

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI**

TÍTULO:

“FRECUENCIA DE CONVERSION DE LA PRUEBA DE PPD EN PACIENTES
CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y TERAPIA ANTI-TNF EN
PACIENTES DEL HE CMN SXXI”

TESIS QUE PRESENTA:

DR. FELIPE DAMIÁN NERI ESTRADA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

ASESORES

DRA. SURIA LOZA JALIL

MÉXICO, DF

FEBRERO 2016



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.

DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS

DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI, IMSS

DRA. SURIA LOZA JALIL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI, IMSS

AGRADECIMIENTOS.

A Dios y a mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi hermana por impulsarme durante estos 4 años, estar conmigo, y ayudarme a aprender de aciertos y momentos difíciles.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **21/07/2015**

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FRECUENCIA DE CONVERSIÓN DE LA PRUEBA DE PPD EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y TERAPIA ANTI-TNF EN PACIENTES DEL HE CMN SXXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-164

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

ÍNDICE

Resumen	6
Introducción.....	9
Marco teórico.....	10
El concepto de la Infección latente.....	10
Factor de Necrosis Tumoral en el control de la infección.....	11
Terapias Anti-TNF y tratamiento	13
Diagnóstico de la tuberculosis latente.....	14
Prueba cutánea de la tuberculina.....	16
Justificación.....	19
Planteamiento del problema.....	20
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	23
Material y métodos.....	24
Aspectos éticos.....	29
Recursos, financiamiento y factibilidad	30
Resultados.....	31
Discusión.....	34
Conclusiones.....	36
Sugerencias.....	37
Bibliografía.....	38
Anexos.....	41

RESUMEN.

Antecedentes. La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que más ha afectado a la humanidad a lo largo de la historia, y ha sido causa de enfermedad y muerte durante más de 20,000 años. Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis*. Se estima que más de 11 millones de personas en Estados Unidos tienen infección latente (4% de la población). Históricamente, la prueba más utilizada para el diagnóstico de la tuberculosis latente (TBL) es la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada al Derivado Proteico Purificado (PPD, por sus siglas en inglés) o tuberculina (TST por sus siglas en inglés). La prueba no permite diferenciar entre infección, enfermedad y sensibilización con micobacterias no tuberculosas (MNTs) debido a que el PPD es una mezcla cruda de antígenos y forman parte de la estructura antigénica de *M. tuberculosis*, *M. bovis*, BCG y diversas MNTs, no obstante en muchas regiones del mundo es el único método disponible para el diagnóstico de TBL.

Objetivo: Determinar la prevalencia de tuberculosis latente en los pacientes con enfermedad autoinmune en tratamiento con anti TNF en el HE CMN SXXI de acuerdo a resultado del PPD.

Método: Estudio observacional, descriptivo, transversal. Pacientes que se encuentren recibiendo terapia antiTNF, registrados en listas de la Unidad de Terapias Avanzadas (UTA) del HE CMN SXXI, en quienes previo al inicio de la terapia biológica se haya descartado infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que cuenten con prueba de PPD con resultado negativo

Resultados: De los 254 pacientes en tratamiento biológico capturados en la UTA, con PPD negativo previo al inicio del tratamiento, únicamente 2 (0.78%) resultaron en esta ocasión con PPD positivo, uno de ellos con diagnóstico de Psoriasis en tratamiento con infliximab (2.04% del total en tratamiento con Infliximab) y otro paciente con diagnóstico de artropatía psoriásica en tratamiento con etarnecept (0.78% de los pacientes en terapia con Etarnecept). De los pacientes con resultado positivo de PPD, ninguno de ellos con alguna otra comorbilidad además de la enfermedad autoinmune.

Conclusiones: La prevalencia de tuberculosis latente en los pacientes que se encontraban recibiendo anti-TNF fue del 0.78% en el presente estudio, realizado en un periodo de 1 año. A todo paciente candidato a terapia con biológicos debe realizarse screening para tuberculosis, con seguimiento anual.

Palabras clave: seroconversión, tuberculosis latente, PPD, antiTNF, diagnóstico, detección.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1. Datos del alumno	
Apellido paterno	Neri
Apellido materno	Estrada
Nombre(s)	Felipe Damian
Teléfono	55 3715 1294
e-mail	nesfeld@gmail.com
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Medicina Interna
Número de cuenta	512225003
2. Datos del asesor	
Apellido paterno	Loza
Apellido materno	Jalil
Nombre(s)	Suria Elizabeth
Cargo	Médico Adscrito Servicio de Infectología. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo G. Sepúlveda"
3. Datos de la tesis	
Título	"Frecuencia de la conversión de la prueba de PPD en pacientes con enfermedades autoinmunes y terapia anti-TNF en pacientes del HE CMN SXXI"
Número de páginas	40
Año	2015
Número de registro	R-2015-3601-164
REQUISITO UNIVERSITARIO	

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que más ha afectado a la humanidad a lo largo de la historia, y ha sido causa de enfermedad y muerte durante más de 20,000 años.

El agente causal es *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), el cual suele infectar a los seres humanos a través de las vías respiratorias y en los países endémicos generalmente lo hace por primera vez durante la infancia.

Es interesante que en más del 90% de los casos de quienes se infectan por primera vez, el sistema inmunológico contiene a las bacterias, y tan solo del 5 a 10% desarrollan la enfermedad progresivamente¹. Más interesante aún es el hecho de que en el 30% de los individuos infectados que no se enferman, las bacterias se albergan dentro de las células del huésped sin producirles daño, en un estado que se conoce como infección latente, la cual es clínicamente asintomática y no transmisible. Sin embargo, cuando la actividad de la respuesta inmunológica disminuye como consecuencia del envejecimiento o de la presencia de enfermedades debilitantes como el cáncer, la diabetes o el sida y en los últimos años el uso de terapia inmunosupresora, las bacterias en estado latente se reactivan y producen enfermedad activa.

