



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
REUMÁTOLÓGICAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL POR MAS DE 1 AÑO"**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA**

**PRESENTA:
XOCHITL JIMENEZ JIMENEZ**

**ASESOR DE TESIS
FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**

NO. REGISTRO 349.2017

8 NOVIEMBRE DEL 2017

CIUDAD DE MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a ti Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A mi Familia quienes por ellos soy lo que soy. Para mis Padres, por guiarme por el buen camino, por darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento, por su amor y comprensión. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia y mi coraje para conseguir mis objetivos.

A mis Hermanos Saúl y Yolitzin les agradezco estar siempre apoyándome y felicitándome en cada logro.

También me gustaría agradecer a mis profesores durante toda mi carrera profesional porque todos han aportado con un granito de arena a mi formación.

Gracias a los amigos y compañeros de este viaje, a los de allá, y a los de aquí, a los que se han ido, y a los que han estado desde el inicio, con ustedes he podido comprobar que los amigos, son verdaderamente la familia que uno elige. En especial a Mariana, por su amistad, compañía y por haberme animado aquellos momentos de adversidad.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

XOCHITL JIMENEZ JIMENEZ

INDICE

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	2
INDICE	3
RESUMEN	4
MARCO TEORICO	4
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	6
2. TERAPIA BIOLÓGICA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL	6
3. RIESGO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA CON AGENTES BIOLÓGICOS.	8
4. TAMIZAJE DE TUBERCULOSIS O INFECCION LATENTE TUBERCULOSA	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACION	21
HIPOTESIS	21
OBJTIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
MATERIAL Y METODOS	21
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	21
POBLACION DE ESTUDIO	21
UNIVERSO DE TRABAJO	22
TIEMPO DE EJECUCION	22
MUESTRA	22
DEFINICION DE VARIABLES	22
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	23
ASPECTOS ETICOS	24
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	25
RESULTADOS	26
ANALISIS Y DISCUSION	31
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	33
ANEXOS	34
ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	34
ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO	36
ANEXO 3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
BIBLIOGRAFIA	38

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune la cual considerando la fisiopatogenia, se ven involucrados ciertas citocinas, dentro de los cuales encontramos, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT). El FNT tiene como función Estimular la formación de colonias de granulocitos, provocar la migración de macrófagos al sitio de infección y promover la producción de óxido nítrico para provocar lisis de agentes infecciosos, activar los procesos inflamatorios y de la coagulación en células endoteliales, provocar apoptosis en células^{2,3}. Por ende, el surgimiento de nuevos agentes que inhiben el FNT propicia la reactivación de una probable tuberculosis latente. Se ha reportado que el FNT induce apoptosis de los macrófagos invadidos por las micobacterias. En cuanto a la experiencia clínica tras la aprobación del infliximab por la FDA para el uso de artritis reumatoide (AR) y habiéndose comunicado solo un caso de tuberculosis en ensayos clínicos, comenzaron a surgir notificaciones entre los años 1998 y 2002 en el Sistema de registro de efectos adversos de la FDA. En Diciembre del año 2000 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) notificó la aparición de 28 casos de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con Infliximab, con un caso de muerte. En el año 2001 se llegaron a registrar 176 enfermedades granulomatosas, entre ellas 70 casos de tuberculosis asociadas al uso infliximab. Señalando que la tasa de tuberculosis en pacientes con AR tratados con infliximab había aumentado de 6,2/100.000 a 24.4 /100.000 pacientes año. Desde entonces y de manera progresiva se confirmó que el uso de anti-TNF aumentaba el riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes tratados con este tipo de fármacos, alcanzando en Europa tasas de hasta 173 casos de Tuberculosis por 100.000 pacientes por año³.

OBJETIVOS: Describir la Prevalencia de Tuberculosis Latente en Pacientes con enfermedades Reumatológicas que recibieron tratamiento con inhibidores de factor de Necrosis Tumoral por mas de 1 año. Describir la incidencia y características de la enfermedad tuberculosa en pacientes con alguna enfermedad reumatológica durante el tratamiento biológico.

MATERIAL Y METODOS. Estudio Transversal, Descriptivo. para determinar la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumatológicas (Artritis Reumatoide, Espondilitis anquilosante, Artritis psoriasica) que recibieron tratamiento con inhibidores de factor de necrosis tumoral por mas 1 año adscritos en la consulta externa del servicio de Reumatología. Aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, serán evaluados de manera integral con un cuestionario y se realizara tamizaje con la realización de Placa de tórax y Prueba de Tuberculina. Se describirán las características principales del padecimiento y se determinara si existe relación entre tuberculosis latente.

RESULTADOS : Del total de la población estudiada, tenemos: 63.1% del sexo femenino bajo estos esquemas de tratamiento: se encuentran 44.7% con Adalimumab, 39.4% con Infliximab y 15.7% con Etanercept con una media de duración del tratamiento 5.1 años para Infliximab. Con respecto a la asociación con FARME convencional encontramos que el 47.3% se asocia con Metrotexate, 21.1% para Leflunomida, y 13.1% para Sulfasalzina. Aunado con el tratamiento con esteroides solo en 15.7% tenia asociada dosis bajas del mismo.

CONCLUSIÓN: Aunque los pacientes estudiados son una pequeña muestra, podemos observar que la no hubo tb latentes después del tratamiento con anti TNF. Se requiere continuar con mas data para poder concluir la seguridad de los mismos al respecto.

MARCO TEORICO

La terapia biológica, como una nueva alternativa de tratamiento para pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartropatías seronegativas, entre otras), ha demostrado resultados favorables con respecto a eficacia, con especial énfasis a la detención del daño estructural con una evidente mejoría de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, entre sus efectos adversos se han reportado alteraciones sobre todo procesos infecciosos; como la reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*¹.

El TNF es una de las citocinas esenciales en la formación y el mantenimiento de la reacción inflamatoria granulomatosa que consigue frenar el M. tuberculosis, por lo que su inhibición con lleva una mayor susceptibilidad a presentar esta infección. La inclusión en la práctica clínica habitual de las técnicas de cribado de TB latente previo al inicio de anti-TNF ha conseguido disminuir los casos de Tuberculosis activa secundarios al uso de estos fármacos. Sin embargo, el riesgo de presentar Tuberculosis se mantiene elevado en estos pacientes mientras sigan en tratamiento^{1,2}

La persistencia de riesgo de Tuberculosis durante el tratamiento anti-TNF hace plantearse si es necesario repetir de forma periódica el cribado de Tuberculosis. Otro punto que se debe tener en cuenta es un posible estado de anergia inmunológica cuando se realiza el Mantoux, ya que factores como inmunosupresión y la edad podrían dar falsos negativo, de ahí la importancia en la realización de este estudio¹

Entre los agentes biológicos más estudiados están los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-tnf), como: infliximab, etarnecept y adalimumab, del primero es del que se ha reportado mayor incidencia de efectos adversos. Por ello se recomienda realizar estudios previos al inicio del tratamiento con este tipo agentes, como la prueba cutánea de la tuberculina y estudios de gabinete, como la radiografía de tórax en busca de datos que sugieran infección latente. Existen nuevos métodos de estudio, como el Quantiferon para Tuberculosis aprobado por la FDA en el año 2001 para el protocolo de estudio de la tuberculosis latente, que mide la liberación de interferón-gamma en respuesta a la inyección de derivado proteico purificado (que es un filtrado de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* esterilizado y concentrado) que en ciertos estudios ha demostrado más especificidad que la prueba cutánea de la tuberculina^{1,2}.

1. EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que se transmite predominantemente por vía aérea. Existen otras vías de contagio, como la digestiva, inoculación percutánea y transplacentaria. Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2005 se calcularon 8.8 millones nuevos casos de tuberculosis, de los que 7.4 millones se encontraban en Asia y África subsahariana, y causaron la muerte a 1.6 millones de personas. Durante ese año la tasa de incidencia se mantuvo estable o disminuyó a nivel mundial; sin embargo, el número absoluto de nuevos casos continuó en incremento. Para la infección por la micobacteria se requieren varias características: concentración de agentes emitidos, si es por vía aérea, tamaño del espacio aéreo compartido, ventilación y tiempo de exposición^{2,3}

El FNT tiene otras acciones, como: Estimular la formación de colonias de granulocitos. Provocar la migración de macrófagos al sitio de infección y promover la producción de óxido nítrico para provocar lisis de agentes infecciosos. Activar los procesos inflamatorios y de la coagulación en células endoteliales^{2,3}.

El FNT favorece la activación y el reclutamiento de células inmunes para la formación de el Granuloma, en la ausencia de esto, el granuloma se desintegra y favorece la diseminación.^{2,3}

Por ende, el surgimiento de nuevos agentes que inhiben el FNT propicia la reactivación de una probable tuberculosis latente. Se ha reportado que el FNT induce apoptosis de los macrófagos invadidos por las micobacterias.^{2,3}

2. TERAPIA BIOLÓGICA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El infliximab (Remicade) es un anticuerpo monoclonal quimérico, con afinidad por el FNT que forma complejos que captan los macrófagos y monocitos, lisándolos por inmunidad humoral y con ayuda de complemento. La vida media del infliximab es de 10.5 días en artritis reumatoide. Se administra en bolos de 3 a 5 mg/kg basal, a las cuatro semanas y, posteriormente, cada ocho semanas. Debe administrarse con algún otro inmunosupresor, como metotrexato, porque se ha reportado la formación de anticuerpos contra la porción murina del infliximab. Esta alternativa de tratamiento se ha indicado en otras enfermedades, como en espondiloartropatías seronegativas, como la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal. Los efectos adversos reportados durante la administración de este medicamento son: fiebre, hipotensión arterial, rash, cefalea y manifestaciones gastrointestinales; sin embargo, la administración previa de acetaminofén o antihistamínicos se ha recomendado para disminuir la frecuencia de estos efectos. Otros efectos más importantes relacionados son el aumento en la incidencia de infecciones: 10% en comparación con placebo, de éstas se comenta que 4% fueron infecciones graves. Otros efectos adversos importantes son los procesos desmielinizantes del sistema nervioso central y linfoproliferativos, que aún son controversiales³.

El etarnecept (Enbrel) es un anticuerpo dimérico tipo IgG1 con unión en el receptor TNFRp75 en su porción extracelular que evita la unión del mismo FNT inhibiendo su efecto. La vida media del etarnecept es de aproximadamente tres días. Se indica a pacientes con artritis reumatoide, a dosis de 25 mg administrada por vía subcutánea dos veces por semana. Ha demostrado mejor respuesta en combinación con otros inmunosupresores, como el metotrexate, aunque su efectividad se ha demostrado aún como monoterapia, al evaluarlo con escalas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20,50,70). Este agente biológico se ha estudiado en otras enfermedades del tejido conectivo, como la espondilitis anquilosante, en donde se han realizado varios estudios, entre ellos un ensayo clínico controlado que comparó etanercept con un grupo placebo y con un seguimiento durante nueve semanas en las que se observó mejoría de 50% en la escala BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), que mide el índice de actividad de la enfermedad frente al 6% de mejoría en el grupo placebo³

Otras enfermedades en las que se ha demostrado eficacia es en la artritis psoriásica, en donde en un ensayo clínico controlado, con seguimiento a 12 semanas y valorado por criterios de respuesta de la artritis psoriásica por medio del índice de gravedad y áreas de lesiones psoriásicas (PASI-75) se observó mejoría en 46.2% de los pacientes tratados con etanercept vs 8.7% en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes con la administración de etanercept son las reacciones en el sitio de la aplicación, incluso en 21% de los pacientes. El índice de infecciones graves con este tratamiento es de 4.2 eventos por cada 100 pacientes al año, muy similar a lo que se ha publicado en otras cohortes de pacientes con artritis reumatoide controlados con terapia no biológica. Otro tipo de efectos adversos son las enfermedades desmielinizantes, síndromes mieloproliferativos, como los linfomas que reportan un aumento de la frecuencia de tres veces en comparación con la población general; sin embargo, otros estudios demuestran que el aumento de la recurrencia de este tipo de neoplasias se observa por la misma enfermedad de base y no por el tratamiento biológico, porque en comparación con otros fármacos modificadores de la enfermedad, no se han visto diferencias estadísticamente significativas³.

