



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



TESIS

Factores asociados a intradermoconversión durante la terapia contra factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedades reumatológicas.

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JORGE GASPAR RAMOS ESTRADA

Asesores:
DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS

Dra. Dafhne Guadalupe Miranda Hernández

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez

México D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la división de educación médica
UMAHE HE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS
Jefe del servicio de reumatología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DR. JORGE GASPAR RAMOS ESTRADA
Médico Residente de Reumatología

Número de Registro

R-2015-3501-19

INDICE

Resumen.....	4
Antecedentes científicos.....	6
Material y métodos.....	10
Análisis estadístico.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusiones.....	17
Referencias bibliográficas.....	18
Tablas y graficas.....	21

RESUMEN

Factores asociados a intradermoconversión durante la terapia contra factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedades reumatológicas.

OBJETIVO: Identificar factores de riesgo asociados y estimar la prevalencia de intradermoconversión en pacientes con enfermedad reumatológica tratados con fármacos anti-TNF α en paciente con PPD inicial negativo, en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva de pacientes con enfermedades reumatológicas con uso de anti-TNF α , buscando factores de riesgo asociados a intradermoconversión. Las variables a analizadas fueron; enfermedades reumatológicas, tratamiento concomitante, uso de esteroides, signo de COMBE, vacuna BCG, tratamiento con anti-TNF α y duración de este, la edad y el género.

RESULTADOS: se incluyeron 105 pacientes, 47(56.6%) fueron del género femenino, 26 presentaron intradermoconversión y se compararon con 79 que no presentaron intradermoconversión. Se observó diferencia significativa en el tiempo de evolución del enfermedad (95.42 + 51.45 meses vs 140.66+104.3 meses, $p=0.036$) y el uso de Infliximab ($p=0.015$, OR 2.232[IC 95%]1.170-4.255) y es el FARME biológico que más correlaciono con intradermoconversión(34.1%). No hubo diferencia significativa con otras variables como la enfermedad reumatológica, tratamiento concomitante, uso de esteroides, signo de COMBE, vacuna BCG, otros anti-TNF α y duración de este, la edad y el género.

CONCLUSIONES: El Infliximab es el fármaco más asociado a intradermoconversión en el paciente con uso de anti-TNF α . La prevalencia de intradermoconversión es del 16.45%.

PALABRAS CLAVE: terapia anti-TNF α , terapia biológica, intradermoconversión

ABSTRACT

Factors associated with intradermoconversión during therapy against tumor necrosis factor alpha in patients with rheumatic diseases.

OBJETIVE: To identify associated risk factors and the prevalence of intradermoconversión in patients with rheumatic diseases treated with anti-TNF α drugs in patients with negative initial PPD in the outpatient service Rheumatology Specialist Hospital "Dr. Antonio Fraga Mouret "La Raza National Medical Center.

MATERIAL AND METHODS: A case-control study nested in a retrospective cohort of patients with rheumatic diseases using anti-TNF α , looking for risk factors associated with intradermoconversión was performed. The variables analyzed were; rheumatologic diseases, concomitant therapy, steroid use, COMBE, BCG, anti-TNF α therapy and duration of this, age and gender.

RESULTS: 105 patients, 47 (56.6%) were included were females, 26 had intradermoconversion and compared with 79 who did not have intradermoconversión. Significant difference was observed in the time evolution of the disease (95.42 + 51.45 months vs 140.66 + 104.3 months, $p = 0.036$) and the use of Infliximab ($p = 0.015$, OR 2.232 [95% CI] 1170-4255) and is the biological DMARDs that correlated more with intradermoconversión (34.1%). There was no significant difference with other variables such as rheumatic disease, concomitant therapy, steroid use, sign COMBE, BCG vaccine, other anti TNF and duration of this, age and gender.

CONCLUSIONS: Infliximab is the drug most associated with intradermoconversión in patients with use of anti-TNF α . It involves a significant risk factor for presenting intradermoconversión and prevalence of intradermoconversión is 16.45%.

