

Tuberculosis en inmunodeprimidos no VIH: Biológicos y otros inmunosupresores

Dra. Graciela Pérez Sartori
Mayo 2015



Caso clínico 1

- Sexo femenino, 69 años. Montevideo
- AP:
 - ✓ Artritis reumatoidea (AR)
 - ✓ Leflunomida 10mg/d sin lograr remisión, requirió bolos de Metilprednisolona en varias oportunidades
 - ✓ Ingresa por dolor en coxofemoral der y MID hasta mitad del muslo de 1 ½ meses, con componente nocturno, episodios febriles aislados.



Planteo diagnóstico

- Artritis infecciosa-osteomielitis
- Etiología inespecífica o específica TB



- ✓ Rx pelvis desmineralización difusa
- ✓ RMN: Imágenes patológicas CF bilateral a predominio der; aumento de intensidad de señal en acetábulos y epífisis femorales, participación de musculatura periarticular a derecha. Planteo proceso de naturaleza infecciosa.
- ✓ Quantiferón : Respuesta inmunológica celular Negativa. Infección por M. tuberculosis improbable.

¿Diagnóstico?



- ✓ punción cabeza de fémur con trocar.
- ✓ Cultivo (-) para MO inespecíficos
- ✓ Directo para M. tuberculosis (+) Cultivo (+)



- ✓ RMN: Imágenes patológicas CF bilateral a predominio der; aumento de intensidad de señal en acetábulos y epífisis femorales, participación de musculatura periartricular.

Inmunodepresión: AR, Leflunomida, metilprednisolona
TB extrapulmonar osteoarticular

Prueba inmunológica celular negativa. Infección por M. tuberculosis improbable.

- ✓ punción cabeza de fémur con trocar.
- ✓ Cultivo (-) para gérmenes inespecíficos
- ✓ Directo para M. tuberculosis (+) Cultivo (+)



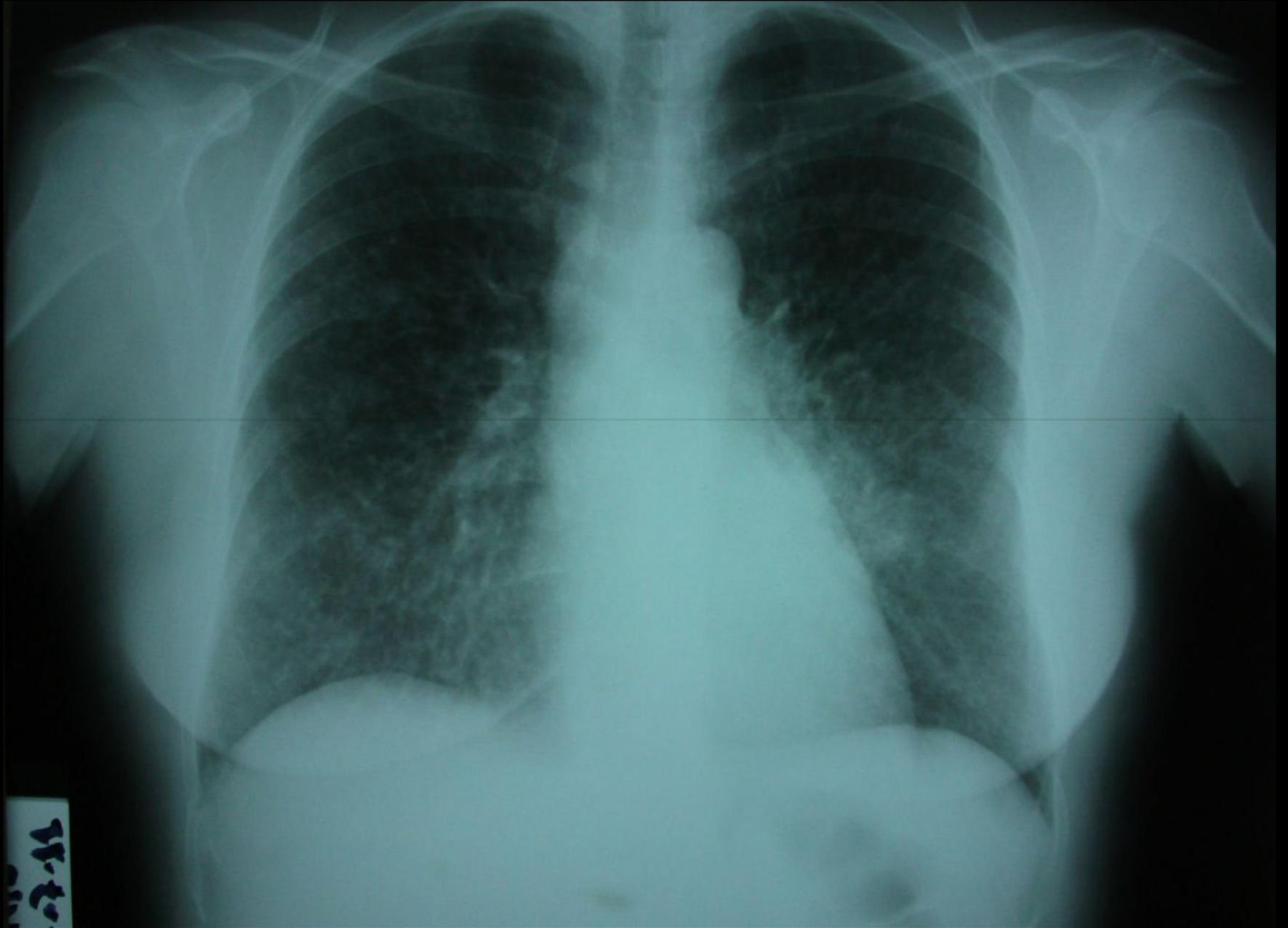
Caso clínico 2

- Paciente sexo femenino 55 años
- Ocupación : administrativa centro salud
- AP: Artritis Reumatoidea Inicia MTX 15mg sem con aumento progresivo, máximo 25mg i/m.
- Asociando hidroxicloroquina. Luego 5 meses asociación y actividad elevada se plantea antiTNF-Adalimumab
- Previo al inicio: valoración con PPD- 0 mm- Booster (-)
- RxTx S/P