El adalimumab (Humira) es un anticuerpo monoclonal IgG humano contra el FNT y su receptor de membrana celular obtenido por ingeniería genética. En ensayos clínicos ha demostrado baja inmunogenicidad. Se estima que su vida media es de dos semanas y se administra por vía subcutánea cada 14 días. Su efecto se ha probado en pacientes con artritis reumatoide, en ensayos clínicos para demostrar su seguridad, eficacia y tolerancia, principalmente en pacientes con poca respuesta a fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas (FARME). Un ejemplo es el caso de un estudio que se realizó en pacientes con artritis reumatoide resistentes a los fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas, no biológicos, que comparan adalimumab (a dosis de 20, 40 y 80 mg bisemanales) con un grupo placebo. Los efectos adversos del adalimumab llegan a reportarse incluso en 10%; los más comunes son: dolor y eritema en el sitio de la punción, lumbalgia, rinitis, cefalea, infecciones en las vías respiratorias altas, entre ellas cuadros gripales. Se reporta una tasa de infecciones graves en 5.1 por cada

100 pacientes al año, entre ellos casos de tuberculosis en pacientes que reciben terapia combinada con metotrexate y adalimumab, con una tasa de 1.3/100 pacientes al año; sin embargo, se reporta que cuando el escrutinio previo al inicio del tratamiento con adalimumab es riguroso, la tasa disminuye a 0.3 por cada 100 pacientes al año. Otro efecto adverso importante es el aumento en la incidencia de linfomas, que reporta una tasa de 0.21 por cada 100 pacientes al año³.

3. RIESGO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA CON AGENTES BIOLÓGICOS.

3.1 Respuesta inmunológica del TNF- α e IL 12 y 23 frente a la tuberculosis

La familia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) y su familia de receptores (TNFR) son importantes reguladores de secreción de citocinas, de moléculas de adhesión y la proliferación, supervivencia, diferenciación y apoptosis del sistema inmune celular. El TNF- α primero se produce como una proteína transmembrana de 26kDa (tmTNF), organizada en homotrímeros estables y que por acción de las metaloproteasas se escinde en una forma soluble (sTNF). La actividad biológica resulta de la asociación de tres monómeros a la forma trimérica TNF que se une a la superficie celular a los receptores TNFR 1(p55) o TNFR2 (p75), conduciéndolos a la oligomerización. La activación de los dos receptores pueden transducir señales, proinflamatorias mediante el Factor Nuclear NF-KB o la proteínas mitogénicas kinasa (MAPK). El receptor TNFR2 que se encuentra principalmente en las células del sistema inmune, es activado por las formas transmembrana pero no por las formas solubles y juega un menor papel en el control de la infección por micobacterias. Estas diferencias confieren diferentes actividades a las dos formas de TNF- α ⁴ Otra función del TNF α es regular la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales aumentando el número de macrófagos en sitios donde existe inflamación. Aumenta también la capacidad fagocítica de los macrófagos e induce la apoptosis si estos se encuentran infectados gracias al receptor TNFR⁴

El bacilo puede permanecer latente sin producir síntomas (infección tuberculosa latente), o progresar a enfermedad (Tuberculosis primaria) en un 5-10 % de los infectados con sistema inmune normal. Algunas de las personas expuestas a M. tuberculosis desarrollan una respuesta inmune mediada por células que contrarresta el progreso de la infección y lo limitan al sitio de invasión inicial en el parénquima del pulmón, y en las áreas ganglionares locales (estructura también conocida como ("complejo de Ghon"). Una vez que los bacilos llegan al organismo, fundamentalmente al alvéolo, se produce una respuesta inflamatoria constituida por macrófagos no activados que fagocitan los bacilos⁴. En la mayoría de los casos los macrófagos alveolares destruyen por completo al bacilo, pero en un 30%, éste es capaz de frenar la unión fagolisosoma y prosigue su crecimiento en el interior del macrófago. Esto genera una activación del sistema inmune celular del huésped, mediada por los linfocitos T helper TH1 y la secreción de IL-12, IFN- γ , TNF- α , que culmina en la formación del granuloma, tejido constituido por macrófagos y linfocitos que rodean un área central de necrosis. En este momento es cuando se crea una respuesta inmune específica para la contención de los bacilos latentes que aún persisten en el tejido necrótico⁴

El granuloma es la estructura que se encarga de mantener la infección. Éste se caracteriza por poseer un ambiente hipóxico, situación responsable de mantener bajos los niveles de replicación bacteriana. Así mismo, en su interior pueden formarse lesiones necróticas que permiten la presencia de *M. tuberculosis* en el espacio extracelular que favorecen la existencia de microambientes con áreas anaeróbicas. La aparición de áreas de necrosis estimula la actividad macrofágica que va drenando este tejido hacia el espacio alveolar y ganglionar⁴. Durante la infección latente, el bacilo tuberculoso es capaz de persistir en el organismo en una forma no replicante, se somete a condiciones limitantes de nutrientes y oxígeno, que provoca acumulación de productos inhibidores del crecimiento que junto con glucolípidos y lipoarabinomano (LAM) disminuyen la actividad de NO₂ sintetasa. Todo ello hace posible que inhiba fusión lisosómica, y que evite los efectos de fosfocinasas (PKC) y de INF⁵.

Otros estudios confirman que *M. tuberculosis* puede experimentar cambios en la composición de su pared celular, variando su expresión génica, confiriendo alteraciones en su ciclo vital y en la composición de la pared celular, que influyen en el establecimiento del estado de latencia de la infección por este microorganismo. Como resultado de esta variación se pueden falsear los resultados de la tinción de Ziehl-Neelsen, y, por consiguiente, obtener resultado negativo en el diagnóstico de pacientes con una TB activa. El granuloma es un proceso dinámico, con reclutamiento continuo de células inflamatorias para mantener la vigilancia antibacteriana. Se requiere TNF- α para una adecuada presentación antigénica por células dendríticas maduras y reclutamiento de monocitos. El TNF α estimula además la producción de citocinas (CCL-2, CCL3, CCL4 y CCL8) así como moléculas de adhesión CD54, ICAM-1) necesarias para el reclutamiento celular⁵.

Las interleucinas IL-12, IL-23 y IL-27 tienen un papel específico en el inicio, expansión y desarrollo de la respuesta celular inicial contra la tuberculosis. En mayor medida la IL-12 tras la unión a su receptor genera y promueve la respuesta, facilitando la migración de células dendríticas hacia los nódulos linfáticos, mientras que la IL-23 protege y mantiene la supervivencia de la respuesta, induciendo la proliferación y diferenciación de la respuesta TH1⁷.

3.2 Fármacos biológicos y riesgo de tuberculosis

A pesar que se ha demostrado un incremento del riesgo para los tres tipos de fármacos anti-TNF α , éste es distinto dependiendo del fármaco empleado. Ello puede ser debido a sus diferencias moleculares, a los diferentes mecanismos de actuación y a diferencias epidemiológicas de las poblaciones en las que se emplean⁸. En cuanto a la concentración sanguínea de estos fármacos, infliximab alcanza rápidamente en sangre un pico de 80-100mg/mL, varias veces superior al etanercept y al adalimumab (5-10mg/ mL). Este contraste en la farmacocinética por sí solo no logra explicar las diferencias observadas ya que la experiencia clínica ha demostrado que el adalimumab tiene un riesgo de reactivación tuberculosa similar al infliximab. Las diferencias en el mecanismo de acción y

farmacodinamia permiten a los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab una unión más rápida e irreversible del TNF, mientras que el etanercept a los 10 minutos se desprende un 50% de la unidad soluble y un 90% de la transmembrana. Además etanercept se une solo a la forma trimérica sTNF en un ratio 1:1, mientras que infliximab y adalimumab puede unir dos formas monoméricas y trimérica de sTNF al mismo tiempo permitiendo la formación de complejos inmunes y uniones al tmTNF⁸ Esta teoría explicaría que los anticuerpos monoclonales pueden producir lisis celular mediada por el complemento de las células que expresen TNF- α transmembrana como macrófagos y monocitos, mientras que el etanercept no. No obstante esta teoría probablemente no sea la única responsable de las diferencias observadas. Recientemente un nuevo bloqueador (TNF α), Certolizumab pegol (fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante) no contiene región Fc, a diferencia de infliximab y adalimumab, no puede unirse al TNF transmembrana o activar el complemento, pero aún así se han descrito altas tasas de reactivación tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide tratados con este fármaco (8,5-12,5) 1000 pacientes-año⁸

Desde que se comenzaron a utilizar los fármacos biológicos inicialmente en enfermedades reumatológicas, se ha descrito un aumento de las infecciones asociadas al uso de estos fármacos, en particular a las infecciones producidas por M. tuberculosis y otros patógenos oportunistas menos habituales⁹. En cuanto a la experiencia clínica tras la aprobación del infliximab por la FDA para el uso de artritis reumatoide (AR) y habiéndose comunicado solo un caso de tuberculosis en ensayos clínicos, comenzaron a surgir notificaciones entre los años 1998 y 2002 en el Sistema de registro de efectos adversos de la FDA (AERS). En Diciembre del año 2000 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) notificó la aparición de 28 casos de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con Infliximab, con un caso de muerte. En el año 2001 se llegaron a registrar 176 enfermedades granulomatosas, entre ellas 70 casos de tuberculosis asociadas al uso infliximab. Señalando que la tasa de tuberculosis en pacientes con AR tratados con infliximab había aumentado de 6,2/100.000 a 24.4 /100.000 pacientes año. Desde entonces y de manera progresiva se confirmó que el uso de anti-TNF aumentaba el riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes tratados con este tipo de fármacos, alcanzando en Europa tasas de hasta 173 casos de Tuberculosis por 100.000 pacientes por año.¹⁰

La experiencia clínica además ha evidenciado una mayor tasa de tuberculosis en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales frente al resto de fármacos. Tres importantes estudios han mostrado una menor incidencia de TB en paciente tratados con etanercept en comparación con los tratados con infliximab y adalimumab¹¹ Recientes estudios, mencionan que el índice de reactivación de ILTB con el infliximab es 12,1 veces superior al con etanercept.