KEYWORDS: anti-TNF α therapy, biological Therapie, intradermoconversión

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina proinflamatoria que juega un papel central en la patogénesis de la mayoría de los trastornos autoinmunes, al estimular a los macrófagos y aumentar la producción de TNF α , interleucina-1 e interleucina-6 que promueven inflamación, a su vez que se estimula a los condrocitos, osteoclastos y fibroblastos para liberar metaloproteinasas que conducen al desarrollo de erosiones en huesos y articulaciones.¹

Por lo anterior, la terapia con anticuerpos dirigidos contra el TNF α , se ha convertido en parte del algoritmo del tratamiento convencional de diversas enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide(AR), artritis psoriásica(APs) y espondilitis anquilosante(EA). Indicada en aquellos pacientes con enfermedad activa que no han presentado adecuada respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), como el metotrexate. A más de 10 años de que se autorizó su uso, se ha demostrado adecuada respuesta y seguridad en los primeros estudios controlados a corto plazo.²

Los actualmente aceptados en enfermedades reumatológicas son infliximab, adalimumab y etanercept. Pese a las ventajas en el uso de estos fármacos, existe evidencia que la inhibición de TNF α está asociado con el desarrollo de infecciones graves, principalmente tuberculosis (TB). Teniendo en cuenta que el TNF α es una citocina que también posee función fisiológica en la regulación de las respuestas inmunes, adaptativa e innata, contra patógenos como *Mycobacterium tuberculosis*, ya que posterior a que se ha desencadenado la respuesta inicial en la etapa temprana de la infección por la bacteria, tiene un papel importante en la formación y mantenimiento del granuloma.³

A consecuencia de esto en octubre del 2001 se emitió la recomendación de evaluar al paciente para tuberculosis latente (TBL) previo al inicio de infliximab, primer anti-TNF α aprobado para Artritis Reumatoide. Consecutivamente se documentaron con los demás anti-TNF α mencionados. Siguiendo estas recomendaciones preventivas, se ha documentado una disminución del riesgo reportado en los estudios clínicos.

A pesar de lo anterior, un panorama diferente se ha observado con los datos obtenidos de registros nacionales y vigilancia posterior a su comercialización. Se ha presentado un aumento en el riesgo de re-activación de TB en pacientes tratados con anti-TNF α . En un reciente estudio la incidencia estimada de TB en pacientes tratados con biológicos fue 172 casos / 100,000 pacientes año en países donde la incidencia en cohortes de pacientes con enfermedades reumáticas, que no recibían estos biológicos fue de 95 casos/100,000.⁴ Con infliximab se documentó una tasa de incidencia de 17 a 716 casos/100 000/año (media 284.5), para adalimumab 91 a 308 casos/100,000/año (media 203) y etanercept 9.3 a 233casos/100,000/año (media 85.5).

Con lo descrito anteriormente, se ha realizado una comparación del riesgo asociado para tuberculosis con estas moléculas, obteniendo que infliximab y adalimumab (anticuerpos monoclonales, el primero quimérico y el segundo humanizado dirigidos contra la citocina TNF α) cuentan con un riesgo incrementado de 3-4 veces que en aquellos que reciben etanercept (proteína de fusión que funciona como un receptor soluble bloqueador de TNF α y su interacción con los receptores de superficie de la célula).⁵

En relación al tiempo de exposición, se ha visto una correlación aproximada del 0.85 al 1.5% de los pacientes, que desarrolló TB en los primeros 12-24 meses de haber iniciado el fármaco anti-TNF α .⁶⁻⁸

Actualmente las recomendaciones por el American College of Rheumatology⁹ para iniciar la terapia anti-TNF α en pacientes con diagnóstico de AR, especifican la necesidad de identificar TBL, ya sea con la prueba cutánea del derivado proteico purificado de la tuberculina (PPD) o las pruebas de sangre para detección de TB (llamadas también determinación de liberación de interferón gamma o IGRA, por sus siglas en inglés de Interferon-gamma [IFN- γ] release assays)¹⁰, independientemente de que tenga o no factores de riesgo para esta infección. Se prefiere el IGRA (con una sensibilidad que varía desde 76 al 90%, dependiendo del tipo de IGRA utilizado, y una especificidad del 93 al 98%) sobre el PPD (sensibilidad de 77% y una especificidad de 97%) en aquellos pacientes con antecedente de administración de vacuna de BCG, debido a la alta frecuencia de

