



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional La Raza  
Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández

TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES MEXICANOS CON  
ENFERMEDADES REUMÁTICAS QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON  
FARMACOS INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA.

Tesis para obtener el grado de:  
Especialista en infectología

Presenta:  
Brissa Lizbeth Mejía Galeana

Asesores:

Dra. Yessica Sara Pérez González  
Dr. Eduardo Mateos García

Ciudad de México 20 de Febrero del 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**DOCTOR**

**BULMARO MANJAREZ TELLEZ**

**COORDINACION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

**HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNANDEZ" CMNR LA RAZA**

---

**DOCTORA**

**ELENA URDEZ HERNANDEZ**

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA**

**HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNANDEZ" CMN LA RAZA**

---

**DOCTORA**

**YESSICA SARA PÉREZ GONZALEZ**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA E INFECTOLOGIA**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA ADULTOS**

**HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNANDEZ" CMN LA RAZA**

---

**DOCTOR**

**EDUARDO MATEOS GARCIA**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA E INFECTOLOGIA**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA ADULTOS**

**HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNANDEZ" CMN LA RAZA**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres y hermanas por el apoyo incondicional por todo y para todo, por estar presentes a cada momento y en todo lugar en las buenas y en las malas.

A mi hija, que es la fuente de querer seguir adelante día a día; por tu paciencia y el sacrificio enorme de estar lejos y siempre tener un “mami te amo” en tus labios.

Y finalmente a Dios por permitirme llegar a una meta más.

## INDICE

Resumen.....	1
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	8
Pregunta de investigación.....	9
Justificación.....	9
Objetivos.....	10
• Objetivo general.....	10
• Objetivos específicos.....	10
Hipótesis.....	10
Material y métodos.....	11
• Tipo de estudio.....	11
• Periodo del estudio.....	11
• Población del estudio y lugar.....	11
• Tipo de muestreo.....	11
• Calculo del tamaño de muestra.....	12
• Población.....	13
• Criterios de inclusión.....	13
• Criterios de exclusión.....	13
• Criterios de eliminación.....	13
• Variables del estudio.....	14
Descripción del estudio.....	17
Análisis estadístico.....	18
Consideraciones Éticas.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	25
Conclusiones.....	27
Anexos.....	28
Bibliografía.....	35

## **Abreviaturas**

TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

BH: biometría hemática

QS: química sanguínea

PFH: pruebas de funcionamiento hepático

IGRAs: interferón-gamma release assays

ESAT 6: early secretory antigen 6

CFP-10: culture filtrate protein 10

BCG: bacilo Calmette-Guérin

PPD: purified protein derivated

CMNR: Centro Médico Nacional “La Raza”

## RESUMEN

### **Título: Tuberculosis latente en pacientes mexicanos con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa**

**INTRODUCCIÓN:** La tuberculosis es un problema mundial de salud pública, sobre todo en países subdesarrollados y en poblaciones con cualquier tipo de inmunocompromiso. En paciente con enfermedades reumáticas existe un riesgo bien establecido de tuberculosis asociado con la terapia anti-TNF $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral). Se registran tasas elevadas de tuberculosis latente en países como España, Corea, Japón y Portugal relacionados al uso de infliximab.

**OBJETIVOS:** describir la frecuencia de tuberculosis latente diagnosticada por QuantiFERON-TB Gold en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento con fármacos anti TNF $\alpha$ .

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, transversal, prospectivo, y observacional. Se realizó prueba de QuantiFERON-TB Gold en el hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” a los pacientes enviados del servicio de reumatología que estuvieran en tratamiento con fármacos biológicos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa y esteroides en el periodo comprendido de Marzo a Junio del 2017.

**RESULTADOS:** fueron evaluados 17 casos, 82.4% fueron mujeres y 17.6% hombres, edad promedio de 50 años, el 52.9% tenia artritis reumatoide, 29.4% espondilitis anquilosante, 11.85% artritis psoriásica, y solo 1 caso de artritis reumatoide mas fibromialgia. El 53.33% tenían tratamiento con etanercept y el 46.66% tuvieron tratamiento con adalimumab. La prevalencia detectada de tuberculosis latente, de acuerdo a la prueba de QuantiFERON TB Gold fue de 41.17%.

**CONCLUSIONES:** Existe una prevalencia elevada de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas que se encuentran en tratamiento con fármacos anti TNF  $\alpha$ .

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis latente, enfermedades, QuantiFERON TB Gold.



## MARCO TEÓRICO

Un gran número de agentes infecciosos pueden afectar a los pacientes en tratamiento con esteroides y/o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. El uso de estos últimos, incrementa el riesgo de infecciones por bacterias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, agentes fúngicos que producen enfermedades granulomatosas, así como reactivación de algunos virus, con mayor frecuencia, Herpes virus y hepatitis B.

El factor de necrosis tumoral alfa es esencial para la formación y mantenimiento del granuloma, y juega un rol importante en la defensa del huésped contra microorganismos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum* y *Listeria monocytogenes*.(1)

Los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infiximab, adalimumab y etanercept) aumentan significativamente el riesgo de infecciones graves. En un registro francés, infiximab y adalimumab aparecen como factores independientes en el desarrollo de infecciones oportunistas en pacientes tratados con estas terapias, junto a otros factores como uso de corticosteroides en dosis equivalente a prednisona  $\geq 10$  mg/día o haber recibido bolos de corticosteroides en el año previo. (2)

Si bien, estos fármacos han facilitado el manejo de pacientes con enfermedades de origen autoinmune, se ha reportado una incidencia incrementada de tuberculosis latente y de reactivación de la misma, sin embargo el pronóstico en comparación con población general es desconocido. Esta incidencia incrementada de reactivación de tuberculosis latente fue identificada después de años de uso de los fármacos anti-TNF $\alpha$ . (3, 4)