La mayor muestra de pacientes tratados con fármacos biológicos (197.000 pacientes) recogida en los Estados Unidos refleja 54 casos de tuberculosis activa por 100.000 pacientes tratados con infliximab, mientras que la incidencia de tuberculosis registrada con etanercept ha sido de 28 casos por 100.000 pacientes. Revisiones sistemáticas de las publicaciones más relevantes sobre la incidencia

de tuberculosis en pacientes reumatológicos tratados con fármacos anti-TNF, reflejan tasas de tuberculosis muy dispares (9.3 hasta 449/100,000 pacientes) aunque apuntan incidencias superiores en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales comparados con las proteínas de fusión. Sin embargo, la proporción relativa de enfermedad debida a adquisición reciente o a reactivación de una infección latente no se conoce. La Food and Drug Administration (FDA) ha estimado una incidencia ajustada de 8.2 casos por 100.000 pacientes expuestos a anti-TNF α por año¹¹

También se ha observado que la aparición del cuadro clínico es más temprana con infliximab (16,2 semanas) que con adalimumab (12-32 semanas) etanercept (59,6 semanas), apoyando que el poder de reactivación de la infección tuberculosa latente (ITL) es mayor en el caso de infliximab. En estos diez años desde la puesta en marcha de pruebas de cribado y las correspondientes medidas preventivas, han disminuido significativamente y cambiado algunas tasas reflejadas en tiempos anteriores. Estas diferencias también pueden haber sido ocasionadas por factores epidemiológicos. El infliximab se ha utilizado en pacientes que presentaban inicialmente por su propia patología o por el tratamiento de esta una inmunosupresión (Enfermedad de Crohn o AR) además por ser el primer fármaco biológico se utilizó desde hace más tiempo y en más pacientes, sin que existiese ninguna recomendación sobre el cribado de tuberculosis. Además se añade que en los últimos tiempos se ha incrementado el uso de etanercept y ustekinumab (con menor riesgo de reactivación) en detrimento de infliximab, lo cual podría explicar en parte de la reducción de la incidencia¹¹. No obstante aún asumiendo la efectividad de estas medidas, la incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con este tipo de fármacos se ha calculado en nuestro país ser cinco veces superior a la de la población general española. Este hecho podría ser explicado además: por la aplicación inadecuada de los protocolos calculada en un 20% de los pacientes candidatos a estas terapias, presentando un riesgo 7 veces mayor de Tuberculosis si no se cumplen las recomendaciones establecidas, por la falta de realización de una quimioprofilaxis correcta de la infección latente, por las limitaciones de las pruebas diagnósticas o por la posibilidad de que existan re-infecciones exógenas o primoinfecciones de novo¹¹

4. TAMIZAJE DE TUBERCULOSIS O INFECCION LATENTE TUBERCULOSA

Hasta el momento todos los fármacos biológicos se consideran obligado excluir en todo paciente candidato a tratamiento la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermo tuberculoso, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente o una tuberculosis antigua mal tratada.

4.1 Historia clínica

Antes de comenzar con un tratamiento biológico es importante que se realce una historia clínica dirigida y exploración física exhaustiva para descartar posibles factores de riesgo relacionados con la tuberculosis así como signos o síntomas de enfermedad tuberculosa activa. Hay que hacer especial hincapié sobre los

contactos conocidos, procedencia de aéreas con altas tasas de tuberculosis, estancias en el extranjero en zonas endémicas de Tuberculosis, riesgo laboral, posibles adicciones a drogas por vía parenteral y antecedentes de vacunación con BCG reciente o posterior a la infancia¹¹. Además se ha de descartar otros tipos de inmunosupresión añadida, VIH, insuficiencia renal severa, diabetes mellitus.

4.2 Estrategia de diagnóstico de infección latente tuberculosa.

Los métodos difieren según las diferentes guías clínicas. Las pruebas complementarias incluidas hasta el momento son la realización de la prueba de la tuberculina (PT), radiografía torácica y recientemente se ha comenzado a utilizar las nuevas técnicas serológicas. Ambas pruebas, tan solo deberían ser usadas en aquellas personas en que de su resultado pueda derivarse una intervención terapéutica. En la tuberculosis sólo existen dos posibilidades de intervención terapéutica: la del tratamiento de los enfermos o la del tratamiento preventivo de los infectados con alto riesgo de padecer tuberculosis, como representa el caso de los pacientes candidatos a terapia biológica¹¹. Las guías de manejo clínico aplicadas a la población general no son uniformes, y difieren según el país. Las recomendaciones de las pruebas diagnósticas están basadas en la tasa de tuberculosis de la población de cada área, las tasas de vacunación con BCG, así como la accesibilidad y los estudios coste-eficacia de los distintos test. La experiencia con las nuevas técnicas serológicas IGRA en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunitarias, es bastante limitada aún y procede de estudios a pequeña escala, transversales incluyendo la mayoría de ellos la concordancia entre la PT y los IGRA.¹¹

4.2.1 La prueba de la tuberculina

Para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente aún hoy, después de hace más de cien años, se sigue realizando mediante la prueba de la tuberculina. La tuberculina original fue desarrollada por Robert Koch en 1890 como técnica terapéutica a partir de caldos de cultivo de bacilos esterilizados con calor. Sería más tarde, en 1908 cuando Von Pirquet la desarrolló como técnica diagnóstica. Fue el Dr. Seibert quien en 1939 preparó un purificado de tuberculina con sulfato amónico y ácido tricloracético nombrándolo derivado purificado de PPD, al que se denominó lote (49608 de PPD-S). Desde entonces esta técnica ha ido evolucionando y actualmente se realiza a partir de un derivado proteico purificado (o PPD) de la OT (Old tuberculina) o filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado por calor) y un detergente de polisorbato (Tween 80) (Connaught Laboratories, Inc, Swiftwater, PA Park-Davis, Avon CT) que actúa como antiadherente¹⁵. Desde 1965 hasta 1990 se generalizó el uso de la tuberculina tipo PPD con la técnica Mantoux, pero se utilizaron distintas tuberculinas a dosis diferentes con umbrales de positividad distintos y sin bioequivalencias contrastadas. Desde 1990 en España se recomienda emplear el derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina PPD-RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 ml que es la bioequivalencia a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina de patrón internacional, la PPD-S¹⁵

Mecanismo inmunológico

Tras la llegada al pulmón del *M. tuberculosis*, la mayor parte de los macrófagos alveolares no están activados y su actividad bactericida es baja, por lo que aparecen múltiples bacilos viables dentro y fuera de los macrófagos que son transportados por el sistema linfático a los ganglios linfáticos mediastínicos y al torrente circulatorio, desde donde alcanzan la mayor parte de los órganos de la economía activando así una respuesta de inmunidad celular específica y una hipersensibilidad retardada a las tubérculo-proteínas. Esta última se produce porque los macrófagos que fagocitaron el bacilo tuberculoso procesaron los antígenos de la micobacteria y los presentaron a los linfocitos T memoria, los cuales produjeron linfocinas que actuaron como factores quimiotáxicos y factores de crecimiento para otros linfocitos y macrófagos. En este momento, el huésped es capaz de manifestar positividad ante frente a la prueba de la tuberculina. La reacción positiva aparece por primera vez a las 3-6 semanas; aunque, en ocasiones, no se produce hasta 3 meses después de la infección inicial. Con la práctica de la PT, se pone al individuo en contacto nuevamente con los antígenos bacilares contenidos en la tuberculina. Los antígenos inoculados estimulan los linfocitos T sensibilizados y desencadenan en el lugar de la inoculación una reacción de hipersensibilidad celular retardada, que se manifiesta pasadas 48-72 horas, como una zona de infiltración y eritema, a veces con vesículas o necrosis. Lo único que indica una PT positiva es la capacidad de respuesta del organismo frente a uno o varios antígenos de *M. tuberculosis* (u otras micobacterias), como consecuencia del contacto con el bacilo; por tanto, la prueba positiva evalúa el grado de hipersensibilidad celular retardada que está inducida y mantenida por bacilos vivos, o sus antígenos. Desde un punto de vista histológico, el modelo de infiltración celular durante una respuesta de hipersensibilidad celular retardada es trifásica.

Realización de la Técnica Mantoux

La técnica más común para realizar la PT y la realizada en España es la intradermorreacción, conocida como técnica de Mantoux. Ésta consiste en la inyección intradérmica con una aguja del calibre 27 con el bisel hacia arriba en la cara anterior del antebrazo, (0'1 ml) de 2 unidades tuberculina PPD RT-23, en una zona donde no existan lesiones cutáneas. Debe producirse una pápula visible, de 6-10 mm habonosa y evanescente, y no debe sangrar para que la técnica sea correcta. Se recomienda retrasar algo la retirada de la aguja para minimizar la pérdida de antígeno. La tuberculina debe conservarse en la oscuridad a 4°C y ser inyectada antes de 30 minutos después de cargada la jeringa. El vial debe agitarse antes de extraer cada dosis. La solución contiene un estabilizador (Tween 80) que permite utilizar la tuberculina de un envase (multidosis) hasta agotarlo, mientras no se sobrepase la fecha de caducidad. La lectura se realizará a las 72 h midiendo en milímetros la induración que se obtenga en la zona de la inyección y haciendo la medición según el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo. Sólo hay que medir los límites de la induración y, si únicamente hay eritema sin induración, el resultado se registrará como 0 mm. En caso de que la lectura no pueda

realizarse a las 48-72 h, también será válida si se efectúa antes de los 7 días²⁰ No existen diferencias significativas entre las diferentes técnicas de detección y medida de la induración, siempre y cuando se realicen con personal entrenado. El método más empleado es el de la palpación aunque también se han desarrollado distintas técnicas como es el “sistema del bolígrafo” y el uso de un calibrador o pie de rey.