- A los 8 meses del inicio fiebre hasta 39° con sudoración nocturna, polipnea
- PPD 14mm 0 - 14 VIRAJE
- RX TORAX – imagen intersticial bilateral con micronódulos difusos





11-2-11

S IMA 8
SEQ 9
SP -69.0

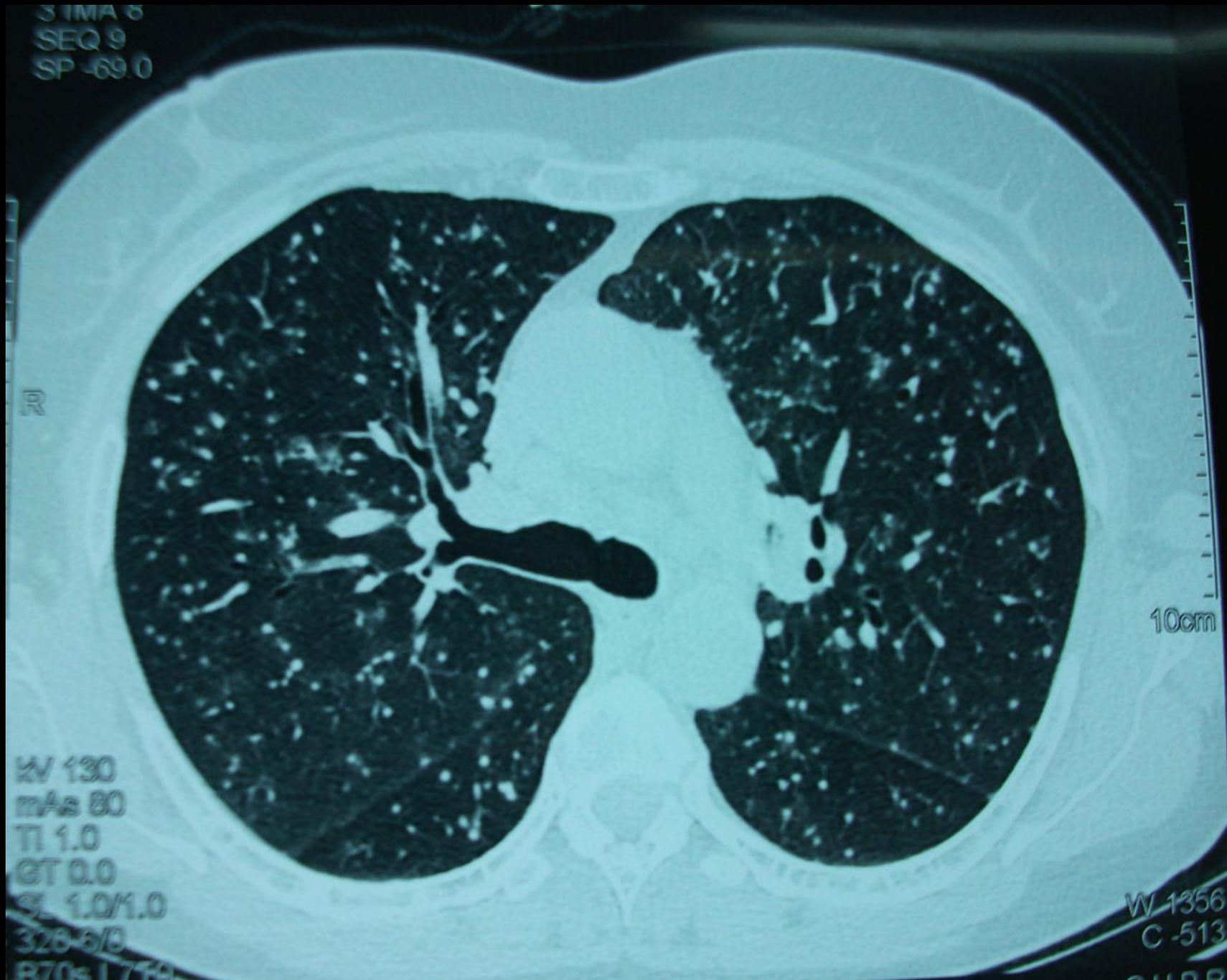
R

10cm

W 130
mAs 80
TI 1.0
GT 0.0
SL 1.0/1.0
326-6/B
R70s 1719

W 1356
C -513

0188



- FBC con LBA: directo negativo. Cultivo (+) TB

Inmunosupresión: AR, Anti TNF
Valoración de TB latente previa al inicio biológicos negativa.
No Quimioprofilaxis
TB miliar



Indice

- FR: biológicos , FAME, corticoides , individuales, epidemiológicos
- Espectro clínico de TB activa
- Prevención: Tamizaje de TB latente.
- Manejo de inmunosupresión durante TB activa
- Conclusiones



Indice

- FR: biológicos , FAME, corticoides , individuales, epidemiológicos



Riesgos de tuberculosis activa

- Riesgos de fármacos biológicos anti TNF y otros biológicos
- Riesgos corticoides
- Riesgos Fármacos modificadores de la evolución (FAME)
- Riesgos individuales



Anti TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab y Certolizumab)