Esto ha llevado a la implementación en diversos países de guías de detección de tuberculosis latente en pacientes candidatos a recibir tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ . La infección latente por tuberculosis es de alta prevalencia, afectando a aproximadamente un tercio de la población mundial. Sólo cerca de 10% de los que tienen infección latente presentan una reactivación a lo largo de su vida evidenciando posteriormente tuberculosis pulmonar ó extra pulmonar. Este

porcentaje de reactivación es mayor en pacientes inmunosuprimidos ya sea por infección por VIH/ SIDA, trasplante, uso de cortico esteroides o de anti-TNF. Además, la tuberculosis en esta población es de mayor gravedad, extensión o complejidad terapéutica. (5)

### **Tuberculosis latente**

Se estima que más de 2 billones de personas a nivel mundial tienen tuberculosis latente. Estas estimaciones en la prevalencia están limitadas por la dificultad en el diagnóstico, incluyendo la ausencia de una prueba diagnóstica ideal. (6)

Existen tres formas conocidas para averiguar si un paciente tiene una infección por tuberculosis latente:

- Hallazgo de lesiones apicales residuales en la radiografía de tórax.
- Historia de exposición reciente o remota a un paciente con tuberculosis pulmonar bacilífera.
- Prueba de tuberculina positiva (PPD) ó ensayo de liberación de gama-interferón (interferon-gamma release assays: IGRAs) con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*. (7)

Dentro de las pruebas diagnósticas la más utilizada es la prueba dérmica de tuberculina, la cual ha sido utilizada por más de 100 años. Esta prueba implica la administración intradérmica de un derivado proteico purificado que contiene más de 200 antígenos que incluyen antígenos del género *Mycobacterium tuberculosis* así como de otras micobacterias. La induración en el sitio de aplicación implica la exposición previa a alguna micobacteria y se interpreta de acuerdo a la medición de dicha induración, y el criterio varía de acuerdo al riesgo de desarrollar la infección por tuberculosis. Las ventajas de ésta prueba son su bajo costo y la extensa experiencia con su uso (8). Las desventajas, son la necesidad de dos evaluaciones en el paciente (aplicación y lectura), variabilidad inter observador,

respuesta disminuida en pacientes inmunosuprimidos y la reacción cruzada con otras micobacterias no tuberculosas. (9)

Las pruebas de IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*), miden la producción celular de interferón gamma en respuesta a péptidos sintéticos que están presentes en *M. tuberculosis* pero no en otras especies de micobacterias. Estos péptidos incluyen ESAT- 6 (*early secretory antigen 6*), CFP- 10 (culture filtrate protein 10) y TB7.7. Existen 2 pruebas disponibles: QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) y T-SPOT. TB assay (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). (10, 11)

El escrutinio de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas es importante para detectar aquellos pacientes en riesgo de reactivación. (12)

La incidencia de casos de reactivación de tuberculosis latente en pacientes con tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  es proporcional a la incidencia local de tuberculosis.

En una serie de 500 pacientes en la clínica Mayo tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$  no se reportó un solo caso de reactivación de tuberculosis. (13)

En población japonesa y europea se ha reportado un riesgo de hasta 3 veces más y con la introducción fármacos anti- TNF $\alpha$  para el tratamiento de artritis reumatoide se sugiere que puede existir un incremento de 5 a 10 veces de reactivación de tuberculosis latente en esta población. (14)

En México, en el año 2012, se reportaron 21,354 registros de tuberculosis en todas formas (nuevos y previamente tratados), de los cuales 19% fueron relacionados a Diabetes Mellitus tipo 2 y 5.8% en relación a VIH/SIDA. No existe reporte de la tasa de reactivación de tuberculosis latente en pacientes bajo tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ . (15)

Tradicionalmente, el estudio inicial de los pacientes que recibirán terapia biológica incluye una radiografía de tórax postero anterior y una prueba cutánea de tuberculina. Una prueba de tuberculina positiva puede indicar tres situaciones: infección por *Mycobacterium tuberculosis*, vacuna BCG previa o exposición a micobacterias ambientales. Además, tiene la limitante de una alta tasa de falsos negativos, lo cual puede estar en relación al estado previo de inmunosupresión.

Las pruebas IGRAs tienen la ventaja de que requieren una sola visita al laboratorio pero son de mayor costo que la prueba de tuberculina (PPD). Ni las pruebas IGRAs ni la de tuberculina diferencian la infección latente de la enfermedad clínica. (16, 17)

Se dispone de dos alternativas para efectuar las pruebas IGRAs: QuantiFERON TB Gold® y T-Spot® (Elispot). Ambas trabajan con las células mono nucleares extraídas del paciente que son expuestas a péptidos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* por algunas horas. Tanto QuantiFERON TB Gold® como T-SPOT ofrecen una celda control donde los monocitos son estimulados con mitógenos para descartar un freno en la respuesta de los linfocitos a la liberación de interferón. La ausencia de la liberación interferón- $\gamma$  en la celda con mitógenos implica que los linfocitos están bloqueados para generar esta respuesta lo que se conoce como un resultado indeterminado. Si la prueba es indeterminada y además no hay liberación de interferón a la exposición ante antígeno de *Mycobacterium tuberculosis* no se puede concluir que la prueba de QuantiFERON es negativa ya que no se asegura que los linfocitos tuvieron la oportunidad de generar una respuesta adecuada. (18)

En un meta análisis de población abierta, la especificidad del QuantiFERON TB Gold en pacientes sin antecedente de vacunación con BCG fue de 99% (95% IC: 98-100%) mientras que en pacientes vacunados la especificidad fue de 96% (95% IC: 94-98%). Para la prueba de tuberculina la especificidad en población no vacunada por BCG es de 97% (95% IC: 95-99%), sin embargo, en pacientes que han recibido la vacuna, la especificidad cae hasta 59% (95% IC: 46-73%). (19)

Es posible que los pacientes con tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  tengan regresión de la anergia, con lo cual la posibilidad de dermo conversión es mayor a medida que los pacientes están expuestos más tiempo al tratamiento, esto en parte explicado por la neutralización del factor de necrosis tumoral alfa. Esto justifica que se continúe el escrutinio de estos pacientes durante el tratamiento para identificar aquellos con tuberculosis latente que requieran profilaxis. (20, 21, 22)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia con fármacos anti-TNF $\alpha$  ha facilitado el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias que no responden a tratamientos inmunosupresores o esteroides sistémicos. Sin embargo, las complicaciones infecciosas son una limitación para el uso de dichos fármacos, entre ellas la reactivación de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

En pacientes con tratamientos anti-TNF $\alpha$ , existe un riesgo de 4 a 8 veces más de reactivación de la tuberculosis.