II. MARCO TEÓRICO

El concepto de infección latente

El término de latencia se ha utilizado desde 1927, inicialmente propuesto por Opie y Aronson, quienes reportaron la presencia de micobacterias en poco más del 10% de las lesiones tuberculosas antiguas (nódulos o granulomas fibróticos), de los cuales pudieron recuperar microorganismos vivos después de inyectar homogenizados de estos tejidos y producir la enfermedad en cobayos, una especie muy susceptible al bacilo tuberculoso. Este mismo estudio demostró al evaluar tejido pulmonar macroscópicamente normal (obtenido de sujetos que habían muerto por causas ajenas a la TB) que casi 50% de las muestras albergaban bacilos vivos en estado latente.²

En 1938, Amberson definió el estado de latencia como “la presencia de cualquier lesión tuberculosa que no produce síntomas”. Posteriormente Parrish y colaboradores la definieron como “la entidad clínica que ocurre después de que un individuo ha estado expuesto a *M. tuberculosis*, la infección se establece y se genera una respuesta inmune que controla al patógeno, el cual permanece en estado quiescente”.³

El Comité del Consejo Médico para la Eliminación de la Tuberculosis de Massachussets, EUA, define a la latencia como “Un estado asintomático en personas que han sido infectadas con *M. tuberculosis* y no se tiene evidencia clínica o radiológica de la enfermedad activa”. El organismo reside dentro del hospedero en un estado clínicamente inactivo o latente, contenido por el sistema

inmune.⁴ A diferencia de los pacientes con TB activa, los individuos con TBL no representan un riesgo inmediato a la salud pública al no ser transmisores del agente infeccioso.⁵ La importancia de la TBL radica en el riesgo de reactivación de la infección, favorecida por condiciones como la coinfección con VIH, cáncer, trastornos metabólicos como diabetes, obesidad, malnutrición, y en los últimos años el uso de terapia biológica que suprimen al sistema inmunológico propiciando la reactivación de la infección.⁶

Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis*. Se estima que más de 11 millones de personas en Estados Unidos tienen infección latente (4% de la población).⁷ Unos 5 - 10% de las personas infectadas desarrollará la enfermedad de TB si no se trata.⁸

Es importante conocer los factores de riesgo para padecer tuberculosis latente como son: país de origen, edad, nivel socioeconómico, viajes a países endémicos, ocupación, estado nutricional, origen étnico, comorbilidades (infección por VIH, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (ERC), neoplasias, tratamiento crónico con inmunosupresores).

La identificación y el tratamiento de las personas con mayor riesgo de enfermedad de la TB ayudará a avanzar hacia la eliminación de la enfermedad.⁹

Factor de necrosis tumoral (TNF) en el control de infección

El TNF juega un papel central en la respuesta inmunitaria, particularmente a microorganismos intracelulares, ya que es una citocina proinflamatoria producida

en forma primaria por monocitos/macrófagos en respuesta a varios estímulos como bacterias gramnegativas y grampositivas, lipopolisacáridos y virus.⁸

Tanto en modelos murinos como en humanos, se requiere el TNF para la formación y mantenimiento del granuloma (lesión patogénica en donde *Mycobacterium sp.*, algunos hongos y bacterias son confinadas y mantenidas en estado de latencia), por lo que un granuloma organizado es señal de una respuesta inmunitaria adecuada. El granuloma es un proceso muy dinámico, con reclutamiento continuo de células inflamatorias para mantener la vigilancia antibacteriana. Se requiere TNF para una adecuada presentación antigénica por células dendríticas maduras y reclutamiento de monocitos.

El TNF estimula la producción de quimiocinas (CCL-2, -3, -4, -5 y -8), así como la expresión de moléculas de adhesión (CD54, ICAM-1), cruciales para el reclutamiento celular. Cuando falla el mantenimiento para una organización adecuada del granuloma, se condiciona necrosis, ruptura y disolución, con escape del microorganismo, multiplicación y enfermedad activa.¹⁰

Por otro lado, el granuloma también provee un lugar santuario para *M. tuberculosis*, ya que las bacterias evitan la eliminación dentro del granuloma al inhibir la fusión del fagolisosoma y mediante bloqueo de cadena respiratoria, así como de la sintasa de óxido nítrico. In vitro, el etanercept (vida media de 3,5 días) se une al TNF transmembrana con una potencia de cerca del 25% del observado con infliximab (vida media 9 días), lo que podría resultar en un bloqueo más completo y sostenido por infliximab (y al menos teóricamente con adalimumab),

sobre las acciones del TNF en el ámbito intracelular y disminuir el mantenimiento del granuloma. Aunque con el uso de todos los anti-TNF (tabla 1), tanto infliximab, etanercept y adalimumab, se ha documentado en modelos murinos que la formación de granulomas disminuye significativamente, así como su mantenimiento, por lo que en ausencia farmacológica de TNF se desintegran rápidamente y provocan diseminación de micobacterias y muerte.

Hipotéticamente, el 70-90% del bloqueo de TNF modifica las funciones antiinflamatorias para lograr mejoría de las enfermedades del tejido conjuntivo (ETC), en tanto que mantiene intactos suficientes mecanismos efectores antimicrobianos para prevenir reactivación de infecciones crónicas, principalmente TBL.¹¹

Terapias Anti-TNF y tuberculosis

Hipotéticamente, el 70-90% del bloqueo de TNF modifica las funciones antiinflamatorias para lograr mejoría de las enfermedades del tejido conjuntivo (ETC), en tanto que mantiene intactos suficientes mecanismos efectores antimicrobianos para prevenir reactivación de infecciones crónicas, principalmente TBL. Sin embargo, la terapia biológica con anti-TNF aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad activa por *M. tuberculosis*. En diversos estudios se ha observado incremento de desarrollo de enfermedad activa en pacientes en tratamiento con infliximab hasta de 8 veces, con un riesgo de reactivación de 22% por cada mes de tratamiento, llegando hasta 75% al año de tratamiento.