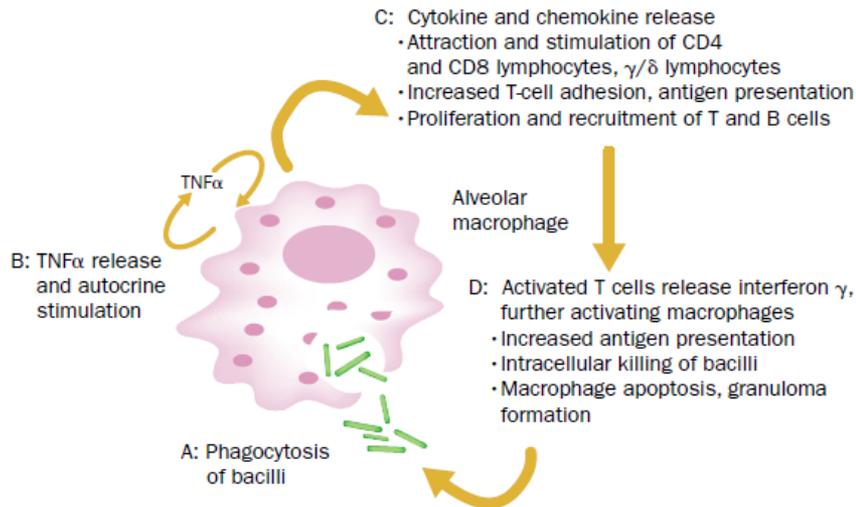
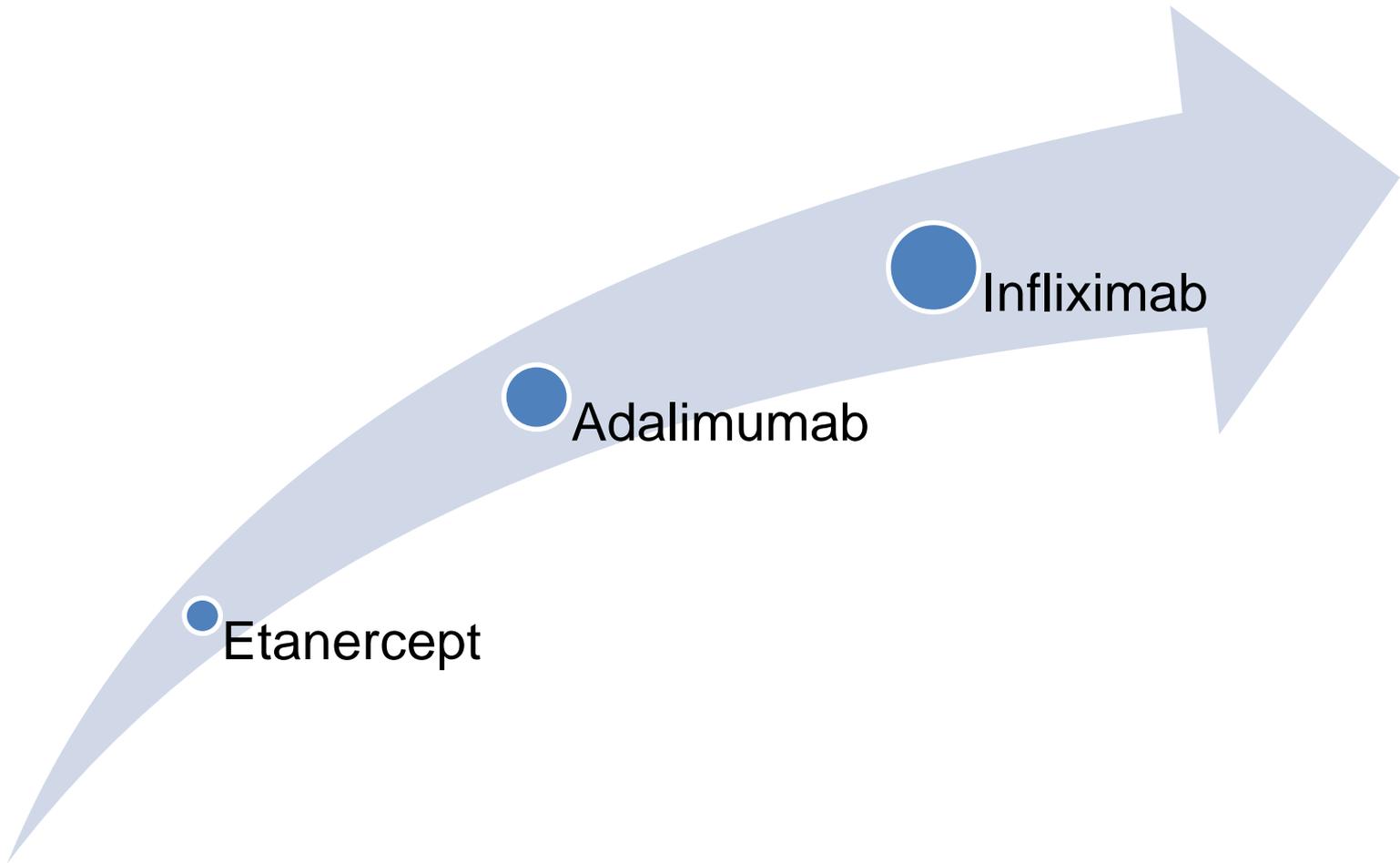


Figure 1. Schematic representation of the central role of TNF α in the cellular immune response to M tuberculosis infection.

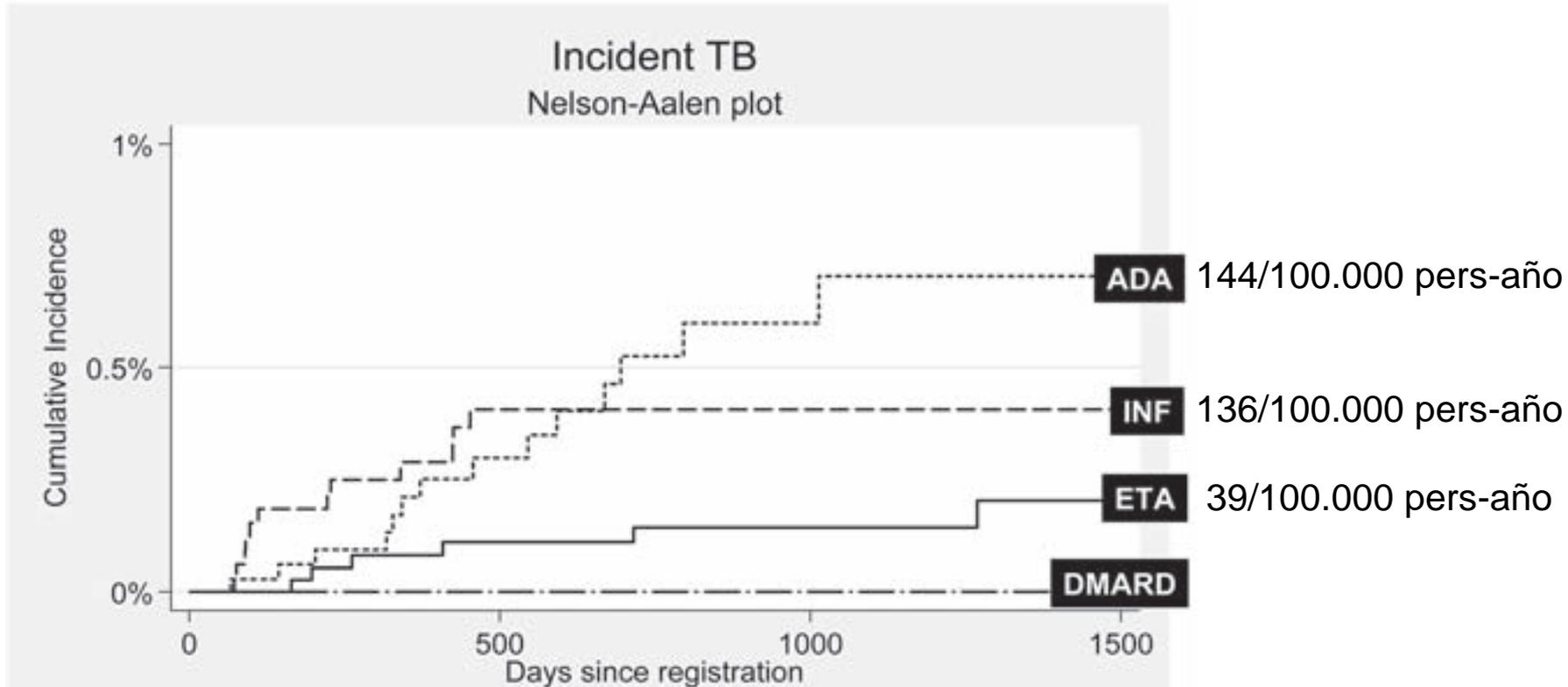
- TNF es citoquina que interviene en la respuesta inmunológica normal a las infecciones
- Aumenta la habilidad de macrófagos de fagocitar micobacterias y mantiene el granuloma
- Anti TNF interfieren en respuesta inmunológica