falsos positivos con este último. Además se recomienda que, quienes presentan positividad a alguna de estas pruebas se necesitará radiografía de tórax y en caso de que fuera sugestiva de TB activa, se sugiere continuar con el protocolo para diagnosticar y dar tratamiento a la TB activa o TBL.¹¹ Por otro lado, aquellos pacientes con negatividad a estas pruebas no requerirán de nueva valoración si los factores de riesgo están ausentes. Teniendo en cuenta que en el paciente inmunocomprometido, incluyendo aquellos que reciben o son candidatos a terapia anti-TNF α , la interpretación de una prueba de PPD como positiva es aquella en que la induración, medida a las 48 a 72 horas posteriores a la administración intradérmica, es ≥ 5 mm. En base a lo anterior podemos definir a un paciente con diagnóstico de TBL si están ausentes, la sintomatología y/o cambios radiográficos en tórax que sugieran TB, en caso de presentarse estos últimos, se considera enfermedad activa. Y se toma como una prueba negativa, dentro de esta misma población, aquellos que es < 5 mm.¹²

Lamentablemente a pesar de los esfuerzos para la prevención y profilaxis para reactivación de la TB con uso de anti-TNF α , continua presente un riesgo incrementado de 2 a 6 veces.¹³⁻¹⁶

Durante la administración de anti-TNF α y aun con el seguimiento de las recomendaciones se han detectado con mayor frecuencia la presencia de intradermoconversión para la prueba de PPD, en pacientes quienes inicialmente se les realizaron la prueba y los estudios de imagen, y quienes, por justificación y no haber contraindicación alguna, se les inició terapia biológica.

PPD se ha usado para identificar infección por TB en población general y poblaciones con alto riesgo. Se ha documentado que pacientes con AR, la frecuencia de positividad de la prueba es más baja que en la población normal. La anergia de tipo hipersensibilidad retardada en estas pruebas secundarias a la actividad de la enfermedad o agentes inmunosupresores podrían estar relacionados. Estos falsos negativos pueden poner en riesgo al paciente, incluso en otras enfermedades inflamatorias. Los pacientes incluso pueden presentar infección nueva por TB, que previamente eran negativos.

En un estudio realizado en población coreana en 86 pacientes con enfermedades reumatológicas en quienes se les inició terapia anti-TNF α con un PPD inicial negativo, el 32.6% de los pacientes presentaron intradermoconversión; de estos, el 40% tratados con infliximab comparados contra un 30.3% tratados con etanercept. No se encontró correlación con el antecedente de vacuna BCG, edad o el tipo de anti-TNF. La tasa de intradermoconversión se incrementó directamente proporcional al tiempo de uso de la terapia (2-3 años, OR 2.78 p= 0.16, duración >3 años, OR 3.44, p=0.09).¹⁷

En otro estudio en población griega con 70 pacientes con enfermedades reumatológicas y uso de fármacos anti-TNF α con un PPD, T-SPOT.TB y QuantiFERON-TBGold In Tube inicialmente negativos, el 29% desarrollaron positividad posterior a 12 meses de haber iniciado la terapia anti-TNF α . Adalimumab presentó mayor porcentaje de intradermoconversión 40%, con respecto 35% y 5%, para etanercept e infliximab, respectivamente; tampoco se encontró relación con edad, género, diagnóstico, vacunación previa con BCG, factores de riesgo para TB, uso concomitante de FARME o esteroides.¹

MATERIAL Y METODO

El objetivo general de nuestro estudio fue identificar factores de riesgo asociados a intradermocoversión en pacientes con enfermedad reumatológica tratados con fármacos anti-TNF α , estimar la prevalencia de intradermoconversión en pacientes con enfermedad reumatológica tratados con fármacos anti-TNF α .

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, de pacientes con diagnóstico de enfermedades reumatológicas y tratados con terapia contra anti-TNF α a en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Se realizó una búsqueda de los registros del servicio de Reumatología de esta institución en un periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2014. Se incluyeron todos aquellos pacientes con un PPD basal previo al inicio de terapia biológica con anti TNF y con al menos una nueva determinación a los 12 meses ya con uso del tratamiento. Posteriormente, los pacientes se dividieron en 2 grupos, aquellos con y sin intradermoconversión. Se consideró intradermoconversión cuando los pacientes desarrollaron PPD positivo mayor o igual a 5mm de induración determinada dentro de las primeras 48 a 72 horas.