Se ha evidenciado también que en países en los que la prevalencia de tuberculosis es mayor (como el nuestro), también estos porcentajes se elevan.¹²

Diagnóstico de la Tuberculosis Latente.

Históricamente, la prueba más utilizada para el diagnóstico de la TBL es la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada al PPD o tuberculina (TST por sus siglas en inglés), es el principal método utilizado en México para identificar la exposición a *M. tuberculosis*. La prueba no permite diferenciar entre infección, enfermedad y sensibilización con micobacterias no tuberculosas (MNTs) debido a que el PPD es una mezcla cruda de antígenos, muchos de los cuales son conservados y forman parte de la estructura antigénica de *M. tuberculosis*, *M. bovis*, BCG y diversas MNTs, no obstante en muchas regiones del mundo es el único método disponible para el diagnóstico de TBL.¹³

Los avances en el campo de la genómica y las técnicas de inmunodetección han permitido el desarrollo de sistemas de diagnóstico basados en la producción de IFN- γ por células T estimuladas con ESAT-6 y CFP-10, dos antígenos codificados en la región de diferencia 1 (RD1) que se perdió en la vacuna BCG durante su atenuación y se encuentran casi exclusivamente en el complejo *M. tuberculosis*.

Los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRAs por sus siglas en inglés interferon- γ -release assays) han surgido como una alternativa para la detección de TB. Actualmente existen versiones comerciales como el QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Carnegie, Australia) y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom), que consisten en la cuantificación del IFN- γ producido por leucocitos de

sangre total estimulados con los antígenos PPD, ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7 en el kit QuantiFERON-IT de tercera generación. Estas pruebas de diagnóstico tienen mayor especificidad, especialmente en población vacunada con BCG. Diversos estudios han demostrado que el QuantiFERON-TB no presenta interferencia por la vacunación con BCG y puede diferenciar la infección con *M. tuberculosis* de la sensibilización con MNTs.¹⁴

El ELISPOT ha demostrado tener una sensibilidad de entre el 92 y 96% en pacientes con TB confirmada por cultivo, incluyendo pacientes VIH positivo. Al comparar la sensibilidad y especificidad de la prueba en contactos de pacientes con TB, se encontró que 53% de los contactos con PPD positivo fueron negativos por ELISPOT y 7% de los positivos por ELISPOT fueron PPD negativo, lo que sugiere que muchos de ellos fueron vacunados con BCG o estuvieron expuestos a MNTs. En un estudio realizado en Zambia se demostró por ELISPOT que la prevalencia de TBL era de 69% (37/54) en sujetos VIH negativo, mientras que en los VIH positivo era de 90% (35/39), lo que demuestra la mayor especificidad del ELISPOT en comparación con el PPD. No obstante, aun se ha cuestionado el uso de ESAT-6 y CFP-10 como marcadores de latencia, toda vez que estas proteínas también se expresan regularmente durante la fase activa de crecimiento microbiano, por lo que en el mejor de los casos la reactividad hacia estas proteínas constituye de momento un indicador de infección tuberculosa.¹³

Prueba cutánea de la tuberculina o PPD

La prueba cutánea de la tuberculina o método de Mantoux es un método estándar para determinar si una persona está infectada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. La administración y lectura confiable de esta prueba requiere de procedimientos, capacitación, supervisión y prácticas estandarizadas.¹⁵

La prueba cutánea de la tuberculina se realiza inyectando 0.1 ml de derivado proteico purificado de la tuberculina equivalente a 2 Unidades (UT) de PPD RT-23 o 5 UT de PPD-S, por vía intradérmica en la cara externa del antebrazo izquierdo. Esta inyección se debe aplicar con una jeringa de tuberculina, colocando el bisel de la aguja hacia arriba. La prueba de la tuberculina es una inyección intradérmica. Cuando se aplica correctamente, la inyección debe producir una elevación leve de la piel (una roncha) de 6 a 10 mm de diámetro.¹⁶

La reacción a la prueba cutánea debe revisarse entre 48 y 72 horas después de aplicada. El paciente que no vuelva en un lapso de 72 horas para que lo evalúen necesitará realizarse una nueva prueba.¹⁷

La reacción debe medirse en milímetros de induración (área palpable, elevada, endurecida o con hinchazón). La persona que interpreta la prueba no debe medir el eritema (enrojecimiento). El diámetro del área de induración debe medirse a lo ancho del antebrazo (perpendicular al eje largo).¹⁸

Clasificación de la reacción a la prueba cutánea de la tuberculina

La **induración de 5 milímetros** o más se considera una reacción positiva en:

- Personas infectadas por el VIH
- Una persona que tuvo contacto reciente con otra persona enferma de tuberculosis
- Personas con cambios fibróticos que se observen en la radiografía de tórax indicativos de una tuberculosis previa
- Pacientes que hayan recibido trasplantes de órganos
- Personas inmunodeprimidas por otras razones (p. Ej., que estén tomando el equivalente a >15 mg/día de prednisona durante 1 mes o más, o anti-TNF)¹⁹

La **induración de 10 milímetros** o más se considera una reacción positiva en:

- inmigrantes recién llegados a los Estados Unidos (< de 5 años) provenientes de países con alta prevalencia
- usuarios de drogas inyectables
- residentes y empleados de establecimientos o instituciones que congregan a grupos de alto riesgo
- personal de laboratorios de análisis micobacteriológico
- personas con afecciones o trastornos que las predispongan a un riesgo elevado
- niños < 4 años de edad
- bebés, niños y adolescentes expuestos a adultos que pertenezcan a grupos de riesgo elevado¹⁹