Repetición de la prueba de la tuberculina (efecto empuje, refuerzo o booster)

La reactividad tuberculínica causada por infección por *M. tuberculosis* continúa toda la vida de los individuos, incluso después de administrar tratamiento para la infección latente, pero el grado de respuesta a la tuberculina no permanece invariable, ya que puede debilitarse con el tiempo aunque no llega a desaparecer. Este fenómeno se observa en pacientes de edad avanzada que contrajeron la infección en su juventud. La PT no sensibiliza a una persona no infectada aunque se realice más de una vez. Por tanto, personas infectadas muchos años pueden tener una reacción negativa a la PT; sin embargo, si se vuelve a realizar una nueva PT en un periodo comprendido entre dos semanas y un año pueden presentar una prueba positiva. Este fenómeno, llamado booster, empuje o refuerzo, se presenta porque la primera prueba “refuerza” la respuesta inmune que ha disminuido a lo largo de los años.²⁰ Las tasas de positivización del booster dependen de las poblaciones estudiadas y de la prevalencia de infección de micobacterias no tuberculosas que también podrían reactivar una reacción booster. En Estados Unidos se asume una positivización del 10% de la población sanitaria tras un efecto booster. La PT, aunque se practique más de una vez, no sensibiliza, por la relativamente pequeña masa molecular de los componentes proteicos (10.000 Da) del PPD.²⁰

Interpretación de la PT Para interpretar el resultado de la PT adecuadamente deben comprenderse sus limitaciones. Su sensibilidad, especificidad así como los valores predictivos positivos y negativos que ofrece esta prueba²⁰

Sensibilidad PT Corresponde al porcentaje de pacientes con ILTB o TB que tienen un test positivo. Para interpretar los datos referentes a la sensibilidad, hay que tener en cuenta tres situaciones, la primera es que, tanto para el diagnóstico de infección latente tuberculosa como de enfermedad tuberculosa, aún hoy se carece de una técnica de referencia o “Gold standard”. La segunda es que estos test se utilizan para el cribado de ILTB y que su sensibilidad deriva de los resultados de los pacientes en los que se confirma enfermedad tuberculosa activa (una situación inmunitaria diferente). Por lo tanto, la sensibilidad puede estar infravalorada ya que la confirmación de la validez del test se realiza con aquellos pacientes con PT positivas que tras el seguimiento desarrollan la enfermedad, es decir, que no desarrollaron un control de la infección. Y la tercera situación es que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa no puede trasladarse con precisión al diagnóstico de infección latente, pues ésta no puede estimarse directamente. La sensibilidad puede verse afectada por los falsos negativos. Estos pueden deberse a defectos de la técnica o a

enfermedades y situaciones que provoquen inmunodepresión, incluida la TB grave y la pleural, (hasta un 25% de los casos con tuberculosis activa presenta un PPD negativo) Un falso negativo en pacientes tuberculosos puede deberse al estado de inmunosupresión general provocado por la propia enfermedad, de hecho la mayor parte de estos pacientes revierten a positivo tras tres semanas de tratamiento, cuando comienza la recuperación de la respuesta inmune²¹

Especificidad de la PT

Es el porcentaje de pacientes que no presenta contacto con el bacilo y que presenta un test negativo. Una falsa positividad de la reacción a la tuberculina puede venir determinada por diversos motivos restando especificidad a la prueba.

El principal inconveniente de la PT radica en que la mayoría de las proteínas presentes en el PPD no son específicas de *Micobacterium tuberculosis*, sino que las comparte con otras micobacterias. Esto provoca una disminución de la especificidad de la prueba, ya que individuos sensibilizados por exposición previa a otras micobacterias no tuberculosas o vacunados contra la TB también responden inmunológicamente al PPD. La vacunación se realiza con un bacilo vivo de la cepa de *Micobacterium bovis* desarrollada por Calmette y Guérin que comenzó a utilizarse en 1921 en seres humanos. Desde entonces es la única vacuna que se utiliza para la prevención de la tuberculosis.²¹ Las vacunas con virus vivos atenuados (polio, varicela, fiebre amarilla, tífus oral (TY21a) BCG, pueden suprimir la respuesta a la PT tras 48 horas de la por lo que se recomienda realizar la PT el mismo día de la vacunación o esperar de 4-6 semanas para la realización de misma. También, los falsos negativos pueden ser la consecuencia de una ausencia de reactividad generalizada (anergia). Aparte de la inmunosupresión generada por infecciones como el VIH o la farmacológica, existen otras circunstancias que contribuyen al estado de anergia, como son: la leucocitosis, la anemia, el embarazo, la uremia, la diabetes mellitus, la cirugía, la sarcoidosis, y un estado nutricional deficiente. El estado de anergia se puede demostrar midiendo la respuesta cutánea a la aplicación intradérmica de un multitest que contiene varios antígenos de distribución ubicua, cuya inducción ha ocurrido en forma natural y un control negativo de glicerina.

4.2.1 Técnicas serológicas in vitro de Interferón-Gamma Release Assays

Estas técnicas, denominadas Interferón Gamma Release Assays (IGRA), se basan en el principio de que las células T sensibilizadas de los individuos infectados producen interferón (IFN) gamma al reencontrarse con los antígenos de *M. tuberculosis*. La liberación de IFN se puede cuantificar mediante ELISA (Quanti-FERON-TB Gold in Tube), o ELISPOT (T-SPOT.TB) tras la estimulación in vitro de los linfocitos con los antígenos micobacterianos. Actualmente existen dos técnicas comercializadas para el diagnóstico de la infección / enfermedad tuberculosa: Quanti-FERON-TB Gold in Tube, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) y (T-SPOT.TB, Oxford Immunotec, Oxford,UK) Estas nuevas técnicas permiten discriminar a los pacientes vacunados por BCG y a los infectados por algunas micobacterias ambientales. Además se realizan mediante una única

extracción de sangre y no precisa que el paciente acuda una segunda vez a la lectura como el mantoux. Otra ventaja adicional es que incorpora controles para detectar anergia y excluir a los falsos negativos. Pero se necesita un laboratorio equipado con personal entrenado, se desconoce el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa cuando son positivos y su negatividad no excluye esta posibilidad.

Tipos de IGRAs y métodos de realización

Desde que en el año 2001 fue aprobado por la FDA el primer test QuantiFERON-TB test (QTF) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) para el diagnóstico de ILTB, se han realizado múltiples modificaciones. La primera generación de IGRA, QTF fue retirada en el año 2005 por presentar menor especificidad que la PT. Para mejorar la especificidad frente a la PT se desarrollaron una segunda generación de IGRAs que presentaban Early Secretory Antigenic target-6 (ESAT-6) y Cultura Filtrate Protein 10 (CFP-10) Estas proteínas se encuentran en el M tuberculosis y estimulan la fabricación de INF- γ en la mayoría de las personas infectadas, pero no se encuentra en la vacuna BCG y ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas, aunque si presentes en *M. Kansasii*, *M. szulgai*, and *M. marinum* pudiendo generar un falso positivo²³ En el año 2005 QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) fue el segundo IGRA aprobado por la FDA. Las CDC recomendaron la utilización de este test en todas las circunstancias en cuales el TST fuese recomendado incluido la investigación de contactos, evaluación de inmigrantes y programas de cribado para control de infección (por ejemplo en personal hospitalario). Presentaba una limitación, el resultado tenía que obtenerse en laboratorios que pudiesen procesar la muestra en poco tiempo tras la extracción ya que precisaban mantener la muestra de sangre fresca con los linfocitos viables. En el año 2007 fue aprobado por la FDA para subsanar este problema la última generación QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia), y que además de utilizar ESAT-6, CFP10 añadía un tercer antígeno micobacteriano: el TB 7.7. Este último QFT-GIT) actualmente está comercializado y disponible en algunos centros hospitalarios²³

Método de interpretación de QuantiFERON-TB- γ Gold® (QFT-TB Gold):

La prueba se realiza incubando 1 ml de sangre periférica anticoagulada con heparina (no sirve otro anticoagulante) en cada uno de los cuatro pocillos que contienen los diferentes antígenos: suero salino como control negativo; fitohemaglutinina como control positivo, para medir la capacidad de linfoproliferación de los linfocitos de cada paciente; y los antígenos referidos con anterioridad. La sangre se debe incubar con estos antígenos antes de las siguientes doce horas de su extracción. Siguiendo un periodo de incubación durante 16-24 h a una temperatura de 37°C, se determina la concentración de interferón- γ en el plasma mediante una técnica de ELISA. Los resultados deben

ser calculados usando un software proporcionado por el fabricante. Junto con unos criterios de interpretación aprobados por la FDA para QuantiFERON-TB Gold In Tube Test (QFT-GIT). En julio 2008 fue aprobada por la FDA la otra técnica serológica disponible en la actualidad, el T-Spot. Se basa en el mismo principio que el QFT-TB Gold; la identificación de linfocitos T productores de interferón- γ en respuesta a péptidos proteicos de ESAT-6 y CFP-10 en lugar de los antígenos enteros mediante ELISPpot.²³

LIMITACIONES DE LOS TEST SEROLÓGICOS IGRA

Posible efecto booster por Mantoux previo

Se han observado diferentes resultados como aumento en las secreciones de INF sin contactos de riesgo “conversiones” (atribuidos a fenómenos de booster tras PT o a una reinfección reciente) Es importante conocer que en la prueba de la tuberculina se inocula un derivado proteico purificado (PPD) de la OT (Oíd tuberculin) esterilizado por calor, este derivado contiene los antígenos ESAT-6 and CFP-10, que son utilizados también como antígenos en los IGRA comercializados (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, QFT.GIT, [Cellestis Ltd, Carnegie, Australia] and T-SPOT®.TB *Oxford Immunotec Ltd, Oxford, U.K.+ , así como las fitohemaglutininas heparin-binding hemagglutinin (HBHA) que son otros antígenos específicos a la tuberculosis. Basándose en esto, una prueba de la tuberculina tiene capacidad por si sola de estimular una secreción de INF- γ en un paciente estudiado por test in vitro, evocando un falso positivo. Es decir la realización de un doble cribado (primero una prueba tuberculina seguida de un test in vitro, puede estar limitada por una positivización del IGRA secundaria al PPD inoculado en la prueba de la tuberculina. Este hecho podría afectar a la especificidad de las técnicas in vitro, una de las grandes ventajas de los IGRA sobre la prueba de la tuberculina. Se han publicados datos dispares probablemente atribuidos a las diferentes características poblacionales y los tiempos utilizados desde la inoculación PT y la realización de los IGRA. Las últimas publicaciones en las que se basan los datos incluidos en recientes actualizaciones de guías clínicas como la Canadiense recomiendan la realización del IGRA antes de los 7 días tras la inoculación. Sugiriendo la realización del test in vitro el día que el paciente acude a la lectura del mantoux, a las 72h.²³

4.2.2 DIAGNÓSTICO DE ILTB EN PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO (PT VS IGRA)

El resultado de estos test, que miden la respuesta inmunitaria, en poblaciones que se encuentran bajo una inmunosupresión es difícil de interpretar, y hay que seguir asumiendo ciertas limitaciones, ya que los resultados pueden variar dependiendo el tipo de inmunosupresión. En los trabajos realizados sobre pacientes HIV la mayoría de los autores de resaltan: que existe mayor numero de resultados indeterminados, cuando mayor es la linfopenia (<200 linfocitos / mm³) tanto en las pruebas serológicas como las PT. Además sugieren, que en pacientes VIH no hay estudios con potencia suficiente que indiquen cuál es el método diagnostico más

idóneo para descartar ILTB, y abogan por una individualización dependiendo de la situación clínica del paciente²³

En los últimos años se han utilizado estas técnicas para el diagnóstico de ILTB en pacientes con enfermedades crónicas que requieren tratamientos prolongados con fármacos que afectan a la inmunidad celular (esteroides, ciclosporina, metotrexato, anti TNF, etc.) La mayoría de estos pacientes padecen patologías reumatológicas o digestivas que precisan tratamiento inmunosupresor como metotrexato o glucocorticoides para el control de su enfermedad y que no puede ser retirado previo a la realización de estas pruebas. Los resultados de los estudios que analizan el impacto de fármacos inmunosupresores incluidos los propios fármacos biológicos en la respuesta de las diversas técnicas diagnósticas difieren. Bartalesi y col en una amplia muestra de pacientes reumatológicos bajo diferentes tratamientos concluyeron que los esteroides afectaban a la positivización del PT y el QTF-GIT (OR 0.4 y 0.3 respectivamente) y que los pacientes que precisaban tratamiento asociado al anti TNF disminuían la respuesta a la PT (OR 0,3) sin afectarse el resultado de la prueba serológica. Estos resultados son diferentes de los publicados por Malitus y col y que evaluaba a 142 pacientes con patologías inflamatoria reumatológica tratados con fármacos inmunosupresores incluidos los anti TNF. Los resultados reflejaron que el QFT reflejaba mejor que la PT la posibilidad de infección y que los esteroides y los tratamientos clásicos (metotrexato, corticoides) no modificaban la respuesta del QFT, pero esta sí se veía modificada por el uso de fármacos TNF- α . Estos resultados además se apoyaban en estudios in vitro que demuestran que los anti TNF disminuyen la activación de los linfocitos CD4+ por los antígenos micobacterianos, lo que se traduce en una menor secreción de IFN- γ . En cuanto al estudio de ILTB en pacientes reumatológicos frente a controles sanos, también existen datos dispares, autores como Ponce de León y col 2008, encontraron una tasa menor de ILTB en pacientes con AR (45%) que en los controles 59% o Papay y col 2010, que demostraron una tasa menor de positivización de los IGRA en enfermedades inflamatoria intestinal bajo tratamiento biológico comparado con aquellos que no se encontraban en tratamiento. En contra otros autores han obtenido tasas similares (Greenberg y col Schoepfer y col. 2009, Shovman y col 2009, incluso tasas superiores Gogus y col.,2009 Inanc y col.,2009) en otro tipo de patologías autoinflamatorias²³