Riesgo de Tuberculosis activa



Riesgo de Tuberculosis

Registro de Biológicos Sociedad Británica de Reumatología



Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247



Inc España por País - 2009

Población General:
21 casos / 100.000 personas año

Anti-TNF :
1893 casos / 100.000 personas año (2001)
Anti-TNF (c/ guías oficiales)
172 casos / 100.000 personas año

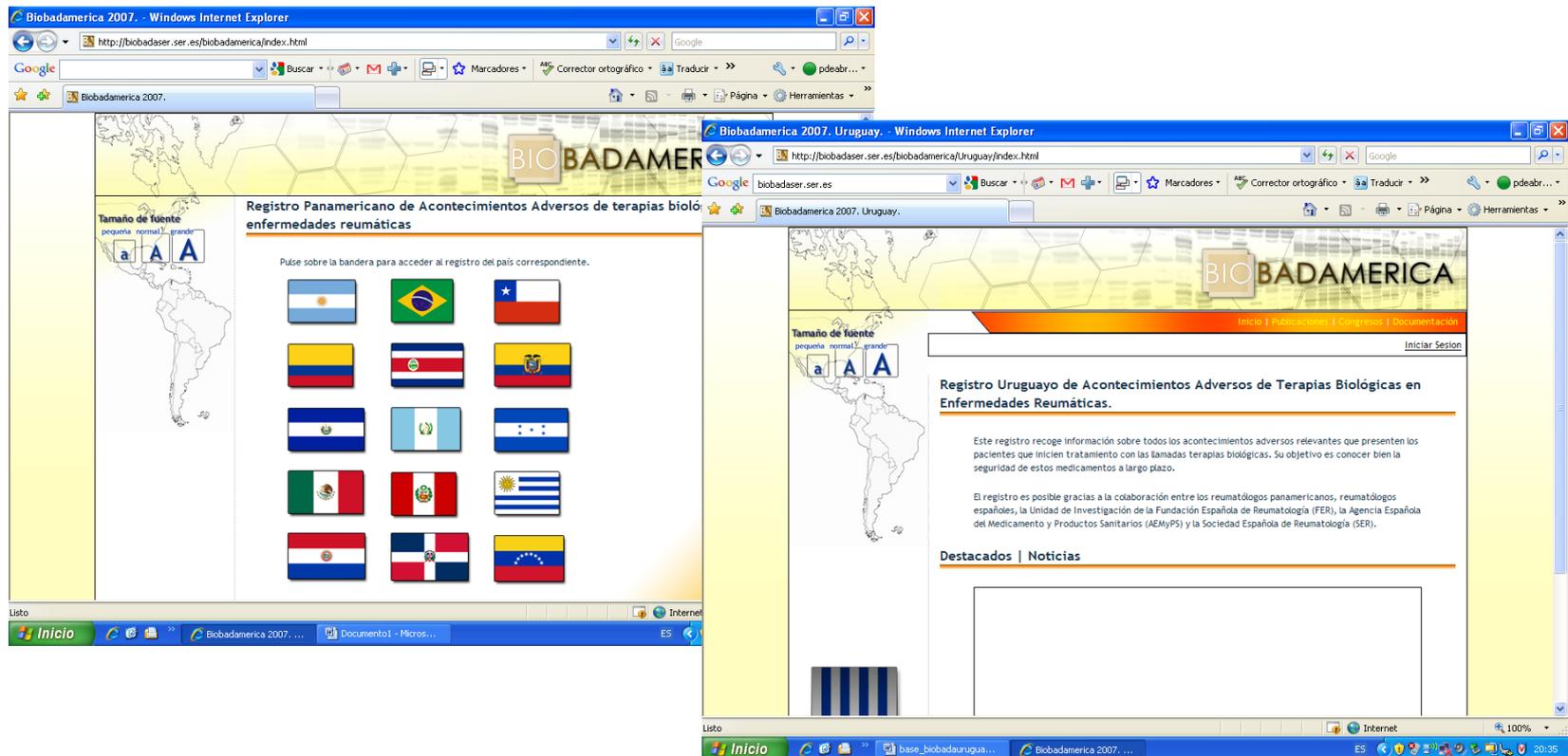
Francia
Población General:
9.5 casos / 100.000 personas año
Anti-TNF:
116.7 casos / 100.000 personas año

Uruguay
Población General:
20 casos / 100.000 personas año
Anti-TNF :
682 casos / 100.000 personas año

Estimated new TB cases (all forms) per 100 000 population



Registro de eventos adversos con terapias biológicas



BIOBADA BRASIL 6/2014

Variable	N
Pacientes	2464
Tratamientos	3184 (2620 con biológicos)
EA Infecciones	1129
Neumonía	99 (8,78%)
Tuberculosis	19 (1,24%)

<https://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/index.html>



BIOBADA BRASIL 6/2014

Variable	N
Presentación clínica	11/19 TB pulmonar 3/19 ganglionar 2/19 diseminadas 3/19 no aclara
Tratamiento	7 Adalimumab 8 Infliximab 2 Etanercept 2 Inliximab + otro biológico 1 Metotrexate
Pesquisa TB latente	14 (-) 3 (+) con quimioprofilaxis 1 (+) sin quimioprofilaxis 1 no realizada



¿Qué es BIOBADAURUGUAY?