De los registros y expedientes de los pacientes se obtuvieron las variables a estudiar como son edad, genero, fecha de diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad, vacuna BCG, COMBE, intradermoconversión y tiempo en que se presentó, tipo de fármaco anti-TNF α , uso y tipo de FARMES, uso de esteroides, y otros factores de riesgo como diabetes y tabaquismo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se compararon mediante t-test y las variables cualitativas mediante prueba de Chi cuadrada. Se realizó un análisis de regresión logística el cual fue ajustado por sexo, edad, el uso concomitante de esteroides y la duración del tratamiento. Se determinó Razón de Momios (Odd Ratios, OR) con un IC del 95% de cada una de las variables. Todos

los valores de p informados fueron de 2 caras y aquellos <0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se hizo revisión de los registros de 158 pacientes anidados en una cohorte y se incluyeron 105 pacientes, de este total, 47(56.6%) fueron del género femenino. Los pacientes que presentaron intradermoconversión fueron 26 (27.7%) durante el periodo de uso del anti-TNF α , con mayor predominio del género femenino en ambos grupos (53% vs 60%). No hubo diferencia significativa en la edad de los grupos (43.54 \pm 8.95 años vs 45.18 \pm 13.3, p=0.560), el tiempo de uso de biológico (35.19 \pm 22.5 meses vs 36.73 \pm 25.72 meses, p=0.785) y el tiempo transcurrido desde la determinación basal (38.35 \pm 26.94 meses vs 37.34 \pm 25.7 meses, p= 0.865) (Tabla 1). La evolución de la enfermedad fue menor en aquellos con intradermoconversión, presentado una diferencia estadísticamente significativa (95.42 \pm 51.45 meses vs 140.66 \pm 104.3 meses, p=0.036).

La enfermedad reumatológica más común en los pacientes con reacción cutánea positiva es la EA (50%) y los negativos es la AR (53%). Ambos grupos en su totalidad contaban la vacuna BCG. Solo un paciente (3.8%) del total presentó radiografía anormal y pertenece a los pacientes con intradermoconversión. El combe positivo fue más común en los pacientes con reactividad cutánea en comparación con los que no, pero no fue estadísticamente relevante (16.7% vs 11.5%, p=0.521).

Los paciente con intradermoconversión mostraron una induración promedio de 14.69 \pm 8.37 mm en relación a los negativos, que no sobrepasó la unidad.

Otros factores de riesgo estudiados no tuvieron relevancia significativa (diabéticos 2 [8%] vs 5 [6.3%], p=0.771 y el antecedente de tabaquismo 3 [12%] vs 17 [21.5%], p=0.293).

Terapia concomitante

Todos los pacientes tenían algún tipo de FARME al momento de segunda determinación de PPD, de los cuales en su mayoría predomino metotrexate y sulfasalazina en ambos grupos, no hubo una diferencia estadística significativa. El

uso de prednisona fue muy similar para ambos grupos (30.8% vs 27.8%, $p=0.775$) (Tablas 2 y 3).

Terapia anti-TNF α

Infliximab fue el fármaco con mayor cantidad de pacientes en el grupo de intradermoconversión en comparación con etenercept en el grupo control (34.1% y 83.3% respectivamente). Infliximab fue el único fármaco asociado al desarrollo de intradermoconversión dentro de nuestro estudio ($p=0.015$, OR=2.2; IC 95% 1.170-4.255). (Tabla 4 y fig. 1). Se observó una prevalencia de intradermoconversión del 16.45% en pacientes con enfermedad reumatológica y uso de anti-TNF α (26 pacientes con intradermoconversión/158 pacientes con uso de anti-TNF α x 100).

Discusión

Revisando la literatura, son pocos los estudios enfocados a buscar aquellos factores de riesgo asociados a intradermoconversión en los pacientes con enfermedad reumatológica y uso de terapia biológica anti-TNF α . Nuestro estudio demuestra que una proporción significativa de pacientes se convierte al menos en una segunda determinación después de los 12 meses (24.7%). Este dato es menor si se compara con los estudios recientes de Park et al y Hatzara et al (32.6 % y 40% respectivamente).