Los estudios publicados que comparan ambos test en pacientes reumatológicos en tratamiento anti TNF o candidatos a estos siguen mostrando altas tasas de discordancias entre ambos test. A pesar de la multitud de estudios realizados no se puede obtener datos concluyentes debido a diferencias metodológicas y a los pequeños tamaños de las muestrales. En ellos se concluye que la concordancia entre la PT y los IGRA es baja y que los resultados discordantes PT(+), IGRA(-) tienen su origen en la vacunación previa con BCG. En lo que se refiere a la correlación entre IGRA y factores de riesgo para TB, en un reciente estudio realizado sobre 142 pacientes con enfermedad mediada por mecanismo inflamatorio los IGRA estaban más estrechamente relacionados con factores de riesgo para ILTB que la tuberculina. No obstante aún no existiendo un consenso

entre las diferentes guías clínicas debido a la discordancia de datos, en general los datos disponibles sugieren que el T-SPOT-TB es más sensible que la prueba de la tuberculina y el quantiFERON TB-G con un porcentaje menor de estudios indeterminados, aunque estos datos hay que interpretarlo con reservas dada la baja potencia estadística de los estudios y los diferentes grados de inmunosupresión.²³

4.3. REALIZACIÓN DE RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN EL CRIBADO INICIAL

En todas las guías europeas se recomienda la realización de una radiografía de tórax (rx tórax) en proyección lateral y antero posterior antes de comenzar con un tratamiento biológico, o al menos, disponer de una realizada en los últimos tres meses. Esta práctica es controvertida porque en la mayoría de los pacientes con tuberculosis latente las radiografías de tórax son normales. En los pacientes con PT negativa pueden encontrarse lesiones indicativas de infección tuberculosa ya que existen fenómenos de anergia cutánea en enfermos crónicos. Algunos sujetos con ILTB presentan anomalías sugestivas de infección tuberculosa previa, estas imágenes difieren de los cambios radiológicos producidos por enfermedad activa. En la ILTB podemos observar pequeños nódulos con o sin cicatrices en los lóbulos superiores asociado a pérdidas de volumen. Los nódulos y las lesiones cicatriciales fibróticas pueden contener bacillos que lleguen a progresar y desarrollar una enfermedad tuberculosa. Por el contrario, nódulos calcificados apicales o engrosamiento pleural basal poseen un menor riesgo a progresión tuberculosa. Si las radiografías presentan lesiones sugestivas de TB, existe un consenso en todas las guías clínicas: primero ha de descartarse una posible enfermedad activa (examen clínico, examen bacteriológico) y si esta queda descartada se ha de realizar tratamiento quimioprolifáctico independientemente del resultado de la PT o IGRA.

Técnicas Radiológicas en enfermedad tuberculosa

Tanto la TB pulmonar como la extrapulmonar carecen de signos radiológicos patognomónicos, aunque en la primera la principal sospecha diagnóstica se basa en una imagen radiológica indicativa. Es una técnica sensible, pero poco específica. Actualmente tiene una gran importancia la tomografía computarizada (TC) de alta resolución para la diferenciación entre lesiones residuales y activas. La TB antigua, generalmente, presenta hallazgos radiológicos diferentes de la TB activa. Los hallazgos radiológicos fundamentales relacionados con la TB primaria son: a) infiltrados u opacidades parenquimatosas, que corresponden al foco neumónico inicial, segmentario de pequeño tamaño; b) adenopatías, sobre todo paratraqueales e hiliares, localizadas preferentemente en el hemitórax derecho; c) atelectasia segmentaria, producida por compresión ganglionar de la luz bronquial o por TB endobronquial, sobre todo en el lóbulo medio; d) derrame pleural, que suele ser unilateral; y e) TB miliar, que es poco frecuente y se corresponde a una diseminación hematógena inicial autolimitada. Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar hallazgos menos característicos, e incluso la radiografía puede ser normal. Los hallazgos radiológicos de la TB

reactivada o postprimaria son: a) condensaciones del tipo bronconeumónico, parcheadas de localización preferentemente posteriores en lóbulos superiores; b) cavitación única o múltiple de diversos tamaños con o sin niveles hidroaéreos; c) derrame pleural secundario a una fístula broncopleural; d) micronódulos dispersos secundarios a diseminación hematógena que pueden formar grandes cavernas por coalescencia ^{24,25}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente desconocemos la incidencia de enfermedad tuberculosa o la prevalencia de infección latente en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. A pesar de que en una población como la nuestra aún existen altas tasas de tuberculosis. Se han publicado estudios que evalúan la incidencia de enfermedad e infección tuberculosa en pacientes con patologías digestivas y reumatológicas que precisan tratamientos biológicos para el control de su enfermedad. Sin embargo, aún desconocemos si el riesgo real de reactivación tuberculosa es mayor que el de la población general o incluso si aplicando las medidas correctas de tamizaje de infección latente por Tuberculosis. En cuanto a las pruebas diagnósticas disponibles para descartar una ILTB, aún no existe una prueba de referencia o “gold standard”. Disponemos del clásico Mantoux y de los nuevos IGRA, que a pesar del gran desarrollo de estos últimos muestran una sensibilidad similar al Mantoux para poblaciones no vacunadas o no vacunados en la infancia.

En cuanto a la monitorización de los pacientes, que ya se encuentran en tratamiento, se recomienda la realización anual de un nuevo Mantoux, o IGRA, a pesar de que aún no se sabe con exactitud si los resultados de las distintas pruebas diagnósticas se verán modificadas por el efecto del fármaco sobre el sistema inmune. Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la respuesta a los IGRA puede verse atenuada en pacientes que se encuentran en tratamiento anti-TNF, con lo que limitarían la sensibilidad en el diagnóstico de una conversión precoz en dichos pacientes. En México, el Mantoux sigue siendo, en la práctica clínica habitual, una prueba protocolizada y rutinaria en pacientes con enfermedad reumatológica que se encuentran en terapia continua con tratamientos biológicos. Se realiza anualmente sin suspensión del fármaco, con objeto de descartar la existencia de una infección latente tuberculosa de adquisición reciente, pero no se valora la posibilidad de la existencia de un falso negativo de la prueba por la utilización del fármaco. Dado el escaso número de pacientes reumatológicos estudiados en las publicaciones previas y que los datos obtenidos en trabajos sobre patologías (artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal) hemos considerado necesario realizar este trabajo, con la finalidad de obtener un mejor conocimiento para la prevención de enfermedad tuberculosa en los pacientes.

CUAL ES LA PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL POR MAS DE 1 AÑO?

JUSTIFICACION

La introducción de la terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral como tratamiento de ciertas enfermedades reumatológicas, ha dado pauta para cambiar la evolución de la enfermedad y tener una alternativa para pacientes con mala respuesta a la terapia convencional. En varios estudios ha demostrado su efectividad; sin embargo, desde la introducción de la terapia biológica con anticuerpos antifactor de necrosis tumoral (anti-FNT) se ha reportado un aumento en la incidencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, por lo que es importante realizar un adecuado protocolo de estudio previo al inicio del tratamiento con medicamentos anti-TNF para identificar a los pacientes con tuberculosis latente y disminuir el riesgo de reactivación de la enfermedad

HIPOTESIS

Terapia anti tnf, Tiempo de Evolucion de la enfermedad reumatologica, Tiempo de tratamiento con terapia Biologica, Comorbilidades DM2, HAS, Estado Nutricional bajo, edad, sexo se asocia con incremento en tuberculosis latente

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas que recibieron tratamiento con inhibidores de factor de necrosis tumoral por mas de 1 año adscritos a la consulta externa de Reumatología CMN 20 de Noviembre

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si existe relación entre la prevalencia de tuberculosis latente y la actividad de la enfermedad reumatológica.
- Determinar si existe relación entre la prevalencia de tuberculosis latente y tipo de anti tnf en tratamiento.
- Describir factores como Edad, Sexo, Tiempo de Evolucion de la enfermedad reumatologica, Tiempo de tratamiento con terapia Biologica, Comorbilidades DM2, HAS, Estado Nutricional bajo se asocian a la tuberculosis latente .

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio Transversal descriptivo.

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes adscritos a la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital CMN 20 Noviembre del ISSSTE, con diagnóstico de enfermedad reumatologica (Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante, Artritis Psoriasica) en tratamiento Anti TNF al menos 1 año.

UNIVERSO DE TRABAJO
 CMN 20 NOVIEMBRE, ISSSTE

TIEMPO DE EJECUCION
 MARZO 2017-JULIO 2017

MUESTRA

La N se calculó mediante la fórmula propuesta para es estudio

Odds ratio aproximado que se desea estimar	3
Frecuencia de la exposición	0.05%
Poder estadístico α (80%)	0.2
Razón de Tamaño de la muestra = 1	1
Tamaño de la muestra casos	30
Total	30

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15
 Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	ESCALA MEDICIÓN.
Edad	Período de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento	Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del evento. <55, 55-65, >65 años.	Cualitativa Dicotomica	0: <30 1:>30
Sexo	El término sexo se deriva de las características biológicamente determinadas, relativamente invariables del hombre y la mujer.	Sexo del paciente consignado en su expediente clínico Hombre Mujer	Cualitativa Dicotomica	Nominal 0: Hombre 1: Mujer
Peso	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado en el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
IMC	Grado de adecuación de la ingesta / nutrientes, de acuerdo a la presencia de bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad.	Evaluación del estado nutricional de la población, mediante la utilización del IMC. Indicador: IMC= Bajo peso= sujetos con IMC <18.5 Peso normal sujetos con IMC entre 18.5 -24.99 Sobrepeso y obesidad: Sujetos con IMC: 25 y mas	Cualitativa	Nominal Bajo peso Peso normal Sobrepeso y Obesidad