- Registro uruguayo de acontecimientos adversos con Terapias Biológicas, promovido por la Sociedad Uruguaya de reumatología (SUR)
- Estudio observacional, prospectivo de duración indeterminada que verifica la eficacia y seguridad de las Terapias Biológicas
- Incluye pacientes con Biológicos y pacientes con tratamiento convencional como cohorte control
- Participa dentro del marco acción generado por la Liga Panamericana de Reumatología (PANLAR) junto con otros países Iberoamericanos. Cuenta con el apoyo de la Sociedad Española de Reumatología (SER) en el marco de BIOBADASER

<http://biobadaser.ser.es/biobadamerica>



BIOBADA Uruguay

- Corte para el análisis de los datos el 14 de Agosto 2014

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	
N° Pacientes	229
N° Tratamientos	269
N° tratamientos con Biológicos	199
Mujeres (%)	172 (75,11%)
Edad media al inicio (DE)	49 (\pm16,62)
Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento	11 (\pm8,58)
Proporción niños menores de 16 años (N° niños)	7,86% (18)



Acontecimientos Adversos: 68	Número	porcentaje
Infecciones	31	45,58%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	8	11,76%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4	5,88%
Trastornos generales y en el lugar de inyección	5	7,35%
Trastornos del sistema nervioso	3	4,41%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos	2	2,94%
Trastornos del Sistema inmunológico	2	2,94%
Trastornos cardiacos	3	4,41%
Trastornos del oído y laberinto	1	1,47%
Trastornos vasculares	1	1,47%
Traumas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3	4,41%
Trastornos músculo esqueléticos y tejido conectivo	1	1,47%
Trastornos renales y urinarios	1	1,47%
Neoplasias benignas, malignas y no especificas	2	2,94%
Trastornos oculares	1	1,47%



INFECCIONES	Agente	Grave	Suspensión	Recuperado
6 Neumonías	4 ETN/1 ADM/ 1RTX	4 Si/1 Si 1No	2 No/4 Si	5 Si / 1 Secuelas
Cistitis	4 ADM/1 RTX	No	3 No/1 Si	SI
Cistitis por <i>Escherichia coli</i>	2 ADM	No	No	Si
Celulitis Cara / Herpes Zoster	2 ADM	1 No/1 Si	Si	Si
Infección del tracto respiratorio	2 ADM	No	No	SI
Herpes simple	2 ADM	No	No	SI
Erisipeloide / Erisipela	2 Control	No	No	Si
Celulitis estafilocócica	1 ADM	No	Si	SI
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	1 ADM	No	SI	Si
Histoplasmosis cutánea	1 ADM	Si	Si	Si
Neumonía <i>Haemophilus influenza</i>	1 ADM	Si	Si	Si
Forúnculo	1 ADM	No	No	Si
Sinusitis bacteriana	1 ADM	No	Si	SI
Tuberculosis Pulmonar	1 ADM	Si	Si	Si
Infección estafilocócica piel	1 ETN	No	Si	Si
Hepatitis con Mononucleosis	1 ETN	No	No	Si
Absceso peritoneal	1 ETN	Si	SI	SI
Herpes Zoster	1 ETN	No	No	Si

BIOBADA Uruguay

- El Biológico registrado con mayor frecuencia como primera opción fue el ADM (68,12%) y como posteriores opciones el ETN (45,15%)
- La ineficacia (42,62% del total de suspensiones) fue la causa más frecuente de suspensión del tratamiento
- El Acontecimiento Adverso más frecuente fue la infección (45,58% del total de AA). La infección del tracto respiratorio la más frecuente seguida de la infección de la vía urinaria



Riesgo de TB activa con FAME y corticoides

- 24.282 pacientes con AR SIN biológicos (FAME, corticoides, AINE)
- 50 casos de TB
- 45,8/100.000 pac año vs 4,2/100.000 población general

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 61, No. 3, March 15, 2009, pp 300–304
DOI 10.1002/art.24476
© 2009, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Rheumatoid Arthritis, Its Treatments, and the Risk of Tuberculosis in Quebec, Canada

PAUL BRASSARD, ANNE-MARIE LOWE, SASHA BERNATSKY, ABBAS KEZOUH, AND SAMY SUISSA

Objective. To determine the risk of tuberculosis (TB) among a cohort of patients with rheumatoid arthritis (RA) in Quebec and assess whether this risk is associated with exposure to nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Methods. We studied a cohort of patients with RA identified from the Quebec provincial physician billing and hospitalization databases for 1980–2003. TB incidence rates were determined for the period 1992–2003 and compared with the general population, standardized for age and sex using the standardized incidence ratio (SIR). Conditional logistic regression was used in a nested case–control analysis to estimate the rate ratio (RR) of TB related to nonbiologic DMARD exposure during the year before the index date.

Results. Of the 24,282 patients with RA in the cohort, 50 cases of TB were identified. The standardized incidence rate was 45.8 cases per 100,000 person-years compared with 4.2 cases per 100,000 person-years in the general population of Quebec (SIR 10.9, 95% confidence interval [95% CI] 7.9–15.0). The adjusted RR of TB was 2.4 (95% CI 1.1–5.4) with corticosteroid use and 3.0 (95% CI 1.6–5.8) with nonbiologic DMARD use.

Conclusion. The age- and sex-standardized incidence rate of TB in RA patients is 10 times that of the general population. At least some of this risk may be related to nonbiologic DMARD and corticosteroid therapies. Our data support the role of TB screening before initiation of any immunosuppressive therapy.