En nuestro estudio la EA se asoció a un mayor porcentaje de intradermoconversión (50%), similar a lo encontrado en el estudio de Park et al (50%) y es comparable con lo encontrado por Hatzara et al, en pacientes con artritis reumatoide (45%). (17,18)

El tiempo de evolución de la enfermedad presentó diferencia significativa ($p=0.036$) en nuestro estudio en comparación con Hatzara et al ($p=0.375$), a pesar de que en ambos estudios el tiempo de intradermoconversión es muy similar. El tiempo transcurrido desde primera determinación de PPD hasta la más reciente no tuvo relevancia estadística en nuestro estudio, aunque es un aspecto que no se determinó en otros estudios y los demás estudios fueron prospectivos y la mayoría solo tienen las determinaciones con un rango de 12 meses y no mayores.

El tiempo promedio de exposición de anti-TNF α es mayor en otros estudios (Park et al 44% >3 años) en comparación con nuestro estudio (2.9 años). La vacunación con BCG forma parte importante de nuestro esquema de vacunación por lo que todos nuestros pacientes presentaban su aplicación, en comparación con los otros estudios 89.5% y 27% (Park et al y Hatzara et al respectivamente). (17,18)

El porcentaje de combe positivo fue muy cerca a lo reportado con Hatzara et al (16.7%, $p=0.521$ vs 20%, $p=0.213$ respectivamente), aunque algo menor en nuestro estudio tomando en cuenta que nuestro país es una zona endémica para tuberculosis.

Aunque hay varios factores de riesgo encontrados en la literatura para tuberculosis, en nuestro estudio solo tomamos en consideración la Diabetes Mellitus y el tabaquismo, sin tener correlación con el desarrollo de

intradernoconversión. Hatzara et al, lo realizó su estudio en relación a la edad mayor a 50 años y posible contacto previo, teniendo resultados muy similares al nuestro.

Ningún paciente desarrolló TB activa durante nuestro estudio.

El uso de FARME fue muy común, tanto en nuestro estudio como Park et al y Hatzara et al, el fármaco más utilizado fue metotrexate en más del 50% de los pacientes, con una p no significativa 0.451. El esteroide también fue un medicamento presente en los 3 estudios pero no mostrando asociación estadísticamente significativa. (18)

En el análisis univariado y multivariado, el uso de Infliximab ($p=0.015$, OR 2.2; [IC 95%] 1.170-4.255) se relacionó con intradernoconversión (34.1%) en comparación con lo reportado por Hatzara et al, en que Adalimumab fue el más comúnmente asociado (40%). Nuestros resultados contrastan con lo reportado por Park et al quienes no fue relevante ($p >0.10$) y Hatzara et al quienes observaron que infliximab era un factor de protección para intradernoconversión ($p=0.017$, OR 0.048 IC 95% [0.004 - 0.583]). (18)

Aunque sabemos que el PPD positivo, sobre todo arriba de 10 mm en poblaciones inmunocomprometidas y con uso de anti-TNF α puede estar relacionado a reactivación o infección *de novo* para TB, otros estudios han demostrado que los factores de riesgo para intradernoconversión son el uso concomitante de FARME y esteroides; sin embargo, nuestro estudio mostró datos muy diferentes, presentando el tiempo de evolución de la enfermedad como un dato relevante y al infliximab como un factor de riesgo significativo, en contraste con otros estudios, donde se mostró como factor protector.

Existen guías para iniciar protocolo en búsqueda de TBL o TB activa en los pacientes, previas al uso de anti-TNF α , a pesar de esto en los últimos años se le ha tomado importancia el incremento en la prevalencia de intradernoconversión, en los pacientes con este tipo de terapia; por tal motivo existen pocos estudios enfocados a indagar sobre los factores de riesgo implicados y en estos pocos hay diferencias significativas estadísticamente hablando que podrían diferir probablemente por el tipo de población y el riesgo que implica las áreas

endémicas. En nuestro estudio presentamos una prevalencia de 16.45 % y se obtuvo como factor de riesgo al uso de infliximab.

CONCLUSIONES

- Nuestro estudio mostró que el uso de infliximab se asocia al desarrollo de intradermoconversión en el paciente con enfermedad reumatológica.
- La prevalencia de intradermoconversión es del 16.45% en pacientes con uso de algún fármaco anti-TNF α en enfermedades reumatológicas.
- Los pacientes con el desarrollo de intradermoconversión requieren de vigilancia ante el eventual desarrollo de TB clínica.