Conversión

Se refiere a la situación en la que la prueba PPD de un individuo cambio de "negativo" (diámetro de induración típicamente 0 a 4 mm) a "positiva" (por lo general igual o > 10 mm de diámetro de induración) en un plazo de 12 meses. Si la prueba se realiza para un individuo con un PPD negativo anterior como resultado de un contacto conocido con un transmisor potencial, una nueva reacción de induración de 5 mm de diámetro se considera una conversión. ¹⁸

III. JUSTIFICACIÓN

Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis*. Se estima que más de 11 millones de personas en Estados Unidos tienen infección latente, que es alrededor del 4% de la población total. Si bien no todas las personas con infección latente desarrollará la enfermedad de TB, 5 - 10% de las personas infectadas con TBL desarrollará la enfermedad activa de no recibir tratamiento. Esto equivale a aproximadamente 550.000 a 1,1 millones de personas que van a desarrollar TB en algún momento de su vida, a menos que reciban un tratamiento adecuado para la infección latente de TB. La identificación y el tratamiento de las personas con mayor riesgo ayudará a avanzar hacia la eliminación de la enfermedad.

En México no existe estudio conocido por nosotros que evalúen la prevalencia de TB latente en pacientes con enfermedad autoinmune o en aquellos que se encuentra ya con anti-TNF.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según los datos oficiales, la Tuberculosis es un padecimiento sobre el cual existe un importante sub registro, el cual, a pesar de que no ha logrado ser identificado con precisión, debe alertar sobre el número real de personas que cada año contraen esta enfermedad.

Adicionalmente, se advierte sobre el hecho de que en nuestro país la tuberculosis tiene importantes asociaciones con la diabetes mellitus, la desnutrición y las adicciones, fundamentalmente el alcohol, el cual genera un promedio de 36 decesos diarios por enfermedad hepática alcohólica.

De acuerdo con el documento Panorama epidemiológico de la tuberculosis en México, 2000-2010, el número anual de casos identificados creció en ese periodo en alrededor del 15%, pasando de 16,995 casos nuevos en el año 2000 a un total de 20,088 casos en el año 2010.

Así que, el planteamiento del problema del presente trabajo se basa en conocer la prevalencia de prueba cutánea con tuberculina positiva en pacientes con enfermedad autoinmune que se encuentran recibiendo terapia anti-TNF, realizándose su diagnóstico y tratamiento de forma oportuna y evitar así el desarrollo de tuberculosis activa.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de conversión de PPD en pacientes con enfermedad autoinmune en tratamiento con anti-TNF en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI?

V. OBJETIVOS

- V.1. Objetivo general:
 - Determinar la prevalencia de tuberculosis latente en los pacientes con enfermedad autoinmune en tratamiento con anti-TNF en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional siglo XXI
- V.2. Objetivos secundarios
 - Determinar tipo de anti-TNF con mayor asociación a conversión de prueba de PPD.

VI. HIPÓTESIS

La conversión en la prueba de PPD en pacientes que se encuentran recibiendo terapia anti-TNF es alta durante el transcurso del tratamiento.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño de estudio.
- Tipo de Estudio: Descriptivo, observacional transversal.
- Universo de estudio: Pacientes que se encuentren recibiendo terapia anti-TNF registrados en listas de la Unidad de Terapias Avanzadas del HE CMN SXXI, en quienes previo al inicio de la terapia biológica se haya descartado infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* (que cuenten con un PPD negativo)
- Fuente de información: Recopilar de cada uno de los pacientes a través de revisión de expedientes clínicos datos en relación a edad, sexo, servicio, patología autoinmune, tratamiento actual y previos; determinación de PPD basal y actual. En caso de no contar con PPD posterior al basal, solicitar realización de uno nuevo si se encuentra con al menos 6 meses de terapia biológica
- Análisis de información: Los datos recabados fueron capturados y analizados en Microsoft Excel 2013. La información corresponderá a pacientes que se encuentren recibiendo terapia anti-TNF, registrados en listas de la Unidad de Terapias Avanzadas del HE CMN SXXI.
- Población de estudio: Se incluirá a todos los pacientes captados en la Unidad de Terapias Avanzadas del HE UMAE CMN SXXI y que se encuentra recibiendo tratamiento con algún anti-TNF, en quienes previo al inicio de la terapia se haya descartado infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

- Muestra: Se incluyeron los pacientes captados en la Unidad de Terapias Avanzadas del HE UMAE CMN SXXI.

- Criterios de selección
 - Criterios de inclusión:
 - Todo paciente de la consulta externa que reciba terapia anti-TNF.
 - PPD negativo basal (en quien se ha descartado infección por *M. Tuberculosis*).

- Criterios de exclusión:
 - Diagnóstico previo de tuberculosis.

VII.3. Variables de estudio.

- Dependiente:
 - Conversión de la prueba cutánea de la tuberculina

- Independiente:
 - Uso de fármacos anti-TNF: aplicación de medicamentos

Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES

Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Masculino Femenino	Cualitativa	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde que nació hasta el momento del estudio	Edad adulta mayor de 18 años	Cuantitativa discreta	Años
PPD	El test de Mantoux es la prueba que consiste en inyectar antígenos a un organismo para comprobar si se ha producido contacto con la bacteria Mycobacterium	Situación en la que la prueba PPD de un individuo cambio de "negativo" (diámetro de induración 0 a 4 mm) a "positiva" (igual o > 10 mm de diámetro de induración) en un plazo de 24	Cualitativa	Milímetros

	o con la vacuna BCG pero sin dejar huella.	meses. Para un individuo con un resultado basal de PPD entre 5-9mm de induración, cualquier aumento mínimo de 6 mm de la induración se considera una conversión.		
Anti-TNF	Sustancia que actúa como inhibidora del Factor de necrosis tumoral (TNF).	Infliximab, anticuerpo anti TNF monoclonal, quimérico, consta de una porción variable de origen murino, y una constante de origen humano. Etanercept,	Cualitativa	Tipo de fármaco empleado.

