuantiFERON-TB como conversión y realizar tratamiento preventivo.

Cuando se detecta ITBL se debe iniciar quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg día durante 6 a 9 meses o rifampicina por 4 meses⁽⁴⁾⁽¹³⁾. Los pacientes con ITBL deben comenzar el tratamiento con isoniazida 1 mes antes del inicio de la primera aplicación del anti TNF-a. En los pacientes que ya están recibiendo terapia inmunomoduladora, si desarrollan ITBL como fue el caso de nuestra paciente se aconseja suspensión de la terapia biológica por un mes e inicio de isoniazida. En caso de presentarse una TB activa, el anti TNF-a debe suspenderse⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾.

Los efectos adversos más frecuentes de la isoniazida son hepatitis y la neuritis periférica, pero hay que tener presente, si bien la incidencia es baja <0,001%, las reacciones adversas cutáneas⁽⁷⁾

(8).

Nuestra paciente presentó una reacción adversa de piel localizada a nivel facial con lesiones eritematosas, sobreelevadas, periorbitarias, acompañado de edema y erupción cutánea facial, con posterior descamación. La secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la reacción adversa, la exclusión de causas alternativas, la buena evolución tras la retirada, y principalmente la reaparición de la reacción frente a la reexposición establecen la relación causal entre la isoniazida y las lesiones cutáneas. La reexposición se realizó con el planteo de que la reacción adversa era secundario a MTX⁽¹⁵⁾.

Se podría no haber re-expuesto a la paciente y haber utilizado en su lugar a la rifampicina como tratamiento antituberculoso de haberse relacionado las lesiones de piel a la isoniazida⁽⁴⁾⁽¹³⁾.

Una de las complicaciones del tratamiento con anti TNF- α es el desarrollo de TB. La identificación y tratamiento de la ITBL puede reducir sustancialmente el riesgo de desarrollar una enfermedad activa. Sin embargo, no hay un estudio patrón oro para el diagnóstico de la ITBL ni algoritmos nacionales a seguir en estos pacientes. El diagnóstico de ITBL obliga el tratamiento de esta infección con otras drogas que no están libres de efectos adversos.

Crear pautas nacionales para detección de TB en estos pacientes y el diagnóstico precoz de los efectos adversos durante el tratamiento preventivo, con el retiro de la droga sospechosa, evitando la re-exposición con la utilización de otra opción terapéutica como lo es la rifampicina es fundamental para un manejo adecuado.

Referencias

1. Hinojosa J. Anticuerpos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23(5):250-7
2. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Offarm*. 2002; 21 (8):102-10
3. López-San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA. Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(2):81-4. doi: 10.1157/13083915
4. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(6):443-68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
5. Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2008; 12 (12):1352–1364.
6. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, et al. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Arch Bronconeumol*. 2016;52 (1):36-45. doi: 10.1016/j.arbres.2015.04.016
7. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. *JAMA* 1976; 235 (9):918-922.
8. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. *Med J Malaysia*. 2007; 62 (2):143-6.
9. Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol*. 2014; 25(2):08-26
10. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47-55. doi: 10.3899/jrheum.140102.
11. Comisión honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes. Programa nacional de control de la tuberculosis:

- Informe año 2014 [Internet]. Montevideo: CHLA-EP; 2014 [acceso 2017 May 28]. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/estadisticas/2014-cifras-definitivas.pdf>.
12. Pai M, Denkinge CM, Kik SV, Rangaka M, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20.
 13. Moscandrew M, Mahadevan U, Kane S. General health maintenance in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1399-409. doi: 10.1002/ibd.20944.
 14. Voulgari PV, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Temekonidis TI, Drosos AA. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study. *Am J Med.* 2005; 118(5):515-20.
 15. García de Villalta MJ., Ruiz-Genao D, Álvarez-Ruiz S, Aragüés M, Fraga J, Fernández-Herrera J, et al. Toxicodermia por metotrexato con marcada dismaduración epidérmica. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95 (9):567-70