Referencias

1. Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001 Feb;45(1):101-6.
2. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7: e30275.
3. Kisich KO, Higgins M, Diamond G, Heifets L. Tumor necrosis factor-alpha stimulates killing of *Mycobacterium tuberculosis* by human neutrophils. *Infect Immun* 2002 Aug;70(8):4591-9.
4. Fuchs I1, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2009 Feb;28(2):167-72.
5. 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.* 2014 May;91:47-55.
6. Chung KB, Lee EY, Im JP, Han SK, Yim JJ. Clinical characteristics and treatment responses of patients who developed tuberculosis following use of a tumor necrosis factor- α inhibitor. *Korean J Intern Med.* 2013 Mar;28(2):174-9.
7. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ, Kim SY, Jung SW, Koo JS, et al. Incidences of Serious Infections and Tuberculosis among Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *Yonsei Med J.* 2014 Mar 1;55(2):442-8.
8. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010 Sep;30(11):1459-63.
9. Singh JA¹, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and

- Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2012 May;64(5):625-39.
10. CDC [base de datos en internet] tuberculosis: <http://www.cdc.gov/tb/esp>.
 11. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1559-82.
 12. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;4 Part 2:S221-47.
 13. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun 15;57(5):756-61.
 14. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1884-94.
 15. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):522-8.
 16. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients:

- postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol*. 2012 Aug;22(4):498-508.
17. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim T, Yoo D. Positive Conversion of Tuberculin Skin Test and Performance of Interferon Release Assay to Detect Hidden Tuberculosis Infection During Anti-Tumor Necrosis Factor Agent Trial. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2158-63.
 18. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2014 May 22. pii: annrheumdis-2014-205376.
 19. Moore D AJ, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High Rates of Tuberculosis in End-Stage Renal Failure: the Impact of International Migration. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jan;8(1):77-8.
 20. Swarna Nantha Y. Influence of Diabetes Mellitus and Risk Factors in Activating Latent Tuberculosis Infection: A Case for Targeted Screening in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2012 Oct;67(5):467-72.

Tabla 1. Características demográficas

	Intradermoconversión n=26	No intradermoconversión n=79	Valor de P*
Genero, M/F	12/14	31/48	0.534
Edad (años), media+/- DE	43.54 +/- 8.95	45.18 +/- 13.3	0.56
Enfermedad reumatológica, n(%)			
Artritis reumatoide	11(42%)	42(53%)	
Espondilitis anquilosante	13(50%)	33(42%)	
Artritis Psoriasica	2(8%)	4(5%)	
Tiempo de evolución de la enfermedad(Meses), media +/- DE	95.42 +/- 51.45	140 +/- 104.3	0.036
Tiempo transcurrido desde primer PPD(meses), media+/- DE	38.35 +/- 26.94	36.73 +/- 31.0	0.865
Tiempo de uso de biológico(meses), media+/- DE	35.19 +/- 22.5	36.73 +/- 31.0	0.785
Vacunación previa con BCG, n(%)	29(100%)	79(100%)	
Combe	4(16.7%)	7(11.5%)	0.521
Radiografía de tórax sugestiva de TB	1(3.8%)	0(0%)	0.080
Induración de PPD(mm), media +/- DE	14.69 +/-8.37	0.05 +/- 0.35	0.000
Factores de riesgo para TB			
Diabetes Mellitus, n(%)	2(8.0%)	5(6.3%)	0.771
Tabaquismo	3(12%)	17(21.5%)	0.293
TBL	24(92.4%)	0(0%)	
TB activa	0(0%)	0(0%)	
Recibió quimioprofilaxis	18(69.2%)	0(0%)	

*Valor de p significativo < 0.05

Tabla 2. Terapia concomitante en los pacientes con uso de anti-TNF

Tratamiento	Con Intradermoconversión	Sin intradermoconversión	Valor de p*
FARMES	26(100%)	75(94.9%)	0.242
Metotrexate	21(80.8%)	58(73.4%)	0.451
Sulfasalazina	17(65.4%)	46(58.2%)	0.518
Antimalaricos	4(15.4%)	14(17.7%)	0.784
Leflunomida	7(26.9%)	16(20.3%)	0.476
Prednisona	8(30.8%)	22(27.8%)	0.775

*Valor de p significativo < 0.05

Tabla 3. Análisis multivariado de la terapia concomitante y factores de riesgo para tuberculosis.