Tasa 10 veces mayor que población general

Screening TB previo a tratamiento FAME y corticoides



Table 2. Crude and adjusted rate ratios (RRs) of developing TB, according to nonbiologic anti-RA medication use in the previous year*

	Case patients with TB (n = 50)	Control subjects (n = 1,500)	Crude RR	Adjusted RR†	95% CI
Any DMARDs	36	696	3.2	3.0	1.6–5.8
Methotrexate	29	454	3.4	3.4	1.8–6.4
Leflunomide	3	7	17.1	11.7	2.1–65.1
Cyclosporine	3	12	7.7	3.8	0.9–16.6
Other	10	277	1.1	1.6	0.7–3.6
Corticosteroids	9	122	2.5	2.4	1.1–5.4
COX-2 inhibitors	4	85	1.5	1.4	0.5–4.4
NSAIDs	28	748	1.3	1.2	0.6–2.3

* 95% CI = 95% confidence interval; see Table 1 for additional definitions.

† Adjusted for age, sex, diabetes, other comorbid conditions, use of DMARDs, current use of corticosteroids, current use of COX-2 inhibitors, and use of NSAIDs.



Deplecionadores de linfocitos B: Rituximab

- Produce depleción de los linfocitos B a los pocos días de iniciado el tratamiento; persiste por 6 a 9 meses después
- No hay reporte de aumento de incidencia de TB
- Igualmente está recomendada la realización de screening TB latente



Factores de riesgo para TB activa

Reactivación de TB latente o progresión de infección primaria

Efecto de los Fármacos

- Anti TNF
- Corticoides
- Metotrexate
- Leflunomida

Individuales y epidemiológicos

- Prevalencia en el país
- Exposición: trabajador de salud, trabaja en hospicio, reclusión, contacto
- Rx Tx con lesiones secuelas
- Ancianos
- Malnutrición
- Patología de base (AR riesgo doble que población general)



Indice

- FR: biológicos , FAME, corticoides , individuales, epidemiológicos
- Espectro clínico de TB activa



Espectro clínico de tuberculosis en pacientes reumatológicos tratados con biológicos

- Formas extrapulmonares hasta en el 65% vs 17.5% pob. gral.
- Diseminadas hasta en el 25%.
- Formas extrapulmonares: dificultad y retardo en el diagnóstico y tratamiento
- Mayor morbimortalidad.



TB activa y anti TNF

- Dentro de los primeros tres meses (reactivación) y tardía (primoinfección) a partir de los dos años
- Tiempo de aparición varía según la droga:
 - ✓ Infliximab de 3 a 5 meses
 - ✓ Adalimumab 9 a 18 meses
 - ✓ Etanercept 12 a 14 meses



Indice

- FR: biológicos , FAME, corticoides , individuales, epidemiológicos
- Espectro clínico de TB activa
- Prevención: Tamizaje de TB latente.



Tamizaje previo a biológicos y otros

- Destinado a detectar TB latente y realizar quimioprofilaxis si (+)
- Indicado previo al inicio de cualquier tratamiento inmunosupresor
- Demostrada la eficacia en tratamiento con anti TNF



Tamizaje de tuberculosis

- Historia clínica: valorar riesgos, antecedentes de TB previa, tratamientos, quimioprofilaxis recibida
- ppD
- IGRA
- RxTx
- Estudio expectoración



PPD

- Testea respuesta inmunológica
- En uso desde hace 1 siglo
- Requiere correcta técnica intradérmica
- Requiere volver para la medición
- Falsos + con vacuna y otras micobacterias
- Especif 97% en no vacunados, 60% en vacunados ¹
- Falsos negativos en inmunodeprimidos
- No distingue inf. Latente o activa
- Actualmente escasez por problemas en producción mundial

IGRA (QFT-GIT Y T-Spot)

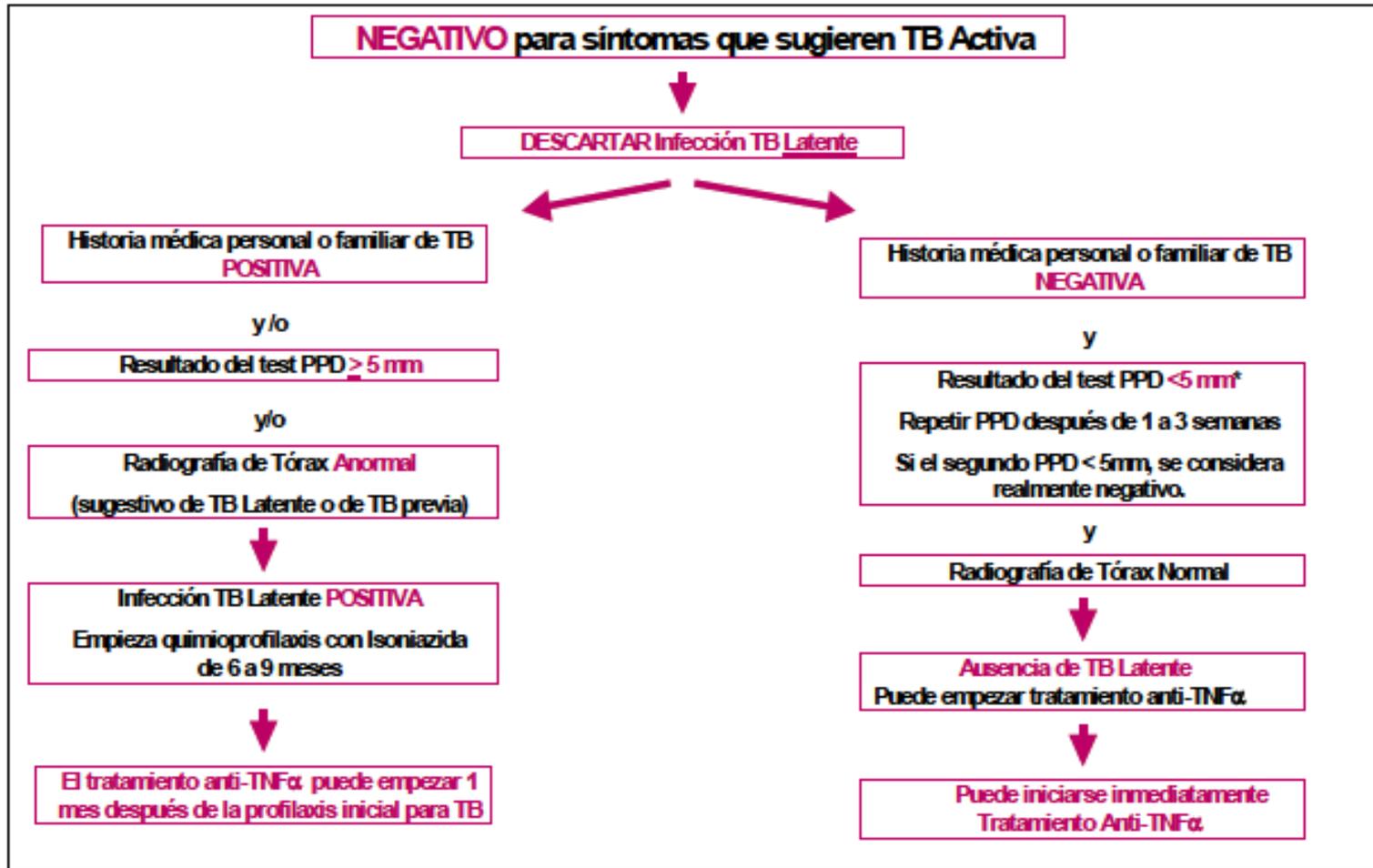
- Testea respuesta inmunológica a peptidos de M.tuberculosis no presentes en BCG u otras micobacterias
- Falsos + con M. kansasii, M. szulgai, and M. marinum
- En un paso, no requiere volver
- Sensib 80-90% (dependiendo estudio - mayor T-spot - y de inmunodepresión, menor en VIH y otras, menor en TB activa por anergia transitoria en TB activa)
- Especif 86-99% (dependiendo de prevalencia TB)
- No distingue inf. Latente o activa
- Resultado puede alterarse con problemas preanalíticos (demora en analizar, agitado de tubo)

CDC MMWR June 25, 2010 / Vol. 59 / No. RR-5 en www.cdc.gov/mmwr



Screening TBC latente Uruguay

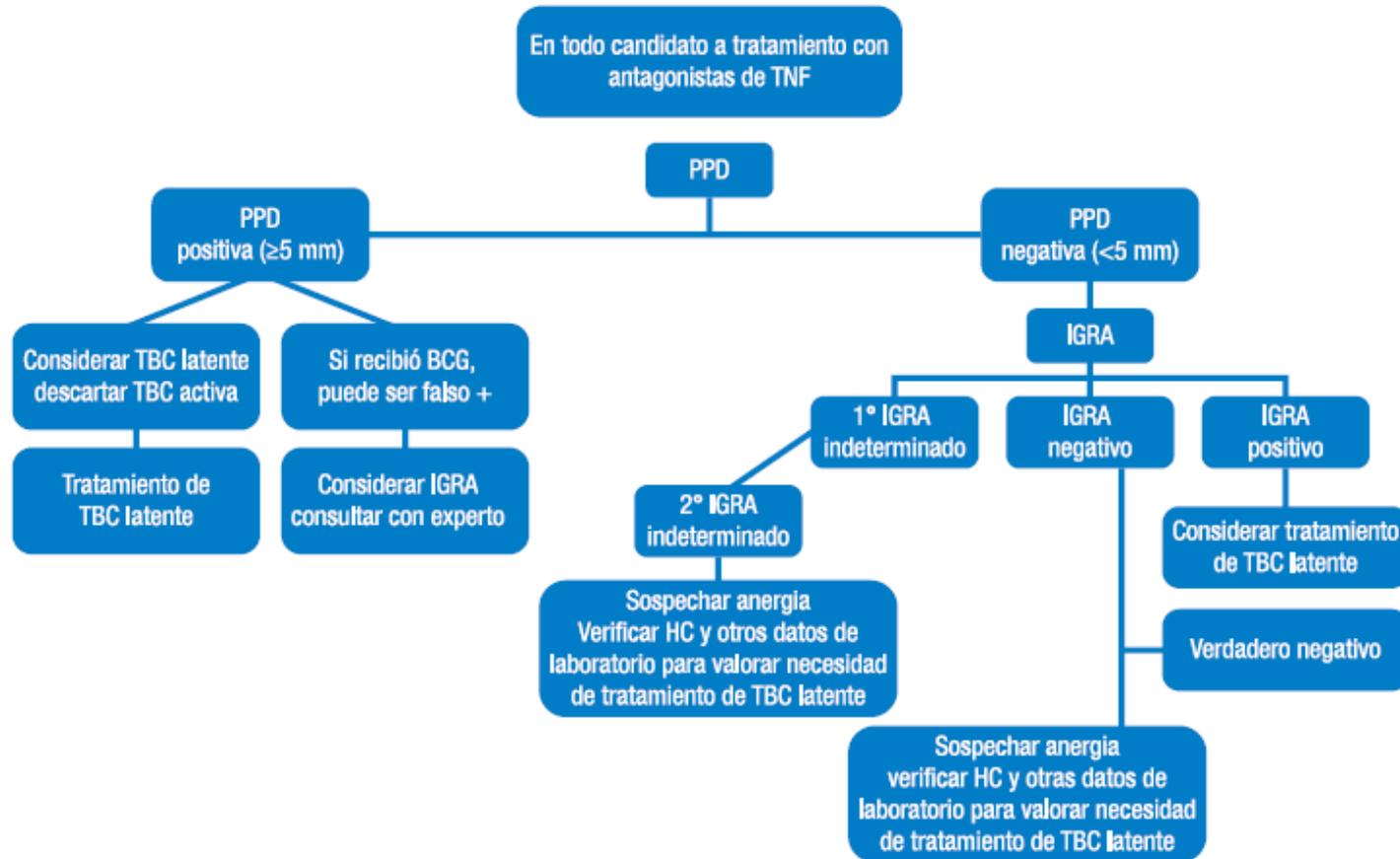
Recomendaciones propuestas para el diagnóstico de TB latente en pacientes adultos vacunados (BCG) antes del comienzo del tratamiento anti-TNF.



(*) COMISION HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES



Tamizaje propuesto SADI



Reino Unido. NICE 2011

- HIV y CD4 <200: IGRA más PPD
- HIV y CD4 200 a 500, IGRA sólo o IGRA más PPD
- Inmunocomprometidos no VIH IGRA sólo o IGRA + PPD si cualquiera de los 2 + entonces quimioprofilaxis
- Grupos de difícil adherencia: IGRA.
- Screening de contactos con PPD, si PPD positivo y BCG entonces considerar IGRA

Madhukar Pai, Dick Menzies, Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection 2014 UpToDate

www.uptodate.com

NICE. New NICE guideline updates recommendations for diagnosing latent tuberculosis. Ref: 2011/05 En: www.nice.org.uk



Guías Europeas 2011

- IGRA negativo no excluye enfermedad tuberculosa activa.
- Para TB latente IGRA puede integrar valoración global de riesgo (en contactos, inmunodeprimidos)
- En inmunocomprometidos uso simultáneo de PPD e IGRA puede ser útil para identificar TB latente. Si cualquiera de los 2 + quimioprofilaxis

Madhukar Pai, Dick Menzies, Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection 2014 UpToDate www.uptodate.com

ECDC GUIDANCE Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis 2011. www.ecdc.europa.eu



Eficacia de Tamizaje TB latente y QP

TB activa en pacientes con enf reumatológica y Anti TNF en España

↓ 32 a 2 casos

↓ tasa incidencia 523 a 112 por 100.000.

Iannone, et al: Latent TB and biologics. (J Rheumatol Suppl. 2014 May;91:41–6; doi:10.3899/jrheum.140101)



Si TB latente (+)

- Isoniazida durante 6 a 9 meses
- ó Rifampicina 4 meses

- Inicio de biológicos al 1-2 meses del inicio de QP



Re testeo de TB anual

- En pacientes con riesgo persistente
- ppD o IGRA anual
- En aquellos con TB latente al inicio no repetir test, sólo atención a síntomas de reactivación

Indice

- FR: biológicos , FAME, corticoides , individuales, epidemiológicos
- Espectro clínico de TB activa
- Prevención: Tamizaje de TB latente.
- Manejo de inmunosupresión durante TB activa



Biológicos en paciente con TB activa

- Indicada suspensión de los mismos cuando se diagnostica TB activa
- Descritos casos de SIRS con la suspensión
- Discutido momento del reinicio



Restarting Biologics and Management of Patients with Flares of Inflammatory Rheumatic Disorders or Psoriasis During Active Tuberculosis Treatment

Fabrizio Cantini, Francesca Prignano and Delia Goletti

J Rheumatol 2014;91:78-82
<http://www.jrheum.org/content/91/78>

- Pocos datos de reinicio de FAME o biológicos en TB activa
- Consenso de expertos: reiniciar luego de completar tratamiento
- Si flare durante tratamiento anti TB: AINE, bajas dosis corticoides, metotrexate. Considerar etanercept luego de dos meses de tratamiento

•

Table 1. Management of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in patients with active tuberculosis complicating the disease course.

Disease Activity	Treatment
Low (DAS28 < 3.2)	NSAID, analgesics, HCQ, SSZ Restart biologics after 6 mo therapy for active TB
Moderate (DAS28 3.3–5.0)	After 2-mo induction therapy for active TB, CS (lowest possible dose) plus MTX, CsA, AZA Restart biologics after 6 mo therapy for active TB
High (DAS28 > 5.1)	RA: after 2-mo induction therapy for active TB restart a low-risk biologic: ANK, TCZ, RTX, ABA. ETN* in intolerant or nonresponder subjects PsA: UTK [§] if severe PsA; ETN* in intolerant subjects or nonresponders ABA [§] in selected cases

*ETN-associated TB risk is 3–4 times lower than that associated with monoclonal anti-tumor necrosis factor agents. [§]UTK and ABA are not yet licensed for the treatment of PsA. NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drugs; HCQ: hydroxychloroquine; SSZ: sulfasalazine; CS: corticosteroids; MTX: methotrexate; CsA: cyclosporine; ANK: anakinra; TCZ: tocilizumab; RTX: rituximab; ABA: abatacept; ETN: etanercept; UTK: ustekinumab; RA: rheumatoid arthritis; PsA: psoriatic arthritis; TB: tuberculosis; DAS28: 28-joint Disease Activity Score; AZA: azathioprine.

Table 2. Management of ankylosing spondylitis in patients with active tuberculosis complicating the disease course.

Disease Activity	Treatment
Inactive (ASDAS < 1.3)	NSAID on demand
Moderate (ASDAS 1.4–2.0)	NSAID at full doses
High (ASDAS 2.1–3.4)	NSAID at full doses If no response, after 2-mos TB induction therapy: -Try SSZ -If no response, restart anti-TNF, preferably ETN*
Very high (ASDAS ≥ 3.5)	After 2-mo TB induction therapy: -Restart anti-TNF, preferably ETN*

*ETN-associated TB risk is 3–4 times lower than that associated with monoclonal anti-tumor necrosis factor. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drugs; ETN: etanercept; TB: tuberculosis; SSZ: sulfasalazine; TNF: tumor necrosis factor agent.

Indice

- FR: biológicos , FAME, corticoides , individuales, epidemiológicos
- Espectro clínico de TB activa
- Prevención: Tamizaje de TB latente.
- Manejo de inmunosupresión durante TB activa
- Conclusiones



Conclusiones Primer caso

- Factores de riesgo: AR, leflunomida, corticoides (NO recibía biológico aún)
- Dificultad diagnóstica: dolor articular en paciente con AR
- Dificultad diagnóstica: IGRA negativo



Conclusiones segundo caso

- Factores de riesgo: AR, biológicos, personal de salud (exposición continua)
- TB grave precoz aún habiendo recibido tamizaje
- ¿Reactivación? ¿Nueva infección? (viró el ppD)
- ¿Debiera haber recibido QP por ser personal de salud?

- ¿Puede recibir anti TNF dado el riesgo permanente?



Conclusiones

- Mayor Riesgo de TB activa en pacientes reumatológicos, FAME, corticoides y biológicos
- Formas extrapulmonares y diseminadas más frecuentes
- Dificultades en diagnóstico de TB latente y activa: tanto mantoux como IGRA pueden ser falsamente negativo
- Hacer tamizaje de TB latente precozmente aumenta el rendimiento
- Quimioprofilaxis en TB latente eficacia probada
- Riesgo continuo
- Estar alerta frente a síntomas inespecíficos
- Pensar en TB aún en pacientes que fueron estudiados para TB latente y actuación acorde





**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas | 2015**