La detección de tuberculosis latente en esta población es de suma importancia ya que, al ser pacientes que se encuentran crónicamente inmuno suprimidos tienen riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar, y consecuentemente ser personas altamente contagiosas, afectando así de forma directa a los contactos y con esto aumentar la diseminación y el número de casos de tuberculosis pulmonar; al saber y detectar la tuberculosis latente se puede intervenir de forma temprana y dar tratamiento profiláctico de forma oportuna.

Existen pocos estudios a nivel mundial en el que se determine la incidencia y prevalencia de la tuberculosis latente, esto es debido a que los métodos diagnósticos para esta entidad tales como PPD y QuantiFERON TB Gold no se encuentran disponibles en todos los países y esto es un limitante que condiciona la falta de conocimiento de la tuberculosis latente y ejercer acciones preventivas para el inicio de la profilaxis.

En México, no existen estudios epidemiológicos en donde se busque de forma intencionada la presencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas y que se encuentren en tratamiento con fármacos anti TNF  $\alpha$ .

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la frecuencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa que acuden a valoración al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”?

## **JUSTIFICACION**

El conocimiento de la frecuencia de tuberculosis latente en estos pacientes justificará la búsqueda intencionada de dicho diagnóstico en pacientes que han recibido tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ ; estas acciones permitirán el diagnóstico y tratamiento oportuno para prevenir de esta forma la reactivación de la tuberculosis en sus diversas presentaciones clínicas.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir la frecuencia de tuberculosis latente diagnosticada por QuantiFERON TB Gold en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa que son enviados a valoración al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de Marzo a Junio del 2017.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características clínicas de los pacientes con enfermedades reumáticas que son enviados a valoración al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.
- Determinar de acuerdo a las características clínicas de los pacientes si existen variables que se asocien de forma independiente con la presencia de tuberculosis latente.
- Determinar cuál es el fármaco Inhibidor de Factor de Necrosis Tumoral alfa con mayor riesgo para presentar tuberculosis latente.

## **HIPOTESIS**

Siendo México un país con alta endemicidad de tuberculosis, en nuestra población se espera una frecuencia de tuberculosis latente mayor a la descrita en la literatura mundial para los pacientes con enfermedades reumáticas y en tratamiento con fármacos inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa.



## MATERIAL Y METODOS

### **Tipo de estudio**

Diseño del estudio: transversal.

Por el control de la maniobra: observacional.

Por la captación de la información: prospectivo.

Por el número de mediciones: transversal.

Por la presencia de un solo grupo: descriptivo

### **Periodo del estudio:**

1 de febrero al 31 junio del 2017

### **Población del estudio y lugar:**

Población derechohabiente el IMSS atendido en el hospital de infectología “Daniel Mendez Hernandez” del CMNR

### **Tipo de muestreo**

- No probabilístico, intencional o de conveniencias.

### Calculo del tamaño de muestra

Para determinar el cálculo de muestra, se utilizó la fórmula para proporción en un grupo, considerando que la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas que usan fármacos anti TNF  $\alpha$  es de 20%, considerando una precisión de 8% y un  $\alpha$  de 0.05%.

$$\text{Formula: } n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

$$Z_{\alpha/2} = 3.8416 \text{ (intervalo de confianza al 95 \%)}$$

$$p = \text{prevalencia de tuberculosis latente con uso de anti TNF}\alpha \text{ (20 \% = 0.20)}$$

$$q = 1 - p \text{ (1 - 0.20 = 0.80)}$$

$$d = \text{precisión (0.08)}^2 = 0.0064$$

$$\text{Sustituyendo la formula: } n = \frac{3.8416^2 \times 0.2 \times 0.8}{0.0064}$$

$$n = 96 \text{ pacientes}$$

## **Población**

Pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  y / o esteroides durante al menos tres meses previo a su inclusión en el estudio que fueron enviados a valoración al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

## **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de alguna enfermedad reumática, que tengan tratamiento con fármacos anti- TNF $\alpha$  y / o esteroides durante al menos tres meses previo a la inclusión del estudio.

## **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con datos clínicos que sugieran tuberculosis activa.
2. Pacientes que recibieron tratamiento para tuberculosis activa o tuberculosis latente previa al tratamiento.

## **Criterios de Eliminación**

1. Pacientes que durante el estudio no se realizaron prueba de QuantiFERON TB Gold.

## VARIABLES ESTUDIADAS

VARIABLE DEPENDIENTE				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Tuberculosis latente.	Paciente sin síntomas clínicos sugestivos de tuberculosis pero con infección por micobacterias.	Prueba de QuantiFERON TB Gold Con resultado positivo (>0.35IL/ml)	Nominal.	1. Positivo 2. Negativo

<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>
Tipo de enfermedad autoinmune	Diagnostico de acuerdo a los criterios ACR ( <i>american college of reumathology</i> ) por la cual el paciente se encuentra con tratamiento inhibidor de TNF alfa.	Artritis reumatoide.  Espondilitis Anquilosante.  Artritis psoriásica.  Fibromialgia.	Cualitativa nominal	1. Artritis Reumatoide 2. Lupus Eritematoso Sistémico. 3. Espondilitis Anquilosante.
Terapia anti-TNF alfa	Definición: fármaco utilizado como parte del tratamiento de enfermedad autoinmune subyacente.	Uso de terapia con fármacos anti-TNF por lo menos 1 año antes del ingreso al estudio.	Cualitativa nominal	1. Infliximab 2. Adalimumab 3. Etanercept
Sexo	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que la sociedad considera para hombres o mujeres.	Género del paciente	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento al momento actual.	Edad cuantificada según fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
Tabaquismo	Adicción al tabaco	Fumar mas de 3 cigarrillos al dia	Cualitativa nominal	1.Si 2.No

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>
Diabetes	Trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Uso de esteroide	Esteroides obtenidos mediante fabricación por síntesis, con efectos hormonales y regulador del sistema inmune.	Tratamiento concomitante con dosis de prednisona.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
COMBE	Convivencia con personas que tengan tuberculosis activa	Antecedente de COMBE antes del ingreso.	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo

## DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

Se incluyeron a pacientes que fueron enviados del servicio de reumatología al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza a valoración infectológica para continuar con tratamiento con fármacos inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa, que tuvieran más de tres meses de tratamiento con dichos fármacos, además de que tuvieran o no tratamiento adyuvante con esteroide oral y que tuvieran o no, prueba de PPD al momento de la valoración. Se realizó una historia clínica en la que se incluyeron las variables de edad, género, diagnóstico de enfermedad reumática, tipo de terapia anti TNF  $\alpha$  y tiempo de tratamiento, así como la presencia de diabetes, tabaquismo, combe, uso de esteroide oral (dosis y tiempo de tratamiento). A todos los pacientes en su valoración inicial se realizaron estudios basales de biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y placa de Rx, además de que se solicitó QuantiFERON TB-Gold para el diagnóstico de tuberculosis latente independientemente si tenían o no prueba previa de PPD.

Posteriormente se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas, se calculó la prevalencia de tuberculosis latente diagnosticada por QuantiFERON TB-Gold, así como asociación de variables.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva a través de las frecuencias simples y el cruce de variables, para ver la consistencia de los datos; para las variables continuas, verificándose la normalidad de las variables.

Las variables continuas fueron valoradas obteniendo media y desviación estándar para las que presentaron distribución normal.

En las variables cualitativas nominales u ordinales se obtuvieron frecuencias y porcentajes, utilizando el programa estadístico SPSS v22.0.

Se realizó análisis bivariado con prueba de chi cuadrada, se calcularon intervalos de confianza al 95% para evaluar la razón que existe entre cada variable independiente y la posibilidad que tienen los pacientes de tener tuberculosis latente.

Se realizó análisis multivariado por modelo de regresión logística.

La significancia estadística se estableció con el valor de  $p < 0.05$



## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta tesis fue realizada bajo las normas éticas establecidas en la Ley General de Salud y en las establecidas en la carta de Helsinki con sus diversas modificaciones, la última de ellas durante la 59ª Asamblea General, en Seúl, en el año 2008.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Seres Humanos.

### CAPÍTULO I, Artículo 17

Debido a la determinación de QuantiFERON TB Gold, y la toma de radiografía de tórax, este estudio se considero como: Investigación con riesgo mayor que el mínimo: ya que son aquellos estudios en los que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores.

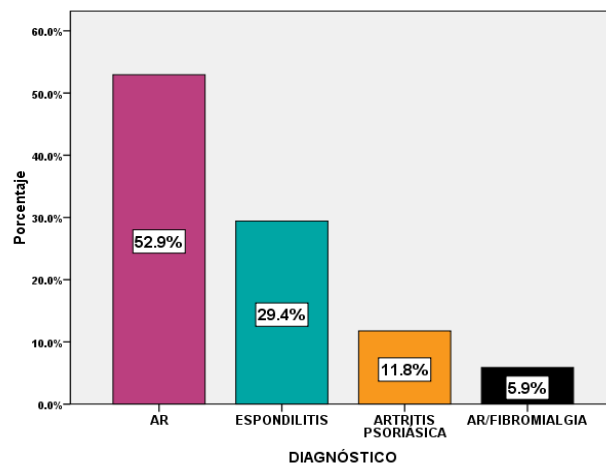
Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (Anexo 3) que se apego al Código de Nüremberg y de la Declaración de Helsinki, en relación a las Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos especialmente en los países en desarrollo, dadas sus circunstancias socioeconómicas, leyes y reglamentos y sus disposiciones ejecutivas y administrativas, proporcionando especial énfasis al consentimiento voluntario de la persona.

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 17 casos, 14 (82.4%) fueron del género femenino y 3 (17.6%) del género masculino con una edad promedio de 50.0 años con una desviación estándar de 10.0 años (rango 27-66).

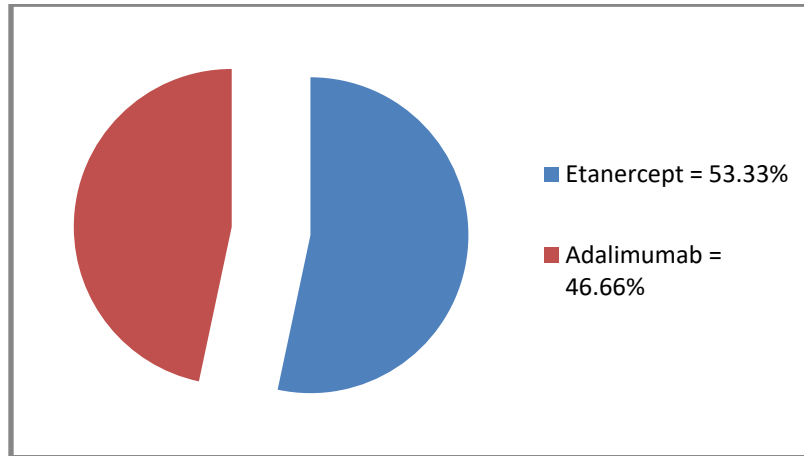
En nueve casos (52.9%) el diagnóstico de base fue artritis reumatoide, en cinco (29.4%) espondilitis, en dos (11.85%) artritis psoriásica y en un caso artritis reumatoide más fibromialgia (gráfica 1).

**Gráfico 1. Diagnósticos de base de pacientes reumatológicos tratados con terapia biológica con prueba de QuantiFERON TB Gold para detectar tuberculosis latente.**



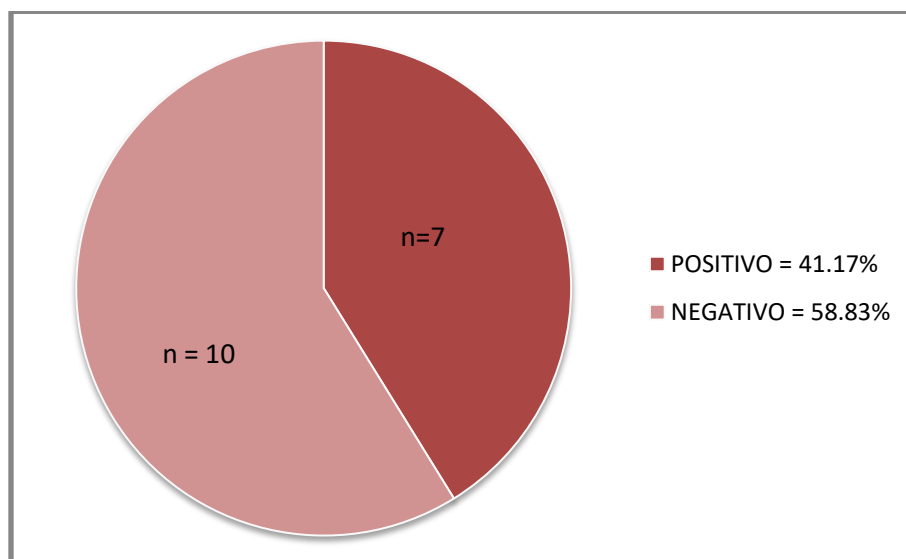
El 53.33% ( n=8) de los pacientes tenían tratamiento con etanercept y el 46.66% (n=7) tuvieron tratamiento con adalimumab. (gráfica 2)

**Gráfico 2. Tipo de tratamiento anti TNF  $\alpha$  que utilizaron los pacientes en el estudio.**



La prevalencia detectada de tuberculosis latente, de acuerdo a la prueba de QuantiFERON TB Gold fue de 41.17%. (gráfica 3)

**Gráfico 3. Resultado de la prueba de QuantiFERON TB Gold para detectar tuberculosis latente en pacientes reumatológicos tratados con terapia biológica.**



Como antecedentes, 2 pacientes (11.8%) tuvieron diabetes mellitus, 8 (47.1%) tabaquismo positivo y 4 (23.5%) fueron tratados con esteroides durante 6.0 +/- 11.4 meses (rango 0-36).

Todos los pacientes eran Combe negativo con un PPD entre 0-25 mm y una media de 11.0 +/- 7.5 mm.

El tamaño en mm de la reacción de PPD estuvo correlacionado de manera negativa con tiempo de tratamiento de esteroides con un coeficiente rho - 0.452 ( $p = 0.14$ ), con el tiempo de tratamiento de la terapia biológica con un coeficiente rho -0.424 ( $p = 0.19$ ) y con la magnitud de la dosis siendo rho -0.440 ( $p = 0.15$ ).

En todos estos casos la correlación indicó que: a mayor tiempo de tratamiento (tanto con esteroides como con terapia biológica) y a mayor dosis de esteroide menor fue el tamaño en mm de la reacción de PPD.

Los pacientes con tabaquismo positivo tuvieron una reacción PPD de 14.1 +/- 8.6 mm versus 8.2 +/- 5.5 mm de aquellos con tabaquismo negativo ( $p = 0.12$ ) y, al contrario, los que recibieron esteroides tuvieron una reacción PPD de 6.2 +/- 4.5 mm versus 12.7 +/- 7.7 mm de los que no lo recibieron ( $p = 0.14$ ).

La dosis media de esteroide fue de 1.3 +/- 2.4 mg/ día (rango 0-8) con una duración promedio de 40.7 +/- 31.5 meses (rango 6-108).

Además de estar correlacionada con el tamaño de la reacción de PPD, la dosis del esteroide correlacionaba a su vez positivamente con la edad del paciente siendo rho 0.547 ( $p = 0.05$ ) y simultáneamente con el tiempo de tratamiento con esteroides con rho 0.984 ( $p = 0.0001$ ), es decir que a mayor edad y mayor tiempo de tratamiento con esteroides mayor fue la dosis administrada.

Se realizó análisis bivariado (Tabla 1), en donde se encontró que únicamente la diabetes mellitus tuvo una asociación muy cerca a una p significativa ya que 2 casos (28.6%) con QuantiFERON TB Gold positivo eran diabéticos comparado contra ningún diabético (0.0%) en los QuantiFERON TB Gold negativos ( $p = 0.055$  de acuerdo a la razón de verosimilitud de chi cuadrada); se colapsaron los casos de espondilitis con los de artritis psoriásica y se compararon con los casos de AR entonces el grupo de espondilitis/artritis psoriásica tuvo un riesgo relativo de 2.2 [IC95% 0.7-6.6,  $p = 0.15$ ] veces de resultar positivo en la prueba de QuantiFERON TB Gold.

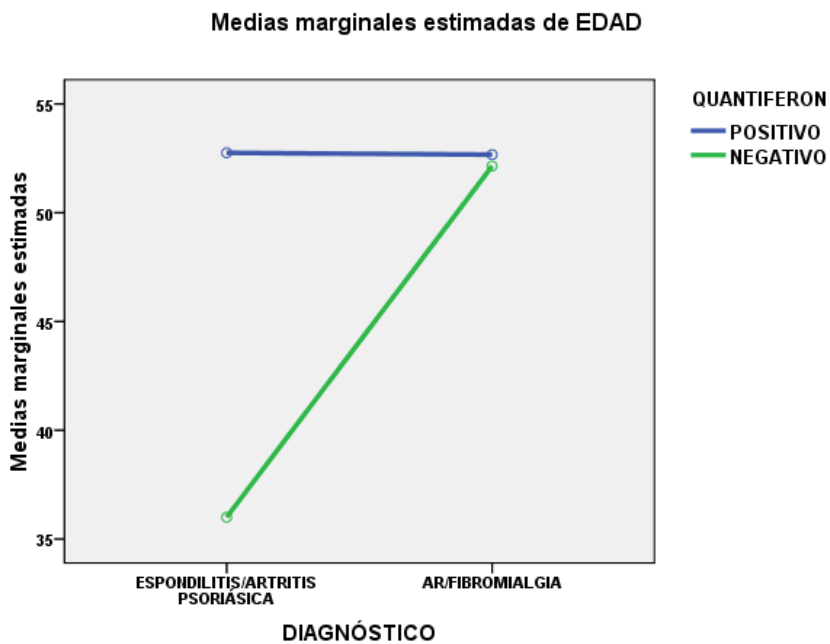
**Tabla 1. Factores que se relacionaron en el análisis bivariado con el resultado de la prueba de QuantiFERON TB Gold para identificar tuberculosis latente en pacientes reumatológicos tratados con terapia biológica.**

Factores	QuantiFERON TB Gold		p
	Positiva (n = 7)	Negativa (n = 9)	
Género femenino	6 (85.7%)	7 (77.9%)	0.60
Edad	52.7 +/- 10.2	48.5 +/- 10.5	0.35
Diagnóstico			
AR	3 (42.9%)	6 (66.7%)	0.17
Espondilitis	2 (28.6%)	2 (22.2%)	
Artritis psoriásica	2 (28.6%)	0 (0.0%)	
AR/fibromialgia	0 (0.0%)	1 (11.1%)	
Diagnóstico Espondilitis/Artritis psoriásica	4 (57.1%)	2 (22.2%)	0.15
Tratamiento			
Sin tratamiento	3 (42.9%)	1 (11.1%)	0.31
Etanercept	2 (28.6%)	3 (33.3%)	
Adalimumab	2 (28.6%)	5 (55.6%)	
Sin tratamiento	3 (42.9%)	1 (11.1%)	0.14
Tabaquismo	4 (57.1%)	3 (33.3%)	0.34
Diabetes mellitus	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0.055
Esteroides SI	3 (42.9%)	1 (12.5%)	0.17
PPD mm	13.0 +/- 7.4	8.8 +/- 8.1	0.31
Tiempo de tratamiento con esteroides (meses)	9.0 +/- 14.0	3.4 +/- 9.0	0.36
Dosis mg/día	1.58 +/- 2.0	1.0 +/- 2.8	0.44
Tiempo tratamiento T. biológica (meses)	31.0 +/- 24.2	36.7 +/- 26.4	0.78

En los casos que recibieron esteroides se encontró un riesgo relativo de 2.0 [IC95% 0.7-5.4,  $p = 0.17$ ] de positividad en QuantiFERON TB Gold

En el análisis multivariado se encontró que, en primer lugar, la edad promedio de los casos de QuantiFERON TB Gold positivo según el diagnóstico es exactamente la misma si se dividen en Espondilitis/Artritis psoriásica un grupo versus AR/fibromialgia, con 52.7 +/- 4.8 años de edad el primero y 52.6 +/- 5.5 años el segundo ( $p = 0.93$ ); en cambio, los casos de QuantiFERON TB Gold negativo del grupo Espondilitis/Artritis Psoriásica apenas llegan a 36.0 +/- 6.8 años de edad promedio versus 52.1 +/- 3.6 años del grupo AR/fibromialgia ( $p = 0.06$ ) (grafica 4) en donde la significancia de la interacción QuantiFERON TB Gold \*Diagnóstico para la edad fue de  $p = 0.15$ .

**Gráfico 4. Promedios de edad de los pacientes reumatológicos según diagnóstico y resultado de la prueba de Quantiferon para detectar tuberculosis latente.**



## DISCUSION

En este estudio se encontró una prevalencia elevada de tuberculosis latente diagnosticada por los dos métodos conocidos (PPD y Quanti FERON TB Gold) 13 pacientes con PPD > 5 mm (76.47%) versus QuantiFERON TB Gold; 7 pacientes (41%).

Esta discordancia puede ser por la presencia de falsos positivos debido a la mala interpretación de PPD, ya que puede tener sesgo de lectura porque es observador dependiente, y la medición de este método no fue realizada por el mismo personal ni el mismo laboratorio. Por otro lado, al interrogarse a los pacientes referente a la aplicación del PPD estos manifestaron que cuando se les realizó dicho estudio ninguno tuvo refuerzo (doble aplicación) y esto influye también a la presencia de falsos negativos. De cualquier forma no se puede comparar la efectividad de una prueba versus otra ya que ese no era el objetivo principal del estudio.

Se encontraron algunos datos de relevancia en cuanto a la asociaciones de variables, en la que se observó que a mayor tiempo de tratamiento con esteroides y fármacos anti TNF  $\alpha$  el tamaño fue menor en la reacción del PPD y que los dos pacientes que tenían tabaquismo positivo tuvieron mayor reacción de la prueba de PPD respecto a los que no fumaban sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Otra de las cosas que considero relevante para este estudio fue que se encontró una asociación muy cercana a una p significativa en los únicos 2 casos (28.6%) que tuvieron diabetes mellitus y QuantiFERON TB Gold positivos, cuando fueron comparados contra ningún diabético.

Únicamente los pacientes que tuvieron la prueba de QuantiFERON TB Gold positiva se les indicó tratamiento profiláctico con isoniacida 300 mgs via oral por 9 meses y se dio hoja de referencia con recomendaciones de inicio de biológicos un mes después de iniciado el tratamiento con dicho medicamento, esto fue para valorar tolerancia y vigilar efectos adversos y poder garantizar la efectividad de su uso.

Si bien es cierto y conocido, ambos métodos diagnósticos de tuberculosis latente están validados y avalados por la OMS, sin embargo los IGRA's aun son muy costosos para los países de ingreso medio – bajo como lo es México. Por lo que no es del todo factible poder tenerlos a nivel institucional de forma rutinaria como lo sería el PPD. Pero ya que es una prueba objetiva es de gran utilidad para poblaciones muy específicas de pacientes como los pacientes crónicamente inmunosuprimidos que podrían resultar anergicos en la reacción al PPD.

La principal limitación de este estudio es que solo se pudo llevar a cabo durante 4 meses y fue una muestra muy pequeña debido a la falta de QuantiFERON TB Gold.



## CONCLUSIONES

Con este estudio podemos concluir que

- Se tiene una prevalencia elevada de tuberculosis latente en nuestro medio.
- Que aun no se cuenta con los medios diagnósticos suficientes (falta de IGRA's y PPD) para realizar un adecuado protocolo de estudio y seguimiento en aquellos pacientes que se encuentran con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa.
- Que la valoración infectológica en este tipo de pacientes debería ser considerada primordial antes, durante y después del tratamiento con dichos fármacos ya que la reactivación de la tuberculosis tiene un impacto negativo en la morbi-mortalidad, tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes en edad productiva.
- Que hacen falta más estudios con búsqueda intencionada de tuberculosis latente en poblaciones vulnerables como lo son los pacientes inmunocomprometidos y teniendo la epidemiología local se puede incidir en la propuesta de mayores insumos tanto para diagnóstico y para tratamiento.

## ANEXOS

### Anexo 1. Prueba de QuantiFERON TB Gold.

- Es una prueba ELISA aprobada por la FDA en el 2005, que detecta la liberación de interferón gamma, en sangre heparinizada de una persona sensibilizada cuando ésta se incuba con una mezcla de péptidos sintéticos utilizando 2 proteínas presentes en M. tuberculosis: ESAT- 6 (early secretory antigenic target–6) y CFP- 10 (culture filtrate protein–10)

#### Interpretación de los resultados

ESAT-6/CFP-10 o ambos	Salina	Mitógeno-salina	QFT-G	Interpretación
>0.35 IU/mL	Cualquier valor	Cualquier valor	Positiva	Infección por M. tuberculosis probable
<0.35 IU/mL	<0.7	>0.5	Negativo	Infección por M. tuberculosis poco probable
<0.35 IU/mL	Cualquier valor	< 0.5	Indeterminado	Los resultados no pueden ser interpretados por el bajo valor del mitógeno

## Anexo 2. Prueba de la Tuberculina (PPD)

La prueba tuberculínica o PPD (Derivado Proteico Purificado) es un precipitado que se obtiene del medio de cultivo sintético de *Mycobacterium tuberculosis* destruido por el calor y eliminado por filtración. Se utiliza principalmente para detectar a las personas que están infectadas por el bacilo de la Tuberculosis. Esta prueba es útil en estudios epidemiológicos para conocer la prevalencia de la infección en la población, en el estudio de contactos, como apoyo en el diagnóstico de la Tuberculosis en niños y para detectar la infección reciente en aquellos que se convierten de no reactivos a reactivos al PPD.

Se recomienda utilizar el PPD de 2 unidades de tuberculina (UT), RT23 ó PPD-S de 5 UT.

Aplicación: Se aplica una décima de mililitro (0.1ml) por vía intradérmica en la cara antero externa del antebrazo izquierdo, (unión del tercio superior con el tercio medio).

La reacción a la prueba cutánea debe revisarse entre 48 y 72 horas después de administrada.

La reacción debe medirse en milímetros de induración.

El diámetro del área de induración debe medirse a lo ancho del antebrazo.

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

- Personas infectadas por el VIH  
Personas con contacto reciente con enfermos de tuberculosis pulmonar.
- Personas con cambios fibróticos que se observen en la radiografía de tórax indicativos de una tuberculosis previa.
- Pacientes postrasplantados de órganos.
- Personas inmunodeprimidas ( ingesta de >15 mg/día de prednisona durante 1 mes o más, o en tratamiento con inhibidores de TNF  $\alpha$

### **Anexo 3. Hoja de Consentimiento informado**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”**

#### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del protocolo:

**TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES MEXICANOS CON  
ENFERMEDADES REUMÁTICAS QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON  
FARMACOS INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA**

Instituciones participantes:

Instituto Mexicano del Seguro Social

Sitio de Investigación: Hospital de infectología “Dr. Daniel Mendez Hernandez”  
del Centro Médico Nacional La Raza.

“

Investigadores:

Dra. Yessica Sara Pérez González.

Dr. Eduardo Mateos Garcia.

Dra. Brissa Lizbeth Mejía Galeana.

Estimado (a) paciente:

Esta forma de consentimiento puede contener palabras que usted no entiende. Favor de preguntar al médico investigador cualquier palabra o información que no entienda claramente.

Usted ha sido invitado para participar en este protocolo de investigación, por ser un paciente del servicio de Reumatología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” y que se encuentra bajo tratamiento médico con fármacos biológicos Anti-TNF $\alpha$  (inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral alfa).

### **EXPLICACION**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por un microorganismo llamado *Mycobacterium tuberculosis* esta enfermedad puede tener varios aspectos clínicos como pueden ser: Tuberculosis pulmonar, meníngea, peritoneal, cutánea, vertebral y diseminada que es potencialmente mortal si no es diagnosticada a tiempo.

### **OBJETIVO DEL PROTOCOLO.**

Diagnostico de tuberculosis latente utilizando la prueba de QuantiFERON TB Gold.

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

La prueba de QuantiFERON TB Gold, consiste en tomar una muestra de sangre en ayunas, además se realizaran otras pruebas como son biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y placa de tórax.

Acudirá a cita de control para la evaluación de sus resultados y en caso de ser positiva para la prueba se indicara tratamiento profiláctico con isoniacida

### **BENEFICIOS.**

Diagnosticar de forma temprana la infección latente por el bacilo de la tuberculosis y poder intervenir su reactivación dando tratamiento.

### **RIESGOS.**

No se esperan riesgos graves a la salud ya que la prueba de QuantiFERON TB Gold consiste en tomar una muestra de sangre en ayunas.

### **COSTOS.**

Los exámenes realizados para este protocolo no tendrán ningún costo para usted ya que son realizados con recursos propios del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **CONFIDENCIALIDAD Y REVISION DE DOCUMENTOS FUENTE.**

Los archivos del estudio que lo identifican se conservarán de manera confidencial como lo requiere la ley. Las Regulaciones Federales de Privacidad proporcionan protección en cuanto a privacidad, seguridad y acceso autorizado. Excepto cuando lo requiera la ley, usted no será identificado/a por nombre, domicilio, número de teléfono, o cualquier otro identificador personal directo en registros del estudio, se le asignara un número de clave para proteger la confidencialidad de los participantes del estudio.

No será identificado(a) en ningún caso si los resultados de este estudio de investigación se presentan en reuniones científicas o en publicaciones.

### **PARTICIPACION/RETIRO VOLUNTARIO.**

Usted puede elegir no estar en el estudio, o si está de acuerdo participar en él, puede retirarse del estudio en el momento que usted lo desee.

### **CONSENTIMIENTO**

He leído y entiendo toda la información precedente que describe este estudio de investigación. Esta investigación me ha sido explicada por la Dra. Brissa Lizbeth Mejia Galeana y se han contestado todas mis preguntas a mi satisfacción.

Consiento participar en este estudio voluntariamente.

Autorizo la liberación de mis archivos médicos relacionados con la investigación a los dirigentes de la misma, Autoridades Regulatorias de Salud y al Comité de Ética y/o Comité de Revisión Institucional. También estoy de acuerdo que la información derivada de mi caso puede usarse en publicaciones resultantes de este estudio, sin revelar mi identidad personal de forma alguna.

\_\_\_\_\_

Firma del paciente

\_\_\_\_\_

Fecha

\_\_\_\_\_

Nombre del paciente

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma del presentador del consentimiento

\_\_\_\_\_

Fecha

Anexo 4. Hoja de recolección de datos.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN “LA RAZA”**

No. FOLIO

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

FECHA DE ELABORACIÓN:  /  /

Nombre:

NSS:  Agregado Medico:

Edad:  Género: MASCULINO  FEMENINO

Teléfono:  Ocupación:

**FACTORES DE RIESGO**

COMBE: SI  NO  Diabetes Mellitus: SI  NO

Tabaquismo: SI  NO  Uso de esteroide: SI  NO

Tipo de esteroide:  Dosis:

Tiempo de uso de esteroide:

**ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO ACTUAL**

Diagnostico Reumatológico:

Anti TNF utilizado: 1. Infliximab  2. Etanercept  3. Adalimumab

Tiempo de tratamiento:  meses.

Dosis empleada:

## PARACLINICOS

<u>Biometría hemática</u>	<u>Química sanguínea</u>	<u>P. F. H.</u>
Fecha <input style="width: 100%;" type="text" value=" / /"/>	Fecha <input style="width: 100%;" type="text" value=" / /"/>	Fecha <input style="width: 100%;" type="text" value=" / /"/>
Hb <input style="width: 50%;" type="text"/> g/dL	Glu <input style="width: 50%;" type="text"/> mg/dL	Alb <input style="width: 50%;" type="text"/> g/dL
Hto <input style="width: 50%;" type="text"/> %	Cr <input style="width: 50%;" type="text"/> mg/ml	AST <input style="width: 50%;" type="text"/> U/L
Plaq <input style="width: 50%;" type="text"/> k/ul	Urea <input style="width: 50%;" type="text"/> mg/ml	ALT <input style="width: 50%;" type="text"/> U/L
Leuc <input style="width: 50%;" type="text"/> k/ul	Ac.Urico <input style="width: 50%;" type="text"/> mg/ml	DHL <input style="width: 50%;" type="text"/> U/L
Linfo <input style="width: 50%;" type="text"/> %		FA <input style="width: 50%;" type="text"/> U/L
Neut <input style="width: 50%;" type="text"/> %		BT <input style="width: 50%;" type="text"/> mg/dL
Mono <input style="width: 50%;" type="text"/> %		BD <input style="width: 50%;" type="text"/> mg/dL
Eos <input style="width: 50%;" type="text"/> %		Glob <input style="width: 50%;" type="text"/> g/dL
Baso <input style="width: 50%;" type="text"/> %		Amilasa <input style="width: 50%;" type="text"/> U/L

### Quantiferón TB gold:

1. Positivo	2. Negativo	3. Indeterminado
<input style="width: 50%;" type="text"/>	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<input style="width: 50%;" type="text"/>

### RX DE TORAX.

1. Normal	2. Infiltrado Intersticial	3. Consolidación	4. Patrón Miliar	5. Caverna
<input style="width: 50%;" type="text"/>	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<input style="width: 50%;" type="text"/>



## BIBLIOGRAFIA

1. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biological agents. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011; 25: 117-38.
2. Salmon CD, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(4): 616-23.
3. Abreu C, Magro F, Santo-Antunes J, Pilão A, Rodriguez P, Bernardes J, et al. Tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: Analysis of 25 patients matched with a control population. *J Crohns Colitis.* 2013; (7): e486–e492
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N England J Medicine.* 2001; 345 (15):1098–104.
5. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;1;27(1):19–30.
6. Person AK, Pettit AC, Sterling TR. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Curr Respir Care Rep.* 2013; 2(4): 199–207.
7. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2060-7.

8. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;221–47
9. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;1–25.
10. QuantiFERON Gold TB In-Tube package insert. QuantiFERON Gold TB [Página principal en Internet], febrero 2013; <http://www.quantiferon.com>
11. Oxford Immunotec Ltd. T-SPOT. *TB* Package Insert PI-TB-JP-V6 Abingdon, UK. 2014.
12. Vassilopoulos D, Tsirikia S, Hatzara C, Podia V, Kandili A, Stamoulis N. et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18:2102-8.
13. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):19–31.

14. Agarwal S, Das SK, Agarwal GG, Srivastava R. Steroids Decrease Prevalence of Positive Tuberculin Skin Test in Rheumatoid Arthritis: Implications on Anti-TNF Therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014; 2014:430134.
15. Situación Actual de la Tuberculosis en México y el Mundo. [2014]. Plataforma Única de Información/SUIVE/DGE/SS. [.http://www.cenaprece.salud.gob.mx](http://www.cenaprece.salud.gob.mx)
16. Andrisani G, Armuzzi A, Papa A, Marzo M, Felice C, Pugliese D, et al. Comparison of Quantiferon-TB Gold versus Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013, 22 (1): 21-5.
17. Dheda K, Udwadia ZF, Huggett JF, Johnson MA, Rook GA. Utility of the antigen-specific interferon- $\gamma$  assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(3): 195-202.
18. Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Indeterminate results of the T-SPOT.TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J.* 2008; 31(4): 842-6.
19. Fica A. Infections in patients affected by rheumatologic diseases associated to glucocorticoid use or tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31 (2): 181-95.
20. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149 (3):177-84.

21. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J Rheumatology*. 2009; 36(10):2158–63.
22. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, eHsieh CW, Lan LJ. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(6):800–6.
23. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(2):167–72.
24. Joven BE, Almodóvar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):699.