	OR (IC 95%)
Combe	1.733 (0.451-6.667)
FARME	2.294 (0.024-222.940)
Metotrexate	2.240 (0.512-9.791)
Sulfasalazina	1.101 (0.380-3.188)
Antimalarico	1.006 (0.248-4.082)
Leflunomida	1.850 (0.526-6.511)
Prednisona	0.808 (0.233-2.796)
Diabetes	1.084 (0.189-6.207)
Tabaquismo	0.348 (0.087-1.395)

Tabla 4. Análisis multivariado y Odd Ratios de los diferentes tipos terapia anti-TNFa

Tipo de anti-TNFa	Con Intradermoconversión n=26	Sin intradermoconversión n=79	OR (IC 95%)	Valor de p *
Adalimumab n(%)	5(20)	20(80)	1.079(0.521- 2.235)	0.839
Etanercept n(%)	6(16.7)	30(83.3)	0.863(0.428- 1.741)	0.680
Infliximab n(%)	15(34.1)	29(65.9)	2.232(1.170- 4.255)	0.015

*Valor de p significativo < 0.05

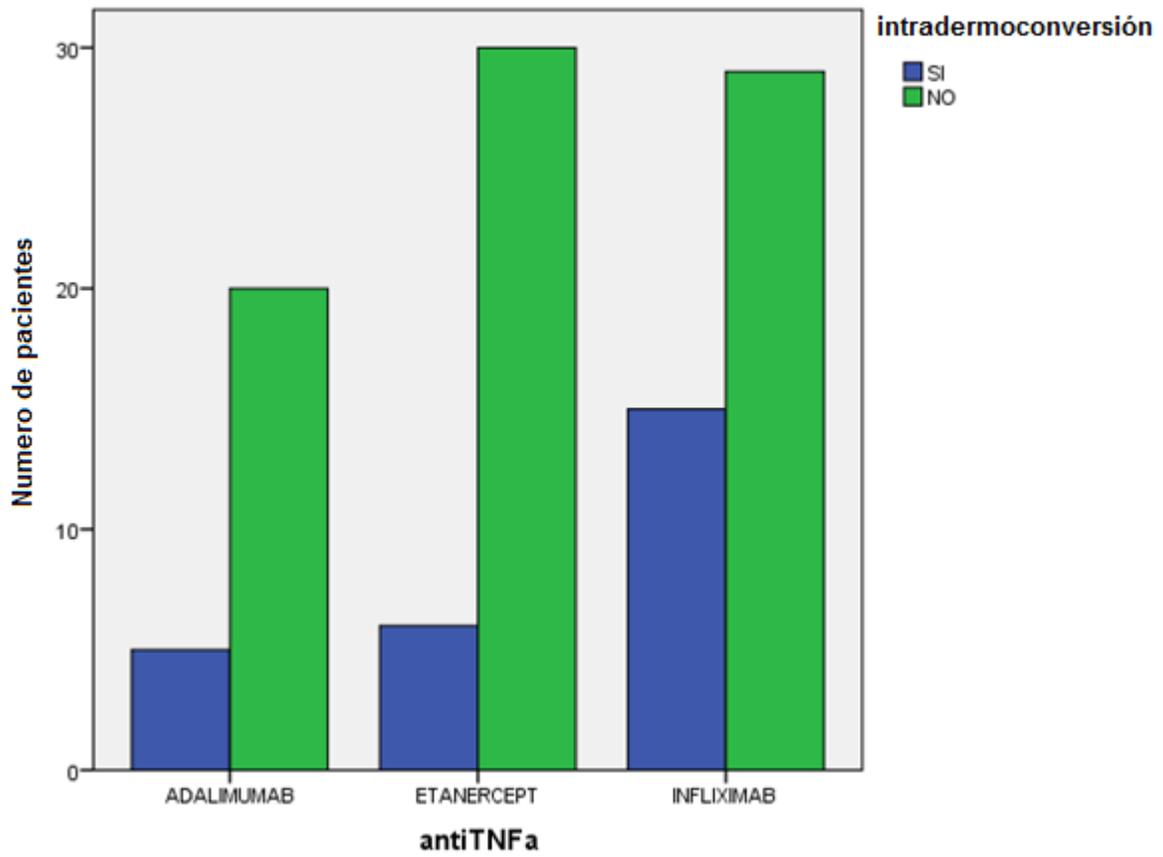


Fig. 1 Pacientes con anti TNFα que presentaron intradermoconversión.