		<p>proteína dimérica de fusión, de 75 kdaltons, constituida por la porción p75 del FNT. Adalimumab, anticuerpo monoclonal humano recombinante, consiste en 1330 aminoácidos de 148 kdaltons.</p>		
--	--	--	--	--

VIII. ASPECTOS ÉTICOS.

Con base en la Ley General de Salud en su Capítulo II en los artículos 32 y 33, el presente proyecto de investigación cumple con los requisitos señalados en términos de la Legislación.

En esta investigación, la información fue recabada de manera confidencial y con fines exclusivamente académicos.

El estudio se realizará de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki, no se realizarán pruebas invasivas ni procedimientos que pongan en riesgo la salud del paciente.

Se elaborará una carta de consentimiento informado de acuerdo a los lineamientos de la dirección de investigación del instituto, la misma se la presentara a los sujetos del estudio en la consulta externa de nuestro servicio y deberá ser leída y autorizada mediante firma del paciente.

En relación al riesgo que podría tener este estudio, consideramos que al no ser un estudio con intervención no implicara un riesgo para el paciente o su entorno, asimismo no repercutirá en un beneficio para el paciente, la evolución o el pronóstico de su enfermedad aguda o crónica. Sin embargo consideramos que los datos obtenidos beneficiaran al conocimiento de la epidemiología de este grupo de pacientes que en un futuro podrá ser utilizado tanto para la elaboración de estudios de intervención diagnostica terapéutica en este ámbito o para mejorar el abordaje de estos casos en la práctica clínica asistencial.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

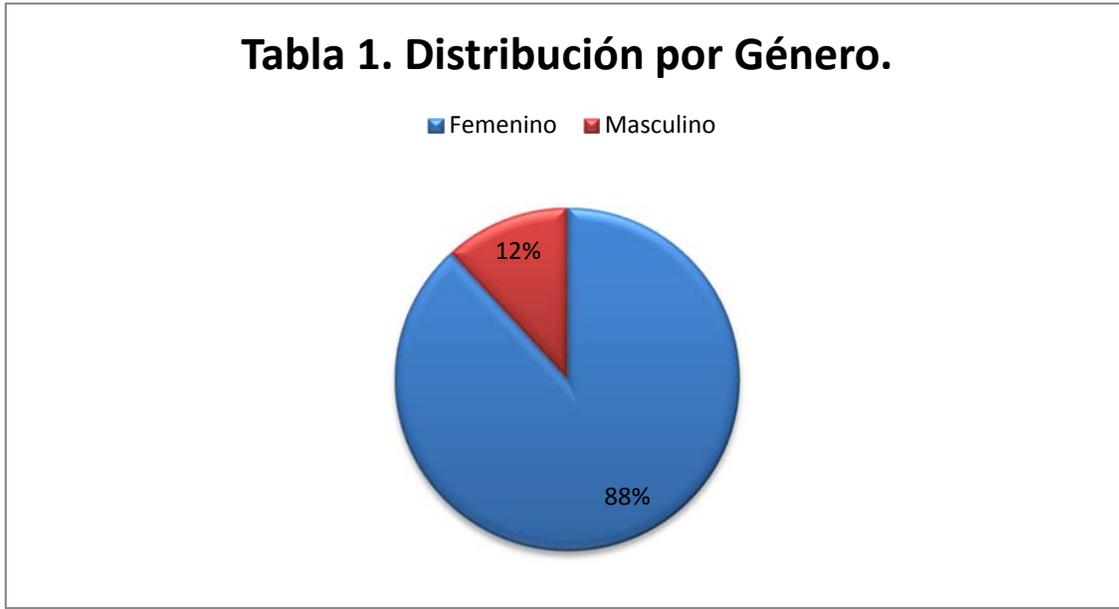
Dentro del recurso humano, se cuenta con la participación de una enfermera capacitada para la aplicación e interpretación de la prueba PPD en los pacientes previamente comentados; el tesista residente de medicina interna, quien se encargará de la logística, recolección de datos, análisis de los resultados los cuales serán asesorados por un tutor de tesis (Infectólogo), responsable del diseño del estudio, análisis de los resultados y de la elaboración del manuscrito para su envío a publicación.

Dentro de los recursos materiales de infraestructura contamos con expedientes clínicos y equipo de cómputo para la impresión de las hojas de captura de datos, la codificación a las bases de datos y el análisis de los resultados obtenidos. El proyecto no requiere financiamiento para su realización.

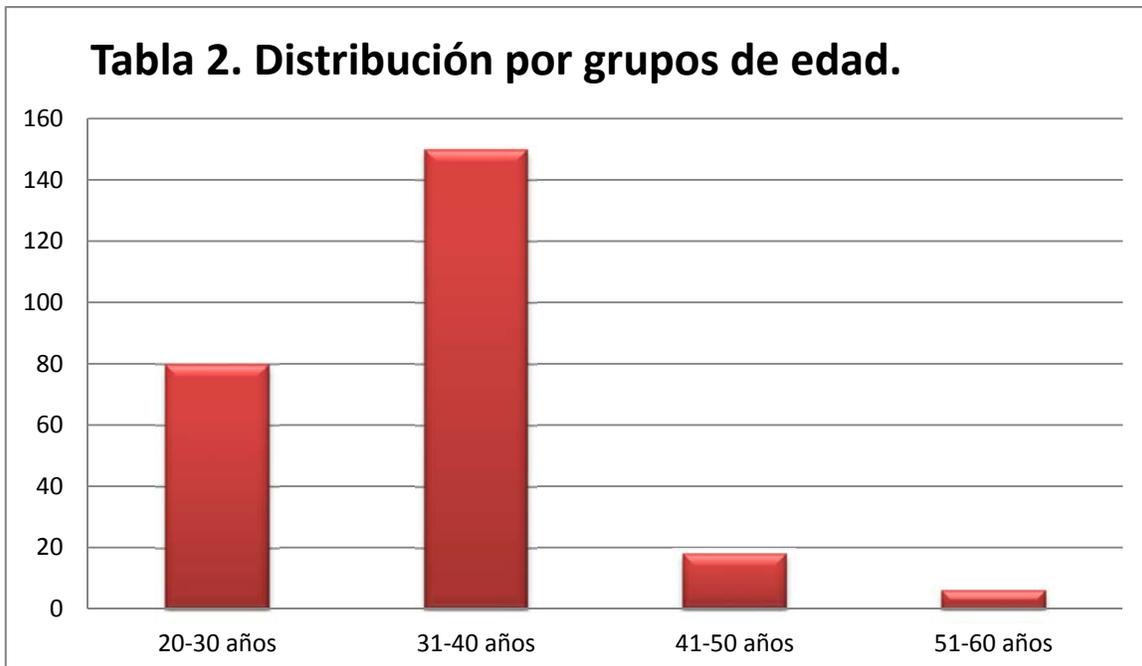
Es factible realizar el presente proyecto, ya que contamos en nuestro Hospital con pacientes de la consulta externa y hospitalización de pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento biológico con antiTNF.