Tiempo de permanencia en terapia Biologica	Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de inicio de terapia biologica a la fecha	Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de inicio de terapia biologica a la fecha de la captura de los datos. Tiempo: No Menor de 3 meses	Nominal	Numerica
Terapia biologica	Son fármacos modificadores de la enfermedad para prevenir o reducir la inflamación provocada por la enfermedad reumatológica	Son fármacos modificadores de la enfermedad para prevenir o reducir la inflamación provocada por la enfermedad reumatológica	Cualitativa	0:Etanercept 1:Infiiximab 2:Adalimumab 3:Certolizuma 4: Golimumab
Diabetes Mellitus 2	Glucemia mayor de 126 mg/dl.	Glucemia mayor de 126 mg/dl.	Cualitativa Dicotomica	0:Presente 1: Ausente
Dislipidemia	Colesterol mayor de 200 mg/dl; colesterol LDL > 160 mg/dl; Colesterol HDL > 40 mg/dl; TG >150 mg/dl Ingesta de fármacos hipolipemiantes.	Colesterol mayor de 200 mg/dl; colesterol LDL > 160 mg/dl; Colesterol HDL > 40 mg/dl; TG >150 mg/dl Ingesta de fármacos hipolipemiantes.	Cualitativa Dicotomica	0:Presente 1: Ausente
Uso de esteroides	Consumo de corticoesteroides sintéticos.	Uso de corticosteroides actualmente o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más	Cualitativa Dicotomica	0:No 1: Si
Artritis Reumatoide	Enfermedad crónica y degenerativa que se caracteriza por provocar la inflamación de la membrana sinovial (membrana que alimenta, protege y cubre los cartilagos) de las articulaciones y en los tejidos circundantes..	Todos los pacientes que estén diagnosticados en el expediente con dicho padecimiento.	Cualitativa Dicotomica	0: NO 1: SI
Espondilitis Anquilosante	Enfermedad autoinmune que se caracteriza dolor lumbar inflamatorio, afeccion de entesis, articular, y manifestacion extraarticulares; oculares, pulmonares,cardiacas.	Todos los pacientes que estén diagnosticados en el expediente con dicho padecimiento.	Cualitativa Dicotomica	0:No 1: si
Artritis Psoriasica	Enfermedad autoinmune que se caracteriza por enfermedad articular inflamatoria,Distrofia ungueal,dactilitis,Formacion de hueso yuxtaarticular.	Todos los pacientes que estén diagnosticados en el expediente con dicho padecimiento.	Cualitativa Dicotomica	0:No 1: si
Tuberculosis Latente	Infecion por Mycobacterium tuberculosis sn manifestacion clinica. Determinacion de Prueba de Tuberculina; considerandola (+) con una induracion mayor de 5 mm. Asi como presencia de Placa de Torax normal.	Infecion por Mycobacterium tuberculosis sin manifestaciones clinicas evidentes. Con Prueba de tuberculina (+) y Placa de Torax normal.	Cualitativa Dicotomica	0:no 1:si

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del comité local de investigación y ética en investigación en salud se realizará un estudio analítico, descriptiva en pacientes con diagnóstico de patologías reumáticas, en tratamiento con terapia biológica anti tnf por un mínimo de 1 año, tratados en la consulta externa de reumatología del CMN Hospital 20 de noviembre en México, DF

Se identificarán a los pacientes con diagnóstico de padecimientos reumatológicos, y se seleccionara a los que se encuentren con uso de terapia anti TNF y a esos pacientes que cumplan con los criterios de selección.

PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

Se ingresaran los pacientes que estén actualmente en tratamiento con terapia anti TNF, que cuenten con los criterios de inclusión. Se Realizara en la consulta externa un cuestionario donde se determinara las variables: Terapia anti tnf en tratamiento, edad, Sexo, Tiempo de Evolución de la enfermedad reumatologica, Tiempo de tratamiento con terapia Biológica, Comorbilidades DM2, HAS, Estado Nutricional. Se solicitara placa de tórax y Prueba de tuberculina que se realizara en la unidad y se citara en la consulta externa para revisión de las Pruebas de tuberculina y Placa de tórax y se capturaran los resultados.

Una vez aplicadas las cédulas de acopio se procederá a la codificación de las variables. (Anexo 2) Después se elaborará una base de datos en el programa Excel de Office. Donde una vez que se capturará en su totalidad, esta base de datos se exportará a un Programa estadístico.

Se determinaran las medias de todas las variables y las desviaciones estándar para establecer la dispersión de los datos; posteriormente se compararan las medias entre los grupos mediante χ^2 y t de Student según el tipo de cada variable y la prueba de Mann-Whitney se utilizaran para las variables, asi como se utilizará la prueba de chi-cuadrado para la comparación de los datos categóricos.

Se realizara un análisis de regresión logística multivariada para comparar la respuesta clinica. Todas las pruebas estadísticas seran evaluadas en el nivel de significancia de 0.05, los valores de P y los intervalos de confianza del 95%. El análisis estadístico se realizara con IBM SPSS.

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido

por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Se considera una investigación de riesgo mínimo para el paciente, investigador y medio ambiente y se llevará a cabo de acuerdo a los aspectos establecidos en el artículo 4º constitucional.

Se intentará establecer la prevalencia de Tuberculosis latente, mediante la realización de cuestionarios, se solicitará Placa de torax y la determinación de PPD en pacientes en terapia anti TNF, en las siguientes enfermedades reumáticas: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriasica. Y mediante la consulta se analizará los resultados.

Con los resultados se establecerá la concordancia del estudio en población mexicana con los resultados de la literatura médica existente hasta el momento.

A los pacientes que resulten positivo al tamizaje, considerando positivo a la Determacion (+) de PPD mayor de 5 mm. Se dará seguimiento y manejo de acuerdo a las Guías de ACR del 2015 con un esquema de Isoniacida 100 mg por un mes.

Se llevará a cabo la investigación al ser autorizada por el comité local de investigación y ética en investigación en salud. Se garantiza la seguridad del paciente y el uso de su información de forma exclusiva para estadística dentro de esta investigación. En todo momento se cuidará la privacidad e integridad de los participantes del estudio, así como su información, que se manejará de forma confidencial.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Se trata de un estudio Retrospectivo; Estudio que cumplirá lineamientos y bajo riesgo Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, se apega las normas éticas y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

INVESTIGACIÓN RIESGO MINIMO:

Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El trabajo de Investigación será aprobado por el comité Local de Investigación del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Este estudio representa una investigación sin riesgo.

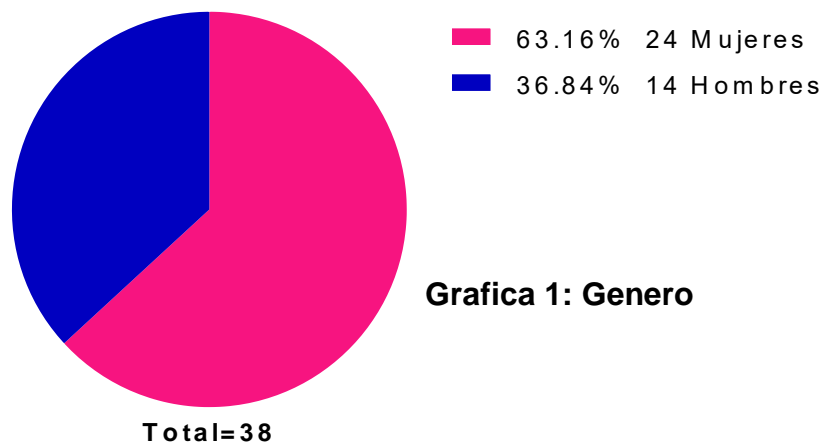
Con los resultados se establecerá la concordancia del estudio en población mexicana con los resultados de la literatura médica existente hasta el momento.

A los pacientes que resulten positivo al tamizaje, considerando positivo a la Determacion (+) de PPD mayor de 5 mm. Se dara seguimiento y manejo de acuerdo a las Guias de ACR del 2015 con un esquema de Isoniacida 100 mg por un mes. Se dara seguimiento, por consulta externa a todos los pacientes.

RESULTADOS

Población en estudio:

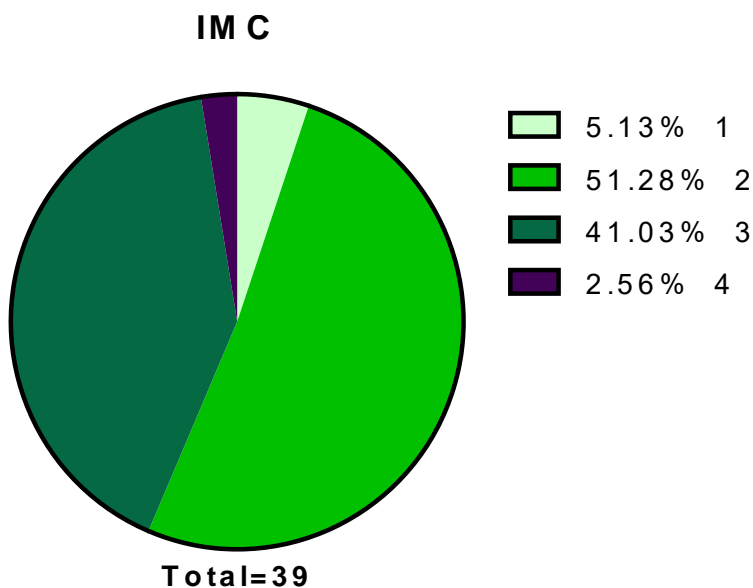
Se encontró una población total de 38 pacientes del Servicio de Reumatología del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre quienes cumplieron lo criterios ya mencionados. De los cuales pacientes. Del total, 24 fueron mujeres (63.1%), y 14 Hombres (36.8%) con una relación de Hombre/ Mujer 1:2. (**Ver Grafica 1**)



Grafica 1: Genero

En el presente estudio la edad promedio es de 50.8 años. Donde se observo que la Mediana (48 años), donde el paciente de menor edad fue 25 años, y el mayor de 81 años.

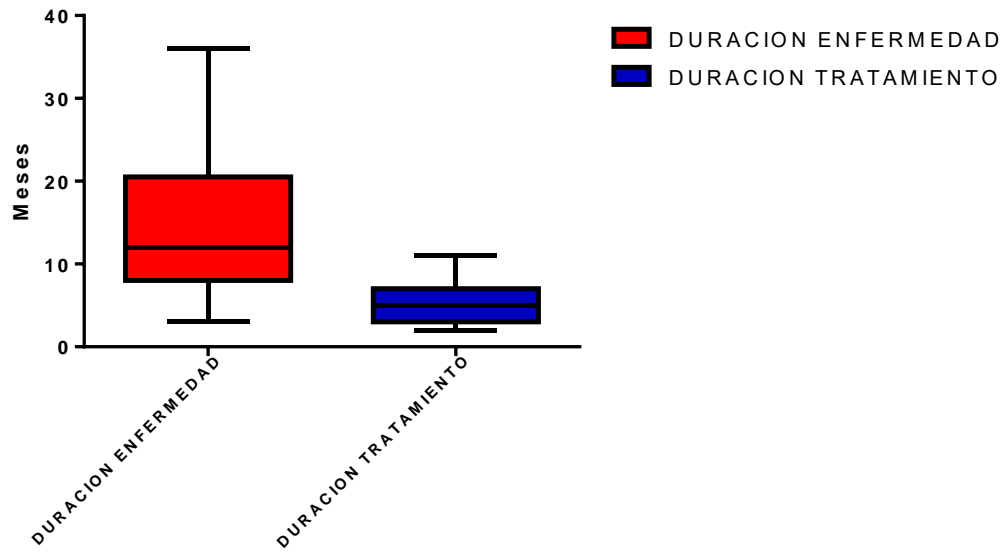
El IMC que al categorizarlo en 4 Grupos de acuerdo a la OMS; el 50% (19) de la población estudiada presentan un peso normal, y con sobrepeso el 42% (16) y solo el 2% presenta Obesidad. **(Grafica 2)**



GRAFICA 2: IMC

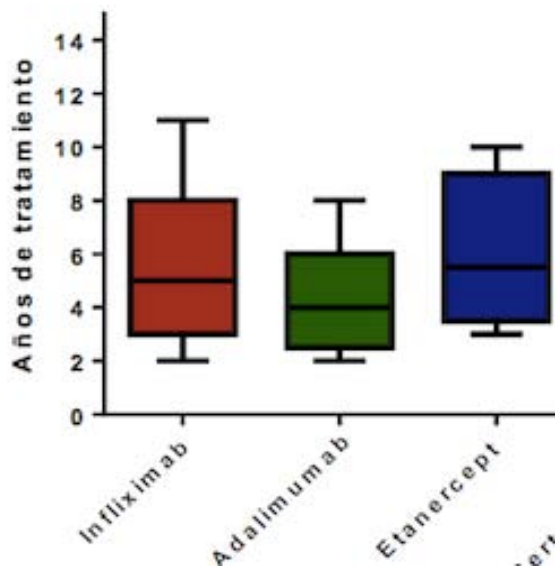
Con respecto a la enfermedad reumatológica que se encuentra con terapia anti tnf de la muestra obtenida (68.4%) 26 corresponden a Artritis Reumatoide, (26.3%) 10 a Espondilitis anquilosante, y el (5.2%) 2 a Artritis psoriasica. De los cuales (39.4%) se encuentran en tratamiento con Infliximab y el 44.7% se encuentran con Adalimumab, y el 15.7% con Etanercept. Considerando que la duración del tratamiento al ser categorizados, el 47.8% se encuentran con una duración entre 2-4 años, de 5-7 años el 31.7%, obteniéndose de la población en total el 21.1% cuenta con una duración de mas de 8 años. **(Grafica 3)**

De los pacientes que se incluyeron se observo en pacientes con Artritis reumatoide; el 38% se encontraban en remisión de la enfermedad; y el 50% con actividad leve de la enfermedad en correlación con score de DAS, y el 11% a la evaluación se encontraban con actividad moderada de la enfermedad.



D

GRAFICA 3: DURACION DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO



GRAFICA 4 TERAPIA ANTI TNF Y DURACION DE LA MISMA

TABLA 1: VARIABLES EPIDEMIOLOGICOS

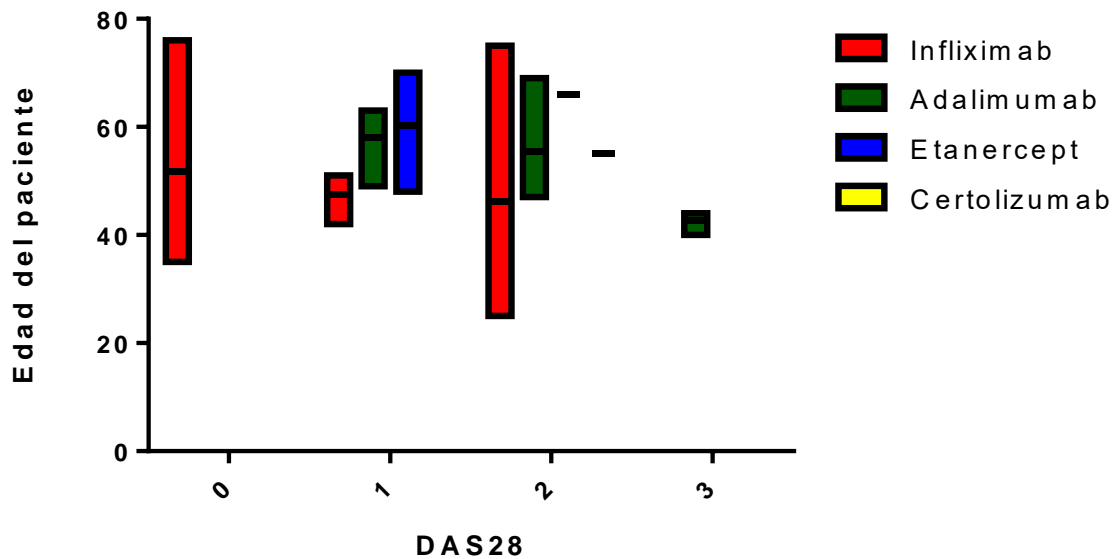
VARIABLES	POBLACION TOTAL N=38	
SEXO		
MUJER	24	(63.1%)
HOMBRE	14	(36.8%)
EDAD		
<30	4	(10.8%)
>30	34	(89.1%)
IMC		
BAJO PESO	2	(5%)
PESO NORMAL	19	(50%)
SOBREPESO	16	(42%)
OBESIDAD	1	(2.6%)
DURACION ENFERMEDAD REUMATOLOGICA		
2-7 AÑOS	5	(13%)
8-16 AÑOS	20	(52%)
>16 AÑOS	13	(34%)
ENFERMEDAD REUMATOLOGICA		
AR	26	(68.4%)
ESPONDILITIS ANQ	10	(26.3%)
ARTR PSORIA	2	(5.2%)
TERAPIA ANTI TNF		
INFLIXIMAB	15	(39.4%)
ADALIMUMAB	17	(44.7%)
ETANERCEPT	6	(15.7%)
DURACION ANTI TNF		
2-4	18	(47.3%)
5-7	12	(31.7%)
+8	8	(21.1%)

También se obtuvieron los valores promedios de diversas variables clínicas como Edad, Sexo, IMC, Duración de Enfermedad Reumatológica, Enfermedad reumatológica, comorbilidades asociadas.

Así como la asociación con un FARME, donde se evidencio que el 18.4% (7), no se encontraban con FARME adicional como Metotrexate, Leflunomida y Sulfasalazina, considerando que de este grupo, 71% (5) se encontraban con Adalimumab en monoterapia.

TABLA 2: VARIABLES DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

VARIABLE	POBLACION TOTAL: 38	
FARME ADICIONAL		
SI	31	(81.5%)
NO	7	(18.4%)
FARME		
METOTREXATE	18	(47.3%)
LEFLUNOMIDA	8	(21.1%)
SULFASALAZINA	5	(13.1%)
NINGUNO	7	(18.4%)
GLUCOCORTICOIDES		
SI	6	(15.7%)
NO	32	(84.3%)
COMORBILIDADES		
DM2	12	(31.8%)
HAS	5	(13.5%)
DISLIPIDEMIA	7	(18.4%)
OSTEOPOROSIS	10	(26.3%)
NINGUNO	3	(7.8%)



GRAFICA TERAPIA ANTI TNF Y ASOCIACION DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN AR

ANALISIS Y DISCUSION

En pacientes reumatológicos existen alteraciones inmunológicas que predisponen el desarrollo de múltiples infecciones. Se han descrito múltiples factores que lo condicionan; asplenia funcional, alteración del sistema fagocítico. Añadido a esto el uso de agentes biológicos que producen la disminución de linfocitos T y B, y el uso agregado de corticoides, ampliamente extendido, bloqueando la proliferación de células T citotóxicas, actividad microbicida y respuesta inmune antígeno-específica, produciendo un compromiso importante de la inmunidad celular, y un aumentando el riesgo de infecciones por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*. (27)

El interferón gamma es una molécula importante para el escrutinio de la infección tuberculosa, y su participación es imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a dicho microorganismo. Esta citoquina, producida por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK, activa los macrófagos infectados, con la consiguiente liberación de IL-1 y TNF- α que limitan el crecimiento y la multiplicación de las micobacterias, por lo que la Infección de Tb latente se pueden detectar por medio del test de QuantiFERON, Prueba de tuberculina ya que este hace una medición de las células TNF frente al *Mycobacterium sp.* (27)

Un estudio realizado por Guilarte R. et al., en Francia indica que el riesgo de desarrollar tuberculosis es más alto cuando se utiliza el anti-TNF, ese estudio fue prospectivo el cual analizó pacientes incluidos en el registro RATIO (French Research Axedon Tolerance of Biotherapies), diseñado exclusivamente para analizar todos los casos de tuberculosis que ocurrieron desde febrero de 2004 hasta enero del 2007 en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo terapia anti TNF. En él se confirmaron 69 casos de tuberculosis en un total de 57,711 pacientes año bajo tratamiento anti-TNF durante el período 2004-2006. Por lo que la incidencia anual para tuberculosis ajustada por edad y sexo entre los pacientes que recibían anti-TNF comparada con la población general fue de 116.7 pacientes año (IC 95% 10.6222.9) por 100,000 pacientes, y el Standardized Incidence Ratio (Tasa de incidencia estandarizada [SIR]) fue de 12.2 (IC 95% 9.7-15.5)²⁸

En este estudio se encontró que 24 (63.3%) pacientes son de sexo femenino y 14(36.8%) de sexo masculino, esperado a que la mayoría de la población sea de sexo femenino ya que las patologías reumatológicas presentan gran incidencia en esta población. En cuanto a las edades de la población se ve una distribución un tanto simétrica siendo una prevalencia el rango mayor de 30 años de un 89% de la población ²⁸

La Organización Mundial de la salud refiere que el sexo masculino es mayormente diagnosticado con tuberculosis, sin embargo, la tuberculosis es una de las infecciones que presenta una mayor mortalidad femenina, algunos estudios reportan que las mujeres presentan mayores tasas de letalidad y de progresión de infección tuberculosa latente a enfermedad al entrar en la edad fecunda. Sin embargo se espera en cuanto al sexo que este sea de predominio femenino debido a que las enfermedades reumatológicas tienen alta incidencia en los pacientes femeninos²⁸.

Se pudo determinar que, en cuanto al tratamiento biológico administrado a los pacientes en nuestra unidad, tienden a presentar una distribución heterogénea ya que el 44% (17) pacientes tiene terapia con adalimumab, 39% (15) infliximab, 15% (6) etanercept.

Entre las comorbilidades encontradas en la población a estudio la principal es la Diabetes Mellitus tipo 2 39% (15), seguida de Osteoporosis 28% (9), Dislipidemia 18% (7), y por ultimo la Hipertension Arterial Sistémica (5) 13%.

Una cohorte retrospectiva canadiense de 112,300 pacientes con artritis reumatoide, reporto una tasa total de tuberculosis de 2.2 casos por 1,000 personas año (IC 95% 2.0-2.4), la incidencia de infección entre los pacientes tratados con antagonistas del TNF fue de 2.6 (IC 95% 1.9-3.3) por 1,000 personas año, similar a la de una cohorte de Suecia (1.2 por 1,000 personas años; IC 95% 0.6-2.1) pero superior a la observada en otros sistemas pasivos de registro y fármaco vigilancia. También reportó una tasa de incidencia de tuberculosis ajustada para edad, sexo y comorbilidades con los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs) tradicionales fue de 1.2 (IC 95% 1.0-1.5). Este estudio no reporto el riesgo para tuberculosis asociado a uso de biológicos²⁹.

Del trabajo de Kean y otros autores posteriores, se observa que la tuberculosis en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, se desarrolla en un 98% de los pacientes, esto como resultado de la reactivación de una infección latente y de manera precoz, ya que, como media, la infección aparece dentro de las doce primeras semanas del inicio del tratamiento. (29) Los registros británicos (British Society for Rheumatology Biologics Register [BSRBR]) los cuales mostraron una incidencia cruda para tuberculosis de 0.5, 1.5 y 0.9 infecciones por 1,000 personas año con etanercept, infliximab y adalimumab respectivamente, y el tiempo entre el inicio del medicamento y la aparición de tuberculosis fue de 3 meses promedio para infliximab, 2 y 9 meses para etanercept y 11 meses para adalimumab.²⁹

Un estudio realizado en México por Medina F., en el 2006, reporto que la tasa de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide, es de 6.2 casos por cada 100.000 pacientes/año siendo 37 casos por micobacterias. Este estudio hace también una revisión del último informe emitido por la FDA en el cual se describe la aparición de tuberculosis en 172 de 200,000 pacientes tratados con infliximab, 13 de 2,500 pacientes tratados con adalimumab procedentes de ensayos clínicos,

frente a 38 de 150,000 pacientes que recibieron etanercept. En los hallazgos radiológicos encontrados en la población a estudio se observó que la mayoría de las radiografías de tórax anteroposterior se reportaron como normal 87.7% (33)³⁰.

El estudio realizado por Sánchez M.A. en abril del 2012 sobre la infección y enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis psoriasico en tratamiento biológico; se realizaron 1,772 radiografías de tórax, en busca de infección tuberculosa al inicio y previo a un nuevo ciclo de tratamiento biológico. Se identificaron con infección tuberculosa latente 162 pacientes, un 20.55% de la cohorte de expuestos al inicio de la terapia biológica. En el 16.77% (133) de la muestra no se disponía información sobre el estudio de tuberculosis latente. Nueve pacientes (1.51%) presentaron lesiones en la radiografía de tórax interpretadas como posible infección tuberculosa latente.³⁰

Concluyendo en este estudio no se encontró una prevalencia de infección tuberculosa latente en los pacientes con tratamiento anti tnf de esta unidad.

Algunas de las limitaciones que se tuvo durante la investigación es que no se pudo incluir al total de la población que ha recibido terapia biológica de esta unidad de Reumatología del centro medico nacional 20 de Noviembre debido a que un gran porcentaje de los pacientes son foráneos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Aunque los pacientes estudiados son una pequeña muestra, podemos observar la prevalencia de infección tuberculosa latente en los pacientes reumatológicos que recibieron terapia biológica anti tnf al menos de 1 año, es del 0%, que en correlacion con multiples estudios donde la prevalencia se mencionan de 1-4%; considerando unas de las limitantes de este estudio es el tamaño de muestra. que no hubo tb latente después del tratamiento con anti TNF. Se requiere continuar con mas data para poder concluir la seguridad de los mismos al respecto.

Por lo que recomendamos realizar estudios con población más amplia para determinar la asociación entre Tuberculosis latente y biológico administrado. Ampliar el estudio dando seguimiento a los casos estudiados y los no incluidos para determinar su evolución en el tiempo.

ANEXOS

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTOLÓGICAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL POR MAS DE 1 AÑO

ANEXO 3

DATOS DEL PACIENTE	
FOLIO	
NOMBRE DEL PACIENTE:	
<hr/>	
1. SEXO	
0. MASCULINO	
1. FEMENINO	
2. EDAD	
0. <30 AÑOS	
1. >30AÑOS	
3. PESO	
<hr/>	
4. IMC	
0. BAJO PESO	
1. PESO NORMAL	
2. SOBREPESO	
3. OBESIDAD	
5. DURACION DE DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD REUMATOLOGICA	
0. 1 -2 AÑOS	
1. 3-5 AÑOS	
2. + 5 AÑOS	
6. ENFERMEDAD REUMATOLOGICA	
1. ARTRITIS REUMATOIDE	
2. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	
3. ARTRITIS PSORIASICA	
4. OTRAS	
7. NO. DE FARME ASOCIADO A TERAPIA ANTI TNF	
0. 1	
1. 2	
2. >3	
8. DURACION DEL TRATAMIENTO ANTI TNF	
1. 2-7AÑOS	
2. 8-16 AÑOS	
3. >16 AÑOS	

9. TRATAMIENTO DE ANTI TNF
1. INFLIXIMAB
 2. ADALIMUMAB
 3. ETANERCEPT
 4. CERTOLIZUMAB

ENFERMEDAD REUMATOLOGICA

9. FARME ADICIONAL
1. SI
 2. NO

10. FARME
1. METOTREXATE
 2. LEFLUNOMIDE
 3. SULFASALAZINA
 4. NINGUNO

11. GLUCOCORTICOIDE
1. SI
 2. NO

13. COMORBILIDADES
1. DM2
 2. HAS
 3. DISLIPIDEMIA
 4. OSTEOPOROSIS

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (APLICA DE ACUERDO LA ENFERMEDAD A LA PREGUNTA 6)

14. DAS 28
1. REMISION
 2. ACTIVIDAD BAJA
 3. ACTIVIDAD MODERADA
 4. ACTIVIDAD ALTA
15. ASDAS
1. INACTIVA
 2. ACTIVIDAD MODERADA
 3. ACTIVIDAD ALTA
 4. ACTIVIDAD MUY ALTA

EVALUACION

21. PLACA DE TORAX
1. NORMAL
 2. ANORMAL
22. PPD
1. NEGATIVO
 2. POSITIVO

ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

“”DETERMINAR LA PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL POR MAS DE 1 AÑO””

Lugar y fecha: Ciudad de México al día _____ de Junio 2017

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado

Señor:

_____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el identificar la presencia de tuberculosis latente relacionada con el uso de biológicos como Infliximab, Etanacept y Adalimumab, en el tratamiento de enfermedades reumáticas. Lo anterior con la finalidad de realizar un diagnóstico oportuno de la infección.

Su participación en el estudio consiste en acudir a la consulta externa del Servicio de Reumatología donde responderá a un breve cuestionario; se le realizará exploración física, así como una prueba en la piel que consiste en una inyección superficial de un producto comercial aprobado para realizar la prueba de tamizaje en tuberculosis (Prueba de la tuberculina), misma que se llevará a cabo con técnica estéril, personal capacitado. Posteriormente acudirá al Servicio de Rayos X donde le efectuarán una placa simple de tórax. Dos días después, nuevamente acudirá a la consulta externa donde se valorarán el resultado de la prueba en la piel y la placa de tórax.

BENEFICIOS Usted no recibirá compensación económica por su participación en este estudio, sin embargo podrá saber si es portador de tuberculosis latente, lo que permitirá iniciar el tratamiento oportuno de la enfermedad.

RIESGOS: Su participación conlleva un riesgo mínimo, quizá al realizarle la prueba de tuberculina podría condicionarle dolor local, transitorio. Sin embargo, estaremos al pendiente de su seguridad y nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquier efecto adverso que pudiera presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN: Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION. En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Sus datos serán vertidos en una base de datos, su nombre no será usado en dicho registro, la muestra biológicas obtenida (sangre), no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: DRA XOCHITL JIMENEZ JIMENEZ

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

Nombre y firma Teléfono de contacto: **5200 5003 / 14513**

El documento se expide por duplicado, se entrega una copia al participante.

ANEXO 3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MARZO 2017	ABRIL 2017	MAYO 2017	JUNIO 2017	JULIO 2017
Elaboración de Proyecto y Recolección de Bibliografía	X	X			
Sometimiento del proyecto a la Comité		X	X		
Recolección de Datos			X	X	X
Análisis de Datos				X	X
Presentación y preparación del manuscrito Tesis					X

BIBLIOGRAFIA

1. Busquets-Pérez N, et al. How many patients with rheumatic diseases and TNF inhibitors treatment have latent tuberculosis? Reumatol Clin. 2016.
2. Gardam M, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management.
- 3.
4. Solovick I, et al. The risk related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement.
5. Saini NK, Sinha R, et al. Protein of Mycobacterium tuberculosis induces pro inflammatory cytokine response leading to macrophage apoptosis in a TNF- α dependent manner. Microb Pathog. 2016 Aug 31;100:43-50.
6. Ozguler Y, Hatemi G, et al. Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy. Rheumatol Int. 2016 Oct 3.
7. Olejárová M. Adverse effects of biological therapy in rheumatology. Vnitr Lek. 2016 Fall; 62(7-8):605-12.
8. Pamuk ÖN, Kalyoncu U, et al. A multicenter report of biologic agents for the treatment of secondary amyloidosis in Turkish rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. Rheumatol Int. 2016 Jul;36(7):945-53.

9. Kisacik B, Pamuk ON, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):524-9
10. Maxwell LJ, Zochling J, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis (Review). *The Cochrane Library* 2015, Issue 4
11. Cantini F, et al. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. *Int J Rheum Dis*. 2016 Aug;19(8):799-805.
12. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, 345, 1098–104.
13. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol* 2010 161, 1–9.
14. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD 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 ; 69, 522–8.
15. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 48, 2122–7
16. Tubach F, Salmon D, Ravaud P 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, 1884–94.
17. Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immune suppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002 (Suppl 2), 62–3
18. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003
19. British Thoracic Society Standards of Care Committee BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005 , 800–5.
20. Ledingham J, Deighton C, on behalf of the British Society for Rheumatology Standards GaAWG Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFa blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2005 *Rheumatology* (Oxford) 44, 157–63.
21. Valesini G, Montecucco C, Cutolo M (2006) Recommendations for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 24, 413–23
22. Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011 29 (Suppl 66), S28–41

23. Beglinger C, Dudler J, Mottet C et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF- alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2013 137, 620–2.
24. Kavanagh PM, Gilmartin JJ, O'Donnell J, O'Flanagan D. Tumour necrosis factor-alpha and tuberculosis: guidance from the National TB Advisory Committee. *Ir Med J* 2013; 101, 6–7.
25. Singh JA, Furst DE, Bharat A 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 64, 625–39.
26. Smith MY, Attig B, McNamee L, Eagle T. Tuberculosis screening in prescribers of anti-tumor necrosis factor therapy in the European Union. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16, 1168–73.
27. Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R (2011) Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res* 11, 247.
28. Fallahi-Sichani M, Flynn JAL, Linderman JJ, Kirschner. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol* 2014; 188, 3169–78.
29. Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G. Performance of the tuberculin skin test and Interferon-gamma release assays: an update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol* 2014; 41 (Suppl 91), 24–31.
30. Arias M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *ArchBronconeumol*. 2014; 521-530.
31. Guilarte A, Ponte H, et al. Despistaje, Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis en pacientes con indicación de terapias biológicas, *Ann Rheum*. 2013.
32. García M. Fernández V. Mir I. Cifuentes C. Campins A. Payeras A. Serrano A. Ortiz A. Valor de QuantiFERON-TB Gold Test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis
33. Silva D. Silva B. Torres P. Santana P. Junqueira A. Fouad M. Tuberculosis latente en la artritis reumatoide. Evaluación de la respuesta celular y tomografía computarizada de alta resolución. 2014 48(5), 144-149.