X. RESULTADOS.

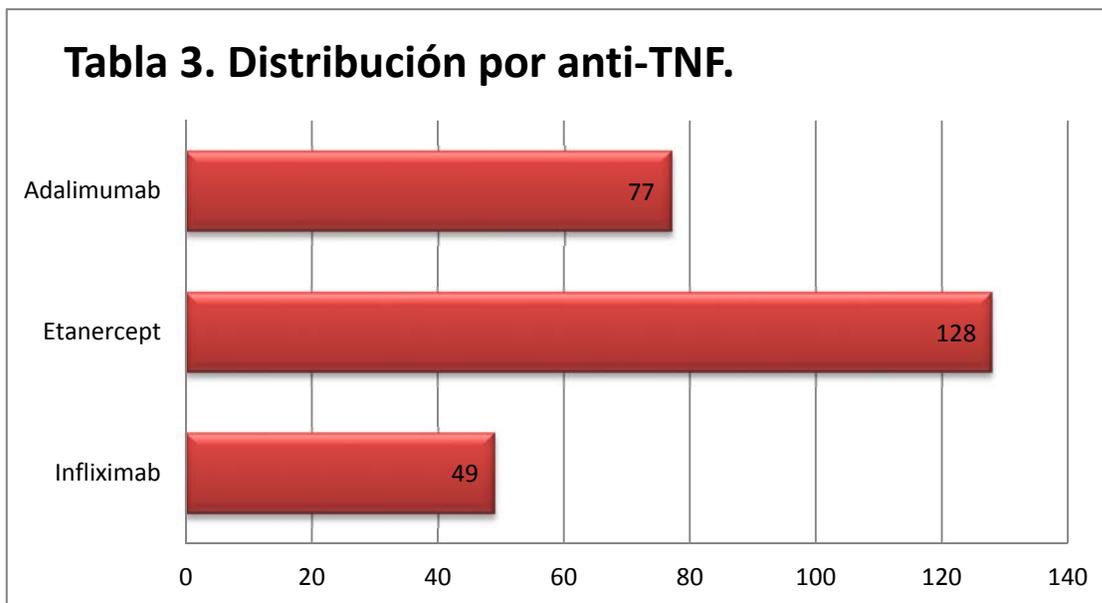
Se capturaron 254 pacientes en tratamiento biológico en la UTA, encontrándose la siguiente distribución por género.



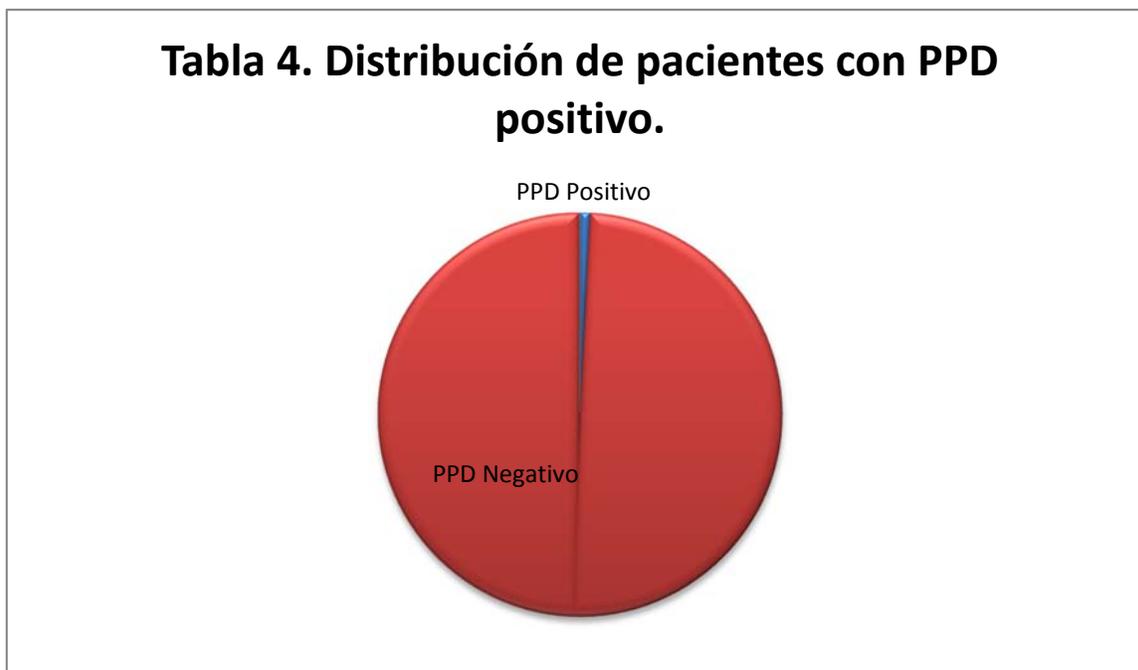
De acuerdo a los grupos de edad, se encontraron de la siguiente manera.



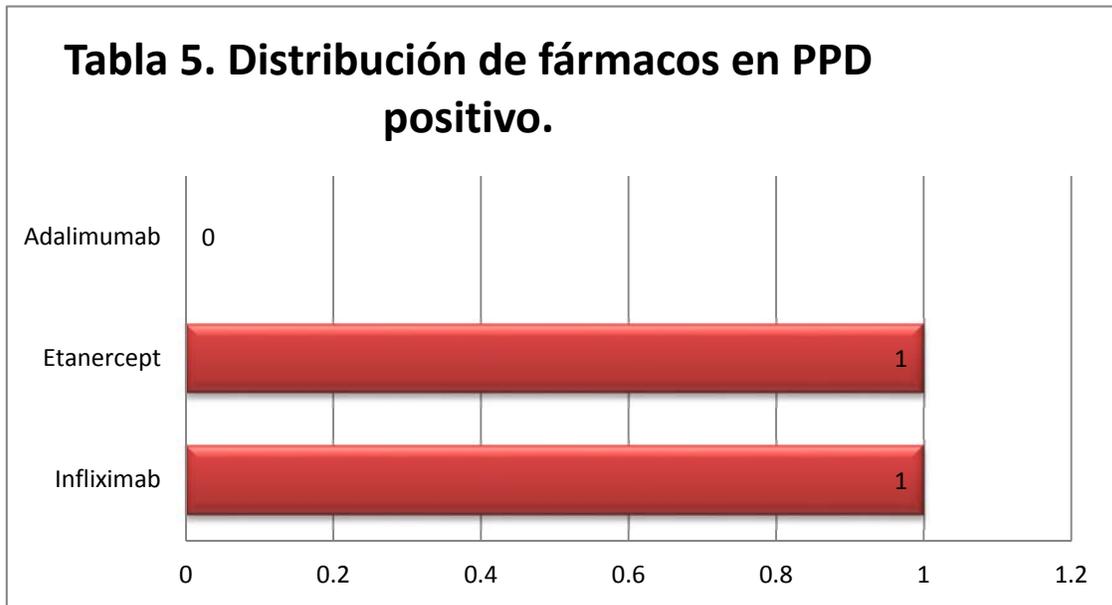
La distribución por anti-TNF fue de la siguiente manera.



Del total de los pacientes evaluados 2 se encontraron con PPD positivo.



De los pacientes con PPD positivo se encontraron con el uso de los siguientes fármacos.



XI. DISCUSIÓN.

De los 254 pacientes en tratamiento biológico capturados en la UTA, 88% fueron del género femenino, 39% adultos jóvenes (31 a 40 años de edad), con distintos diagnósticos de enfermedades autoinmunes y en terapia biológica con anti-TNF, en quienes inicialmente se encontró con PPD negativo previo al inicio del tratamiento, únicamente 2 (0.78%) resultaron en esta ocasión con PPD positivo, de acuerdo al estudio realizado en España, en un periodo del 2000 al 2011, por Jauregui Amezada "Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening" llevado a cabo en 423 pacientes, de los cuales 22% se encontraban con infliximab, 16% adalimumab y 31% recibieron ambos, el screening para tuberculosis latente fue de 6.91% de los pacientes; en el estudio de Bochino et. Al "Performance of two commercial blood IFN gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti TNF alpha treatment" se encontró con tuberculosis latente a 12% de la muestra (n=66).

De acuerdo a nuestros resultados, uno de los pacientes se encontraba con diagnóstico de Psoriasis en tratamiento con infliximab (2.04% del total en tratamiento con Infliximab) y otro paciente con diagnóstico de artropatía psoriásica en tratamiento con etarnecept (0.78% de los pacientes en terapia con Etarnecept), mientras que de los pacientes en tratamiento con adalimumab no hubo un solo paciente con resultado positivo; en la publicación de Ponce de León et. al la asociación de PPD positivo fue en pacientes con artritis reumatoide; según la

publicación de Raychurdi, llevada a cabo en 2009 “Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti TNF agents”, la asociación de tuberculosis latente fue en relación a pacientes con artritis reumatoide y predominando en pacientes con terapéutica con infliximab.

De los pacientes con resultado positivo de PPD, ninguno de ellos con alguna otra comorbilidad además de la enfermedad autoinmune, uno de ellos, el paciente en tratamiento con infliximab, con diagnóstico de Psoriasis desde 1988, en tratamiento con infliximab desde el 24 de abril de 2008, con un tiempo de conversión de PPD de 6 años posterior al inicio de infliximab.

XII. CONCLUSIONES

- La prevalencia de tuberculosis latente en los pacientes que se encontraban recibiendo anti-TNF fue del 0.78% en el presente estudio, realizado en un periodo de 1 año.
- En investigaciones previas la tuberculosis latente ha sido estudiada tanto por aplicación de cuestionarios como tamizaje con PPD, sin embargo no hay publicaciones descritas en nuestro país, a pesar de ser un país endémico.
- A todo paciente candidato a terapia con biológicos debe realizarse tamizaje para tuberculosis, con seguimiento anual, si es posible con PPD e IGRAs.
- Estudios anteriores se asemejan a los resultados mostrados en la presente investigación.

XIII.SUGERENCIAS.

- Se debe tomar aspectos como la calidad de vida que incluye el ámbito psicológico y social ya que un paciente puede ser candidato terapia anti-TNF pero no encontrarse preparado psicológicamente para cambiar aspectos de su estilo de vida después de la aplicación de la misma.
- Se sugieren estudios mayores a 2 años.
- Valorar otras estrategias de tamizaje ante el riesgo de falsos positivos y negativos con PPD.

XIV. BIBLIOGRAFÍA.

1. GETAHUN Haileyesus et al “Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection”
New England Journal of Medicine 28 de Mayo 2015 pp 2127-2135
2. LANGE C. Et al “The risk of tuberculosis related to tumour necrosis
antagonist therapies: a TBNET consensus statement” European Respiratory
Journal Volumen 36, Número 5. 2010
3. DUARTE R. Et al “Position paper on tuberculosis screening in patients with
immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy”
Acta Reumatol Port 2012
4. HERNANDEZ Claudia et al. “Tuberculosis in the age of biologic therapy”
Continuing Medical Education. Septiembre 2008. Pp 363-380
5. WINTHROP Kevin et al “You can’t always get what you want, but if you try
sometimes (with two tests – TST and IGRA – for tuberculosis) you get what
you need” Ann Rheum Dis Noviembre 2012 Volumen 71 Número 11
6. HERNANDEZ Rogelio et al. “Tuberculosis latente” Revista de la Facultad de
Medicina de la UNAM. Noviembre – Diciembre 2013.
7. MENZIES Dick “Interpretation of Repeated Tuberculin Tests” Montreal
Institute and Respiratory Epidemiology Unit Volumen 159, pp 15-21, 1999
8. BARRAGAN-GARFIAS José Alberto “Tratamiento con terapia biológica en
enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis” Medicina
Interna de México Volumen 27, número 1. Enero-febrero 2011

9. Ugarte-gil Manuel “Terapia biológica en enfermedades reumatológicas” Rev Med Hered 2013; 24: 141-155
10. BARRIOS-PAYAN Jorge et al. “Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente” Salud Pública de México volumen 52, número 1, enero-febrero 2010
11. MEDINA Rodríguez Francisco “Terapia biológica e infecciones” Reumatol Clin 2006; 302-312
12. Estándares para la atención de la Tuberculosis en México, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Dirección de Programas Preventivos, Dirección de Micobacteriosis
13. PAI Madhukar et al “Gamma Interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection” Clinical Microbiology Reviews Enero 2014, 27 (1):3.
14. KOPLAN Jeffrey et al “Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection” US Department of Health and Human Services Junio 9, 2000
15. CURLEY Catherine “New guidelines: What to do about an unexpected positive tuberculin skin test” Cleveland Clinic Journal of Medicine Volumen 70, Número 1 Enero 2003
16. KEANE J. “TNF-blocking agents and Tuberculosis: new drugs illuminate an old topic” Rheumatology 2005; 44; 714-720

- 17.**KOO Sophia et al “Infectious Complications Associated with Immunomodulating Biologic Agents” Infectious Disease Clinic of North America 2010
- 18.**FURST Daniel E. “The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis” Rheumatoid Arthritis 2010
- 19.**HAROON Nigil et al “Infectious complications of biological therapy” Current opinion in Rheumatology 2009, 21:397-403

XV.- ANEXOS.

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO.



UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE
SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN.

Nombre del estudio: “Prevalencia de la prueba de PPD positiva en pacientes con enfermedades autoinmunes y terapia anti-TNF en pacientes del HE CMN SXXI”

Patrocinador externo: No aplica.

Lugar y fecha: México Distrito Federal, colonia Cuauhtémoc número 330, Colonia Doctores, entre Eje 2 Poniente, Avenida Eje 3 Sur Dr. Morones Prieto, Dr. Jiménez y Dr. Márquez.

Número de registro:

Lo invitamos a participar en un estudio de investigación llamado “Prevalencia de la prueba de PPD positiva en pacientes con enfermedades autoinmunes y terapia anti-TNF en pacientes del HE CMN SXXI”. Se llevará a cabo en pacientes de la Unidad de Terapia Avanzada, con el objetivo de determinar la prevalencia Tuberculosis Latente. Su participación consiste en dar autorización para revisar su expediente. Del expediente se obtendrán los siguientes datos: Nombre, edad, número de afiliación, Anti-TNF, comorbilidades (enfermedades que tiene) y hallazgos en la realización del PPD.

Posibles riesgos y molestias: No se realizará alguna intervención en el manejo ni seguimiento de los pacientes, ni se retrasara el tiempo de espera de la consulta que tenga programada.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Identificar a los pacientes con tuberculosis latente o activa, y recibir tratamiento para dicha enfermedad.

Información sobre los resultados y alternativas de tratamiento: Se establece el compromiso de proporcionar la información actualizada sobre tratamientos alternativos actuales o que surjan durante la investigación que pudieran ser ventajosas para el paciente.

Participación o retiro: Se garantiza recibir respuesta ante cualquier duda y la libertad de retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que afecte su atención médica en el Instituto.

Privacidad y confidencialidad: Este estudio sostiene el compromiso de no identificar el participante en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, y de mantener la confidencialidad de la información.

En caso de colección de material biológico: No aplica.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): Complementación diagnóstica.

Beneficios al término del estudio: Complementación diagnóstica y recibir tratamiento para dicha enfermedad.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con estudio podrá dirigirse a: Dra. Suria Loza Jalil médico adscrita al servicio de Infectología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con matrícula, teléfono 55 1856 8200, y el Dr. Felipe Damian Neri Estrada residente del cuarto año en la especialidad de Medicina Interna de Centro Médico Nacional Siglo XXI con matrícula 98385261 y teléfono 55 3715 1294

Responsable: Dra. Suria Loza Jalil médico adscrita al servicio de Infectología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con matrícula, teléfono 55 1856 8200, y el Dr. Felipe Damian Neri Estrada residente del cuarto año en la especialidad de Medicina Interna de Centro Médico Nacional Siglo XXI con matrícula 98385261 y teléfono 55 3715 1294

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Dra. Suria Loza Jalil

Nombre y firma del sujeto

Dr. Felipe Damian Neri Estrada, 98385261

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma.