



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS
DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO
CON AGENTES BIOLÓGICOS QUE DESARROLLAN TUBERCULOSIS
PULMONAR O EXTRAPULMONAR
DE LA UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
R-2013-3601-183**

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. MARÍA SARAÍ VILLANUEVA MORALES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

ASESOR:

DRA. LETICIA MAGDALENA PEREZ SALEME



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014



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.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

HAIKO NELLEN HUMMEL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN

MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

LETICIA MAGDALENA PEREZ SALEME

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

'2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano'

Dictamen de Autorizado

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

FECHA 05/07/2013

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

P R E S E N T E

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

CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS QUE DESARROLLAN TUBERCULOSIS PULMONAR O EXTRAPULMONAR DE LA UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

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

Núm. de Registro
R-2013-3601-193

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por las bendiciones a lo largo de mi vida, en especial en ésta etapa en la que pude sentir su presencia en cada momento, en mi persona y en cada persona a la que tuve oportunidad de conocer.

A mis padres, por su amor incondicional, por su incansable esfuerzo que se ve reflejado en cada meta que he alcanzado en mi vida. Porque su ejemplo, apoyo y comprensión han sido fundamentales en mi motivación para dar siempre un paso más.

A mis hermanos por la alegría que compartimos siempre, por acompañarme aun con la distancia de por medio, en cada paso de mi vida.

A mis maestros por la dedicación y entrega al enseñar, por ese trato amable y profesional en todo momento y por demostrar que además de excelencia en su profesión son grandes seres humanos. Al Dr. Haiko Nellen Hummel por enseñarme que se es más grande en la medida que logres hacerte servidor de los demás.

A todos mis compañeros y amigos de generación por cada uno de los momentos de complicidad, alegría y satisfacción compartidos pero también por todos los difíciles que sin duda hubo y fueron parte importante de mi fortaleza, aprendí mucho de cada uno.

ÍNDICE

Resumen	6
Hoja de datos	7
Introducción	8
Planteamiento del problema	18
Justificación	18
Hipótesis	19
Objetivos	19
Material y métodos	20
Consideraciones éticas	27
Resultados	39
Discusión	35
Conclusiones	38
Bibliografía	40
Anexos	43

I. RESUMEN

CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS QUE DESARROLLAN TUBERCULOSIS PULMONAR O EXTRAPULMONAR EN LA UMAE CMN SIGLO XXI.

Antecedentes.- El surgimiento de agentes biológicos para el tratamiento de las enfermedades reumáticas representa uno de los avances terapéuticos más importantes en los últimos años mostrando una reducción significativa de la actividad inflamatoria, aumento considerable del porcentaje de casos en remisión y mejoría significativa en la calidad de vida y la capacidad funcional. Sin embargo, a pesar de la eficacia, existe un aumento en el riesgo de infecciones, entre ellas la infección por tuberculosis (TB). El Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) presenta recomendaciones para la identificación de pacientes con tuberculosis latente (TBL) así como contraindicaciones para el inicio de la terapia biológica con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en enfermedades reumatológicas. Sin embargo, toma como referencia los resultados del registro de la British Society for Rheumatology para el uso de anti TNF α en población europea. Existe un registro de la seguridad del tratamiento biológico en población mexicana publicado en el 2011 donde se menciona esta asociación encontrando 8 casos en una población de 1514 pacientes.

Justificación.- La prevalencia de tuberculosis en población mexicana difiere de las poblaciones europeas. Aunque recientemente se cuenta con datos en relación a la incidencia de tuberculosis en usuarios de terapia biológica, se hace necesario conocer las características clínicas y epidemiológicas de la población afectada. Esto nos permitirá determinar si las recomendaciones de la Sociedad Británica son extrapolables a nuestra población y tener datos que ayuden a la prevención de dicho efecto adverso. El objetivo del estudio es conocer las características de una serie de casos afectados con ésta asociación.

Metodología.- Se realizó un estudio transversal descriptivo mediante la revisión de expedientes de pacientes de la CE de Infectología que presentaron asociado a la terapia biológica reactivación de TBL o primoinfección por micobacterium tuberculosis. Los casos fueron captados de una base de datos realizada durante el periodo comprendido de enero del 2008 a enero del 2013 y se determinaron las características clínicas y epidemiológicas utilizando estadística descriptiva para el análisis de las variables.

Resultados.- El 87% de los casos fueron mujeres con una edad media de 45.5 años, las comorbilidades asociadas fueron desordenes metabólicos como DM2 y dislipidemia. El 100% de los casos de TB fueron extrapulmonares siendo las localizaciones ganglionar y meníngea las más frecuentes, se identificó uso concomitante de esteroide en 37% de los casos. El escrutinio para TBL no se consignó en el expediente en el 50% de los casos.

Conclusiones.- Es una asociación poco frecuente dado el número de casos identificados. Sin embargo, las localizaciones extrapulmonares representaron todos los casos, siendo grave su presentación e identificándose 25% de recaídas. La identificación de TBL previo al inicio de la terapia se desconoce en el 50% de los casos, lo que podría haber constituido un factor importante en el desarrollo de TB en esta revisión de casos.

II. HOJA DE DATOS

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno:	Villanueva
Apellido Materno:	Morales
Nombre (s):	María Sarai
Teléfono:	462 175 0360
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Medicina Interna
No. de cuenta:	510220404
2. DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno:	Pérez
Apellido Materno:	Saleme
Nombre (s):	Leticia Magdalena
3. DATOS DE LA TESIS	
Título:	CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLOGICOS QUE DESARROLLAN TUBERCULOSIS PULMONAR O EXTRAPULMONAR EN LA UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
Subtítulo:	
No.de páginas:	44
Año:	2014

III. INTRODUCCION

EPIDEMIOLOGIA Y ASPECTOS GENERALES

Según datos de la OMS, en el año 2007 aparecieron 9,27 millones de casos nuevos de TB (139 por cada 100.000 habitantes); de éstos, el 44% eran bacilíferos. India, China, Indonesia, Nigeria y Sudáfrica tienen la mayor incidencia de tuberculosis en números absolutos¹. En Europa, en el año 2007 se notificaron 54 casos por cada 100.000 habitantes (477.327 casos en total), lo que supone un incremento del 13% con respecto al año 2006 (54.497 casos más). Las tasas reportadas en la mayoría de los países latinoamericanos se estima de 50 a 300 por 100.000 hab. /año. Esta incidencia es un problema de salud muy importante, dado que el 98% de las muertes asociadas a TB ocurren en países en desarrollo.⁶

RELACIÓN ENTRE TERAPIA BIOLÓGICA Y TUBERCULOSIS.

En los últimos años han aparecido numerosos fármacos que bloquean puntos específicos en la patogenia de determinados procesos inflamatorios, de forma que tengan la mínima repercusión posible sobre el sistema inmunitario global, y disminuyan así los efectos adversos. Es el denominado tratamiento biológico, que emplea proteínas obtenidas mediante tecnología recombinante de ADN y que imitan a las proteínas naturales.

La introducción de estos fármacos ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis en placas y de otras enfermedades dermatológicas, reumatológicas e intestinales. Numerosas publicaciones han reportado los efectos a largo plazo y la seguridad de terapia biológica, en particular los anti TNF- α . La mayoría reitera la eficacia de éstos y el potencial que tienen para modificar el curso de la enfermedad.

Por otro lado, se reportan resultados de registros que incluyen miles de casos que, si bien indican en términos generales un buen perfil de seguridad, también evidencian un mayor

riesgo de eventos adversos, principalmente infecciosos. La mayoría de éstos registros se han llevado a cabo en países desarrollados y con población anglosajona; sólo recientemente se han publicado los resultados de un estudio brasileño (Biobadabrazil) y un registro de resultados de México (Biobadamex) publicado en el 2011. ²⁸

Con la terapia biológica aumenta el riesgo de reactivación de la enfermedad latente por mycobacterium tuberculosis. Desde el 2001 en un estudio publicado por Keane y colaboradores y efectuado en 147,000 pacientes de diversos países tratados con infliximab por padecer: enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet y artritis reumatoide, se observaron 70 casos de tuberculosis. De estos últimos, hubo 17 casos de tuberculosis diseminada y 40 de tuberculosis extrapulmonar. Otros datos interesantes de este estudio es que 78% de los pacientes tuvieron tuberculosis activa durante la administración de las primeras tres infusiones y 98% en las primeras seis infusiones. Además, este tipo de infección tuvo mayor incidencia que las infecciones por otros agentes oportunistas, como la histoplasmosis. ¹

Otros estudios, como el de Carmona y colaboradores efectuado en España en pacientes tratados con infliximab observaron un aumento de ocho veces en el riesgo de padecer tuberculosis y 4.5 veces cuando fueron tratados con etanercept en pacientes con artritis reumatoide. ²

El infliximab prescrito a pacientes con tuberculosis latente tiene un riesgo de reactivación de 22% por cada mes de tratamiento y llega incluso a 75% al año de tratamiento.

En el año 2002 se realizó un estudio con etanercept en 121,000 pacientes y se encontraron 25 casos de tuberculosis activa, de estos más de 50% fue de tipo extrapulmonar, con valores similares al grupo estudiado con infliximab. Al parecer, el

diagnóstico de tuberculosis en el grupo de etanercept se encontró más avanzado el tratamiento en comparación con el grupo de infliximab, con una media de 11.5 meses de inicio del tratamiento con estos agentes. Además, con el tratamiento con etanercept aumenta 1.6% por mes el riesgo de reactivación de la infección por tuberculosis latente, mucho menor que con infliximab, aunque en países en donde la prevalencia de tuberculosis es mayor estos porcentajes se elevan.³

España tiene tasas de TB en la población general más cercanas a las reportadas en países latinoamericanos⁵. De hecho, Gómez Reino et al. analizaron la base de datos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y encontraron 71 centros que participan enviando datos de pacientes en tratamiento con biológicos a la SER. Reportaron 1.578 tratamientos con infliximab (86%) o etanercept (14%) dados a 1.540 pacientes. Encontraron una incidencia estimada de TB asociada con la utilización de infliximab de 1.893 por 100.000 en el año 2000 y 1.113 por 100.000 en el 2001.

El Colegio mexicano de Reumatología (CMR) inicio un registro retrospectivo (RECOLBI) en 2007 de casos de pacientes con enfermedades reumáticas tratados con medicamentos biológicos y a partir del 2008 se ha utilizado la plataforma de Biobadaser para el registro Biobadamex. De los 1514 casos totales se calculó una tasa de incidencia para cualquier efecto adverso de 178/1000 pacientes-año con un riesgo relativo para infecciones RR:2.05. Se registraron 8 casos de tuberculosis describiendo los autores de dicho estudio que los episodios de tuberculosis no son mas frecuentes en nuestro medio y apoyando la conducta de los españoles a establecer aun con su baja incidencia un protocolo de escrutinio para descartar TBL.²⁸

TUBERCULOSIS E INHIBIDORES DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA.

ASPECTOS BIOMOLECULARES

Las manifestaciones generales de la Artritis Reumatoide (AR) y otras enfermedades reumáticas se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial, entre las que se encuentran IL-1, TNF e IL-6. Es probable que estas moléculas se relacionen con muchas de las manifestaciones de la AR activa, como el malestar general, la fatiga y el aumento de los reactantes de la fase aguda.

La importancia del TNFa en la aparición de estas manifestaciones queda subrayada por el rápido alivio de los síntomas tras la administración de un anticuerpo monoclonal frente al TNFa o de un complejo Ig-TNF soluble a los pacientes con AR. Además, los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial, que entran en la circulación, probablemente originan otras manifestaciones de la enfermedad, como la vasculitis generalizada. Se ha encontrado una producción elevada de TNF- α en la sinovial de estos pacientes, y por su capacidad de inducir la producción de otras citocinas, como IL-6, IL-17, GM-CSF, M-CSF, e incluso IL-1 y TNF- α (función autócrina), parecería que el TNF- α ejerce una acción "jerárquica" dentro de la llamada red de citocinas, y una inhibición de su acción da como resultado un beneficio terapéutico en los pacientes con AR ^{9,10}.

Cuando se administra la terapia biológica, se inicia una respuesta celular mediada por linfocitos Th1, mismos que realizan la liberación de citocinas proinflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFa), decisivo en el ataque contra las micobacterias porque activa a los monocitos-macrófagos. El TNFa tiene otras acciones como:

1. Estimular la formación de colonias de granulocitos.
2. Provocar la migración de macrófagos al sitio de infección y promover la producción de óxido nítrico para provocar lisis de agentes infecciosos.
3. Activar los procesos inflamatorios y de la coagulación en células endoteliales.
4. Promover la producción de interleucina-1 que causa fiebre en el hipotálamo.
5. Producir reactantes de fase aguda en el hígado.
6. Provocar apoptosis en células tumorales.
7. En el músculo es una citocina catabólica que provoca pérdida de masa muscular.

La formación de granulomas tuberculosos es un indicador de respuesta inmunitaria eficiente que deja quiescente la replicación del agente y limita la progresión. Al parecer, el TNFa juega un papel fundamental en la formación de granulomas al controlar el crecimiento bacteriano y limitar su diseminación y daño tisular. Por eso, su inhibición disminuye la migración de neutrófilos, el proceso inflamatorio y el daño celular de una manera importante.⁸

Sin embargo, esta terapia induce una situación de deficiencia inmunológica, puesto que la respuesta efectiva del huésped frente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) involucra la diferenciación de las células Th1 específicas y el consiguiente desarrollo del granuloma, en el cual se encuentran las células epitelioides (macrófagos activados), cuya misión es restringir el crecimiento del MTB. Se ha demostrado que el TNF- α aumenta la fagocitosis de los macrófagos contra el MTB, sobre todo a través del IFN gamma, además de inducir la apoptosis de las células que fagocitan al microorganismo y facilita la secreción de quimioquinas como la quimioquina CCL-2, CCL3 y CCL5 y moléculas de adhesión endotelial como la CD54, las cuales son importantes para la monoatracción en el lugar de la formación del granuloma.

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.

TERAPIA BIOLÓGICA ANTI FACTOR 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. 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; hay publicaciones en la enfermedad de Behcet y sarcoidosis.¹¹ Los efectos adversos reportados durante la administración de este medicamento son: fiebre, hipotensión arterial, exantema, cefalea y manifestaciones gastrointestinales; sin embargo, la administración previa de paracetamol 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 controversiales.¹²

El etanercept (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 etanercept 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).¹³ La combinación con metotrexate ha mostrado mejores resultados con otro tipo de escalas de actividad de la enfermedad, como el DAS28 (*Disease Activity Scale*), cuestionarios como el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) o escalas radiográficas, como el puntaje de Sharp en comparación con la monoterapia con etanercept o metotrexate.¹⁴ 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.¹⁵ Otro tipo de efectos adversos son las enfermedades desmielinizantes,¹⁶ síndromes mieloproliferativos, como los linfomas que reportan un aumento de la frecuencia de tres veces en comparación con la población general;¹⁷ sin embargo, otros estudios demuestran que el aumento de la frecuencia 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 significativas.¹⁸

El adalimumab (Humira) es un anticuerpo monoclonal IgG humano contra el TNF α 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.¹⁹ 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. En esos estudios se demostró, por escalas de ACR20, mejoría en 51% a dosis de 20 mg, 57% a dosis de 40 mg y 54% a dosis de 80 mg en comparación con 10% en el grupo placebo. En lo que respecta al ACR50 se observó mejoría en 24% a dosis de 20 mg, 27% a dosis de 40 mg y 17% a dosis de 80 mg comparado con 1% en el grupo placebo. Y con ACR70 a dosis de 20 mg 11% de mejoría, con 40 mg 19% y con 80 mg 9% sin porcentaje de mejoría en el grupo placebo.²⁰ En cuanto al ACR50 y ACR70 se observó diferencia significativa en comparación con el grupo conformado por placebo más metotrexate.¹⁹

PROTOCOLO DE ESTUDIO PARA EL INICIO DE TERAPIA BIOLÓGICA.

El estudio ideal previo al inicio de la terapia biológica es la prueba cutánea con tuberculina para pacientes con alto riesgo de infección latente por tuberculosis en el que se aplican cinco unidades intradérmicas de derivado purificado de proteínas de tuberculina en el brazo del paciente. En pacientes sin exposición previa se formará una pequeña pápula de 5 mm que desaparecerá en 10 a 15 minutos, con induración de la misma en las siguientes 48 a 72 horas.²⁰ Los resultados de la prueba dependen del tamaño de la reacción en la piel y de las circunstancias individuales de cada paciente. Una reacción de aproximadamente 5 mm de induración en el sitio se considera positiva en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en tratamiento inmunosupresor o que estuvieron en contacto cercano con una persona con tuberculosis activa. Las reacciones grandes (mayores o iguales a 10 mm) se consideran positivas en personas con diabetes o insuficiencia renal, al igual que entre los trabajadores de la salud

o personas con alto riesgo de contagio. En individuos sin riesgos conocidos de tuberculosis una reacción positiva requiere 15 mm o más de induración en el sitio. Induraciones menores a 5 mm se consideran con bajo grado de verosimilitud para tuberculosis.²¹

Esta prueba puede mostrar resultados falsos positivos, como en el caso de infecciones por micobacterias no tuberculosas y en individuos que recibieron la vacuna de la BCG después del primer año de vida. También hay que tomar en cuenta los resultados falsos negativos, como en inmunodeficiencias, desnutridos, tratados con medicamentos inmunosupresores ó que padezcan coenfermedades como: VIH, nefropatías crónicas o neoplasias.²²

En los pacientes con respuesta inmunitaria disminuida o mayores de 65 años de edad se debe repetir la medición a los 7 a 10 días de la aplicación por el efecto *booster* o de empuje, mismos que disminuye el número de pruebas falsas negativas.

Algunos investigadores consideran la opción de repetir la prueba de PPD dos semanas después de la aplicación, para disminuir los resultados falsos negativos de los casos con tuberculosis latente,²³ otros consideran repetirlo cada 12 semanas durante el tratamiento con terapia biológica.³³

Los pacientes con prueba PPD positiva, con radiografía de tórax sin signos de tuberculosis activa y cultivo de esputo para micobacterias negativo, deben recibir tratamiento profiláctico para tuberculosis previo al tratamiento con anti-FNT. Los pacientes sin factores de riesgo con prueba de PPD negativa (induración de menos de 5 mm) pueden recibir tratamiento con anti-FNT, sin más estudios o tratamiento.³⁴

RECOMENDACIONES DEL CMR PARA LA DETECCIÓN DE TUBERCULOSIS EN CANDIDATOS A TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS.

1. Radiografía del tórax

Hallazgos sugerentes de tuberculosis: Complejo de Gohn o granuloma calcificado, derrame pleural o paquipleuritis, imágenes apicales anormales, cualquier patrón o imagen neumónica pulmonar, bronquiectasias, bulas o calcificación, imagen o patrón intersticial, nódulo único o nódulos múltiples, fibrosis

2. Prueba con el derivado proteico purificado (PPD)

Utilizar 5 UI, leer el resultado a las 48 y 72 h y calificar el resultado como positivo si el diámetro de la induración es ≥ 5 mm.²⁶

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

La infección por tuberculosis latente se trata con isoniazida la dosis de 300 mg al día durante nueve meses o con rifampicina a la dosis de 600 mg al día durante cuatro meses. Antes de iniciar estos tratamientos deben realizarse pruebas de función hepática, por el riesgo de hepatotoxicidad, con monitorización de las enzimas hepáticas a lo largo del tiempo en que se reciban los medicamentos. La duración del tratamiento profiláctico previo al inicio de anti-FNT no está debidamente definido. Hay quienes refieren que debe terminarse el esquema antituberculoso antes iniciar la terapia biológica, otros autores opinan que en pacientes con actividad grave de las enfermedades del tejido conectivo que requieran tratamiento biológico puede optarse por el antifímico durante uno a dos meses antes de agregar el biológico.^{23,27}

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) presenta recomendaciones para la identificación de pacientes con Tuberculosis latente (TBL) así como contraindicaciones para del inicio de la terapia biológica con inhibidores de TNFa en enfermedades reumatológicas. Sin embargo, está basado en un consenso de expertos que tomaron como referencia un estudio de cohorte observacional prospectivo que registró pacientes del Reino Unido y comparó el riesgo de tuberculosis entre los distintos tipos de drogas.

Aunque recientemente se cuenta con datos en relación a la incidencia de tuberculosis en usuarios de terapia biológica en población mexicana, no caracteriza dicha población en el estudio dado que no fue el motivo de estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que reciben terapia biológica y desarrollan tuberculosis pulmonar o extrapulmonar en la población mexicana de la UMAE CMN SXXI?

V. JUSTIFICACION

La utilización de agentes biológicos representa una de las medidas de mayor trascendencia en el tratamiento de enfermedades reumatológicas así como enfermedad inflamatoria intestinal que por su naturaleza produce un enorme impacto en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, para lograr que el tratamiento con este tipo de sustancias sea eficiente es necesario conocer la eficacia y en especial la seguridad a corto y largo plazo de éstas moléculas, así como el perfil del paciente que sometiéndose a este tipo de tratamiento desarrolla infección activa por tuberculosis.

Las recomendaciones del CMR para la identificación de pacientes con Tuberculosis latente (TBL) así como contraindicaciones para del inicio de la terapia biológica en enfermedades reumatológicas se basa en registros de la sociedad británica y aunque se cuenta con un registro reciente de la seguridad de estos medicamentos en la población mexicana, únicamente presenta datos de incidencia. Se hace necesario conocer las características clínicas y epidemiológicas de la población afectada. Esto nos permitirá determinar si las recomendaciones de la Sociedad Británica son extrapolables a nuestra población y tener datos que ayuden a la prevención de dicho efecto adverso.

VI. HIPOTESIS

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes mexicanos del HE CMNSXXI tratados con terapia biológica y diagnóstico de Tuberculosis, no son distintas para la población mexicana que las emitidas por el registro de otras poblaciones.

VII. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que reciben terapia biológica y desarrollan tuberculosis pulmonar o extrapulmonar en la UMAE CMN SIGLO XXI.

7.2 Objetivos particulares:

1. Conocer qué proporción de los pacientes que desarrollan Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar durante la terapia biológica muestran un estudio de detección de TBL negativo al inicio de la terapia.

2. Conocer qué proporción de los pacientes que desarrollan Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar durante la terapia biológica muestran un estudio de detección de TBL positivo al inicio de la terapia y recibieron quimioprofilaxis.
3. Conocer las comorbilidades de los pacientes que desarrollan Tuberculosis activa durante el tratamiento con terapia biológica.
4. Determinar la frecuencia de formas de presentación extrapulmonares de tuberculosis en esta población.
5. Conocer si la frecuencia de las formas de presentación extrapulmonares difieren con las presentadas en la población general.
6. Conocer cuál es la dosis recibida del tratamiento y el tiempo de exposición a la terapia biológica a la que se presentan con mayor frecuencia los casos de Tuberculosis.
7. Conocer si los casos de tuberculosis se asocian con mayor frecuencia al algún tipo de biológico en particular.

VIII. MATERIAL Y METODOS

8.1 Diseño del estudio. Estudio transversal, observacional y descriptivo.

8.2 Lugar donde se realizó el estudio.

Consulta externa (CE) del servicio de infectología, reumatología y archivo clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

8.3 Universo de trabajo.

Pacientes en seguimiento por la consulta externa del servicio de Infectología y Reumatología bajo tratamiento con alguna terapia biológica en los que se identificó el

diagnóstico de tuberculosis durante el tratamiento y se encontraron registrados en la base de datos del servicio en los últimos 5 años, en un periodo comprendido entre enero del 2008 a enero de 2013.

8.4 Variables

- Variable independiente: Terapia biológica.
- Variable dependiente: Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Variables epidemiológicas:

Edad

- DEFINICION CONCEPTUAL: Número de años transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha actual.
- DEFINICION OPERACIONAL: Número de años de acuerdo a la fecha de nacimiento obtenida de los datos del expediente en el momento del diagnóstico de tuberculosis.
- TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.
- ESCALA DE MEDICION: Numérica.

Género

- DEFINICION CONCEPTUAL: Clasificación de hombres y mujeres teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos, las características anatómicas y cromosómicas.
- DEFINICION OPERACIONAL: Genero consignado en los datos del expediente.
TIPO DE VARIABLE: Nominal
- ESCALA DE MEDICION: 1. Femenino, 2. Masculino .

Comorbilidades.

- DEFINICION CONCEPTUAL: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.
- DEFINICION OPERACIONAL: Presencia de otras enfermedades asociadas al diagnóstico de base por el que se inicia la terapia biológica recabadas en la historia clínica del expediente.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal
- ESCALA DE MEDICION: Nominal: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma.

Tabaquismo

- DEFINICION CONCEPTUAL: Hábito de consumir de consumo de tabaco.
- DEFINICION OPERACIONAL: De acuerdo a los datos recabados en el expediente de la historia clínica del expediente clasificación del paciente en tabaquismo positivo activo si se encuentra expuesto al tabaco de forma activa o pasiva al momento del diagnóstico de TB, en expositivo si estuvo expuesto al tabaco de forma activa o pasiva, ó en negativo si nunca ha estado expuesto a dicho hábito.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal
- ESCALA DE MEDICION: Nominal: positivo, expositivo, negativo.

Escrutinio para tuberculosis latente por Radiografía de Tórax:

- DEFINICION CONCEPTUAL: Hallazgos sugerentes de tuberculosis: Complejo de Gohn o granuloma calcificado. Derrame pleural o paquipleuritis. Imágenes apicales anormales. Cualquier patrón o imagen neumónica pulmonar.

Bronquiectasias, bulas o calcificación. Imagen o patrón intersticial. Nódulo único o nódulos múltiples. Fibrosis

- DEFINICION OPERACIONAL: Se considerará la realización de escrutinio para TBL con la Rx de Tórax categorizándola como positiva, negativa o NA (no aplica) en caso de no haberse realizado de acuerdo a la información obtenida en el expediente.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.
- ESCALA DE MEDICION: Dicotómica: Positiva o Negativa.

Escrutinio para tuberculosis latente por prueba de tuberculina.

- DEFINICION CONCEPTUAL: Hallazgos sugerentes de tuberculosis latente: Induración mayor de 5mm tras la aplicación intradérmica de 5UI de derivado proteico considerándose una lectura 48-72hrs tras la aplicación.
- DEFINICION OPERACIONAL: Es el resultado de acuerdo a lo redactado en el expediente o el resultado del servicio de epidemiología. O bien, NA cuando ésta no se encuentre descrita en el expediente.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.
- ESCALA DE MEDICION: Dicotómica: Positiva o Negativa.

Quimioprofilaxis recibida.

- DEFINICION CONCEPTUAL: Tratamiento con isoniazida a dosis de 300 mg al día durante nueve meses o con rifampicina a dosis de 600 mg al día durante cuatro meses.
- DEFINICION OPERACIONAL: Es el tratamiento recibido en caso de pacientes identificados con TBL y para considerarse óptima deberá cumplir la definición

conceptual clasificándose como positiva, negativa o no aplica, ésta última en caso de no contar con dato en el expediente.

- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal
- ESCALA DE MEDICION: Positiva o Negativa o no aplica.

Tipo de terapia biológica:

- DEFINICION CONCEPTUAL: Cualquier tipo de medicamento biológico utilizado en el tratamiento de la enfermedad base. (ANEXO 3)
- DEFINICION OPERACIONAL: Nombre de cada uno de los fármacos biológicos utilizados en el tratamiento. Anti-TNF: (infliximab, adalimumab, etanercept, abatacept, golimumab). Anti-CD20:Rituximab, Imatinib.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal
- ESCALA DE MEDICION: Nominal: Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Rituximab, abatacept, golimumab, imatinib, rituximab.

Tiempo de exposición a terapia biológica.

- DEFINICION CONCEPTUAL: Tiempo en número de meses de exposición al tratamiento con cualquiera de los fármacos biológicos.
 - DEFINICION OPERACIONAL: Número de meses transcurridos desde la primera exposición al fármaco hasta el momento de presentar el efecto adverso de diagnóstico de tuberculosis. Se considera interrupción del tratamiento un periodo mayor a 6 meses sin administración de la terapia biológica dado que corresponde al tiempo necesario para la eliminación del fármaco.
- TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa discreta.

Caso de infección por tuberculosis:

- DEFINICION CONCEPTUAL: Persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y se clasifica por bacteriología o estudio histopatológico en caso confirmado o no confirmado de acuerdo a los Estándares para la atención de la tuberculosis en México emitidas por la Secretaría de Salud. (Anexo 3)
- DEFINICION OPERACIONAL: Persona con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar documentada en las notas del expediente clínico y que cumplan con las características de la definición conceptual.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.
- ESCALA DE MEDICION: Nominal dicotómica: confirmado o no confirmado.

Tipo de infección por tuberculosis:

- DEFINICION CONCEPTUAL: Clasificación del sitio de Diagnóstico de TB de acuerdo a los Estándares para la atención de la tuberculosis en México emitidas por la Secretaría de Salud. (Anexo 4).
- DEFINICION OPERACIONAL: Tipo de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar documentada en las notas del expediente clínico y que cumplan con las características de la definición conceptual.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal.
- ESCALA DE MEDICION: Nominal: pulmonar, ganglionar, meníngea, ósea, genitourinaria ó abdominal.

8.5 Tamaño de la muestra

Se trata de un estudio descriptivo, por lo que se realizó el estudio en todos los pacientes encontrados en la base de datos de la CE de Infectología y Reumatología durante el periodo de reclutamiento (últimos 5 años) que cumplieron criterios de selección.

8.6 Criterios de inclusión:

- a. Pacientes de ambos géneros y cualquier edad.
- b. Pacientes identificados en la base de datos de Infectología y Reumatología que se encontraron con terapia biológica recibiendo al menos 1 mes o que utilizaron la terapia biológica en los 6 meses previos al diagnóstico de Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar asociada al tratamiento.
- c. Pacientes con historia de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar relacionada temporalmente al uso de tratamiento con agentes biológicos y diagnosticada de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS.

8.7 Criterios de no inclusión.

- a. Pacientes con diagnóstico de tuberculosis no asociado en forma temporal al uso de terapia biológica, ya sea dentro del primer mes del inicio de la terapia biológica o mayor a 6 meses del retiro de la terapia biológica.

8.8 Criterios de eliminación

- a. Pacientes en quienes se haya descartado el diagnóstico definitivo de Tuberculosis.

8.9 Procedimientos

Se revisaron los expedientes de los pacientes seleccionados de la base de datos de la CE del servicio de Infectología y Reumatología durante el periodo comprendido de enero del 2008 a enero del 2013 y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se eliminaron 2 pacientes debido a que no se contaba en el expediente con la confirmación del diagnóstico de tuberculosis. Se llenaron las hojas de recolección de datos con la información correspondiente, los cuales posteriormente se vaciaron en la base de datos de Excel y al programa SPSS versión 17.

8.10 Análisis de los datos.

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS versión 17 utilizando estadística descriptiva para las variables del estado basal, las variables cuantitativas como edad, tiempo de terapia biológica, tiempo de exposición e índice de actividad de acuerdo a su distribución. Y con las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias para determinar la proporción de pacientes con los diferentes tipos de tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), el porcentaje de pacientes que tienen TBL, las comorbilidades asociadas y el tipo de biológico asociado presentado con mayor frecuencia.

IX. CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo no fué dirigido a realizar alguna intervención que involucrara la participación directa de los pacientes; por lo que no se realizó consentimiento informado. Además, las hojas de recolección permanecen bajo el resguardo de los investigadores y no existe violación a la Ley General de Salud para la investigación.

X. FACTIBILIDAD Y RECURSOS

10.1 Recursos materiales e infraestructura.

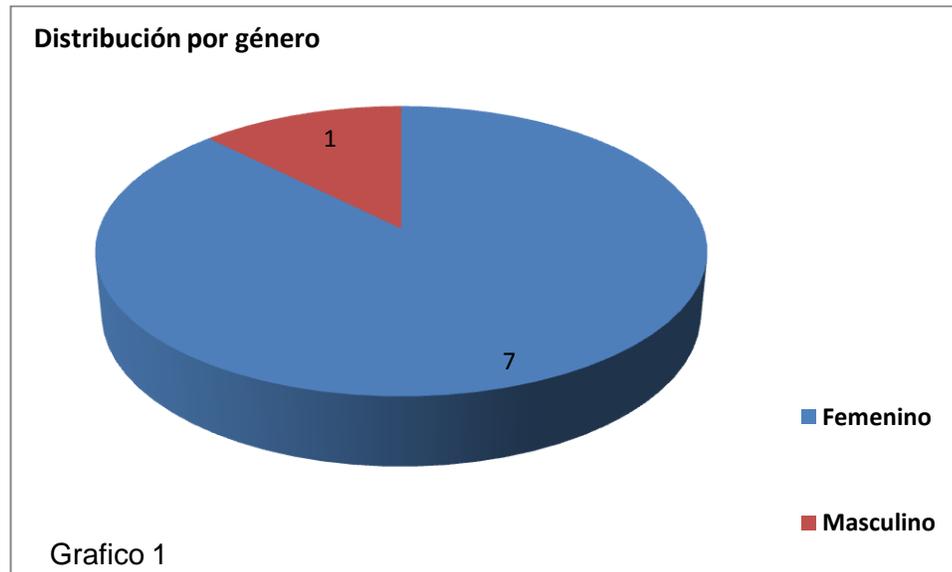
- a. Base de datos local del servicio de Infectología y Reumatología para la localización de los pacientes de interés para el estudio.
- b. Información de los expedientes de los pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplan criterios de inclusión.
- c. Computadora personal, servicio de internet, fotocopias, impresora.

10.2 Recursos Humanos. Médicos, asesor metodológico, personal de archivo clínico.

10.3 Recursos económicos.- No requerirá financiamiento.

XI. RESULTADOS

Se obtuvo una población de estudio de 8 pacientes, el 87.5% del género femenino y el 12.5% masculino como se muestra en el gráfico 1.



La edad media fue de 45.6 años, con edades desde los 31 hasta los 78, una mediana de 39 años. Gráfico 2.

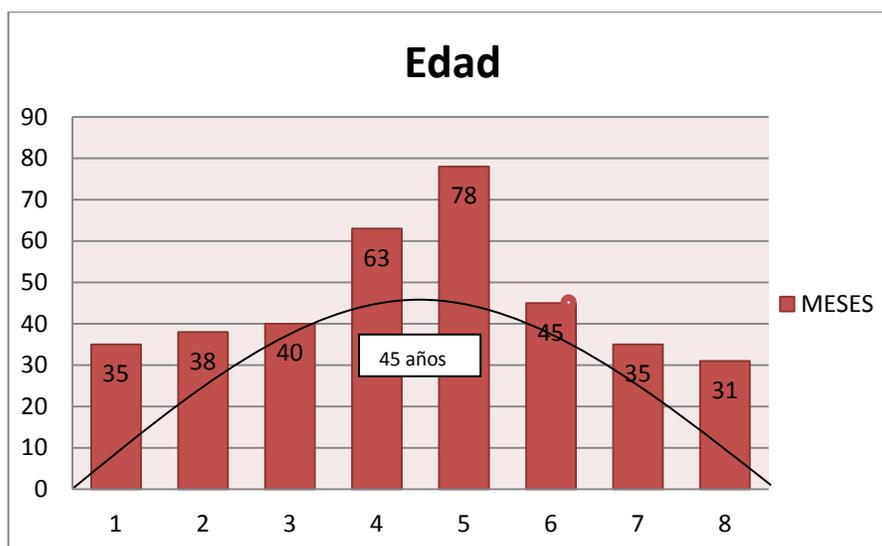


Gráfico 2

Edad	
N	8
Media	45.63
Mediana	39.00
Moda	35

De de los diagnósticos de base por lo que se inició la terapia biológica se encontraron principalmente padecimientos reumatológicos, constituyendo la artritis reumatoide el 50% de los casos como se muestra en el gráfico 3.

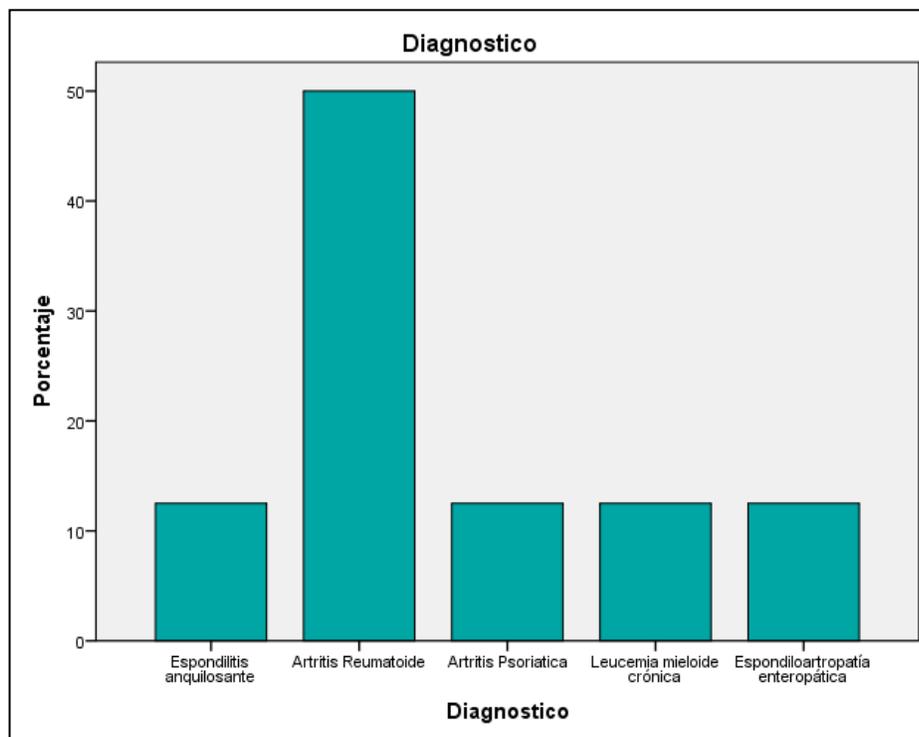


Gráfico 3.

Ningún paciente se reportó como COMBE positivo, Se estableció la frecuencia del hábito tabáquico encontrándose positivo en el 25% de los casos. Gráfico 4

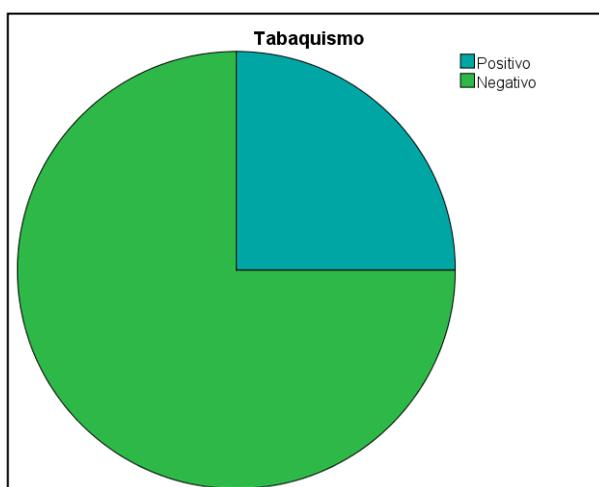


Gráfico 4

Se encontraron co-morbidades en los pacientes con predominio de alteraciones metabólicas en un 37.5% involucrando 1 paciente con DM2 y 2 con dislipidemia. Grafico 5

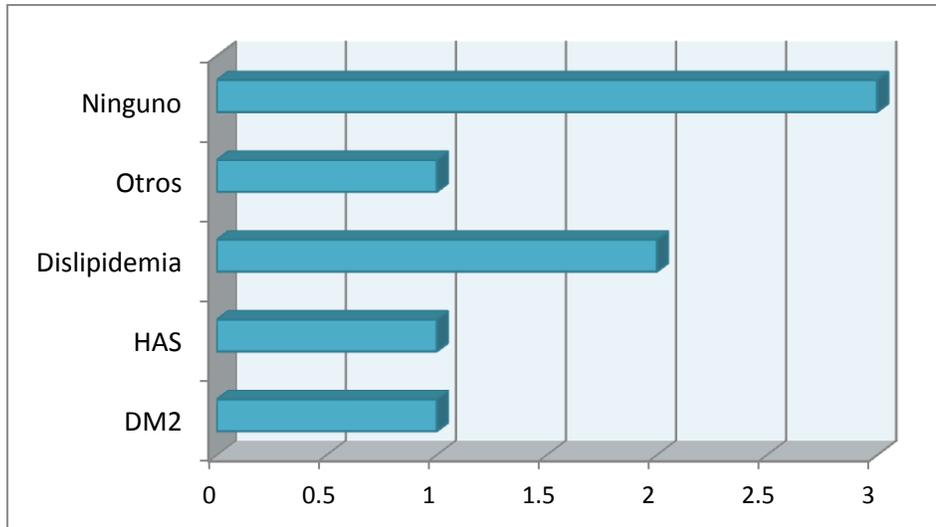


Gráfico 5

Del escrutinio recomendado para descartar TBL previo al inicio de la terapia biológica mediante realización de PPD y Radiografía de Tórax. Un caso se describió como positivo recibiendo quimioprofilaxis previo al inicio del tratamiento, en 3 casos se describió como negativo representando el 37.5% y en 4 casos se desconoce su realización dado que no se encontró descrito en el expediente lo cual representa el 50% de los casos.



Gráfico 6

De los 8 pacientes que desarrollaron Tuberculosis asociado al uso de biológicos, 3 se encontraron en tratamiento concomitante con esteroide sistémico representando el 37% como lo muestra el grafico 7.

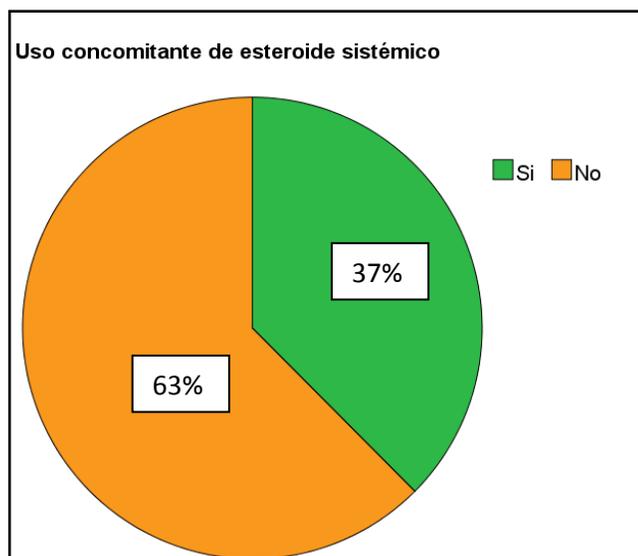


Gráfico 7

El tipo de terapia biológica se utilizó de la siguiente manera, siendo el Adalimumab el mas frecuente siendo utilizado en el 50% de los casos. Grafico 8.

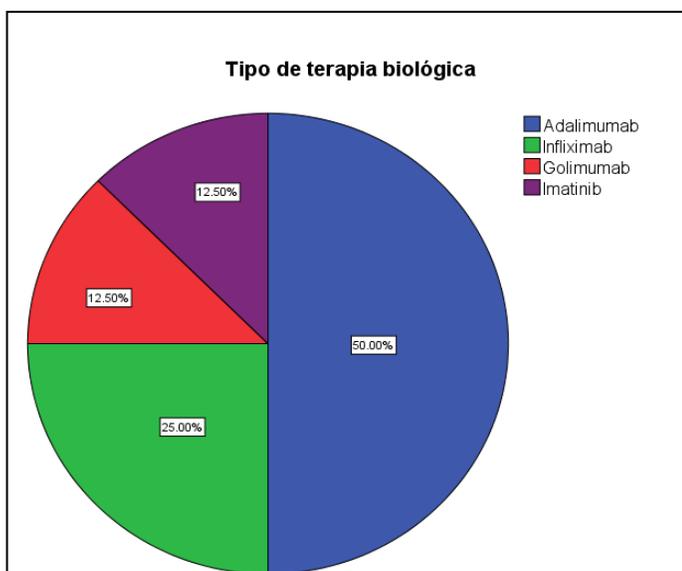


Gráfico 8

En cuanto al tiempo de exposición al tratamiento biológico, encontramos periodos desde 3 hasta 60 meses con un promedio de 27 meses y una desviación estándar de 21.5 meses como se muestra en el gráfico 9.



Gráfico 9

De los pacientes estudiados, se encontraron localizaciones de TB diversas, el 100% extrapulmonares manifestándose 3 casos de localización ganglionar, 1 caso peritoneal, 1 caso de TB miliar, 2 casos de TB meníngea y un caso de TB latente con conversión de PPD como se muestra en el siguiente Grafico 10.

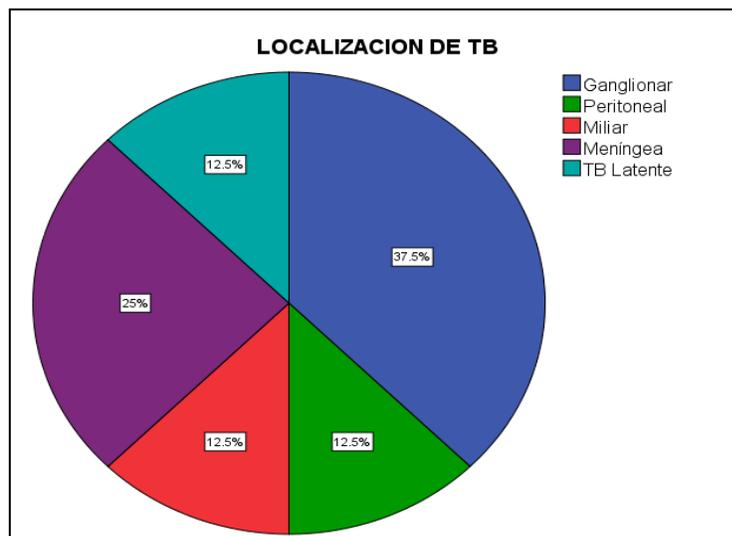


Gráfico 10

En cuanto a la forma del diagnóstico, se encontraron 4 casos con biopsia compatible con Tuberculosis, 2 casos con PCR positiva, 1 caso con cultivo positivo y 1 con conversión de PPD positivo como se muestra en la siguiente gráfica 11.

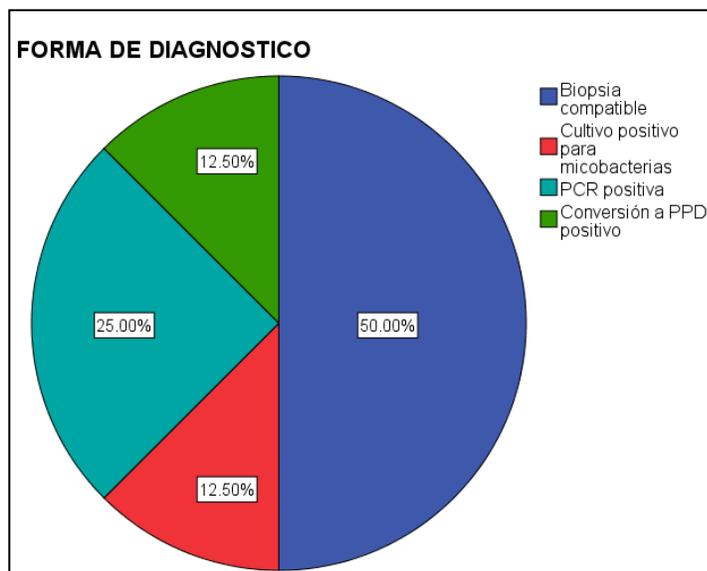
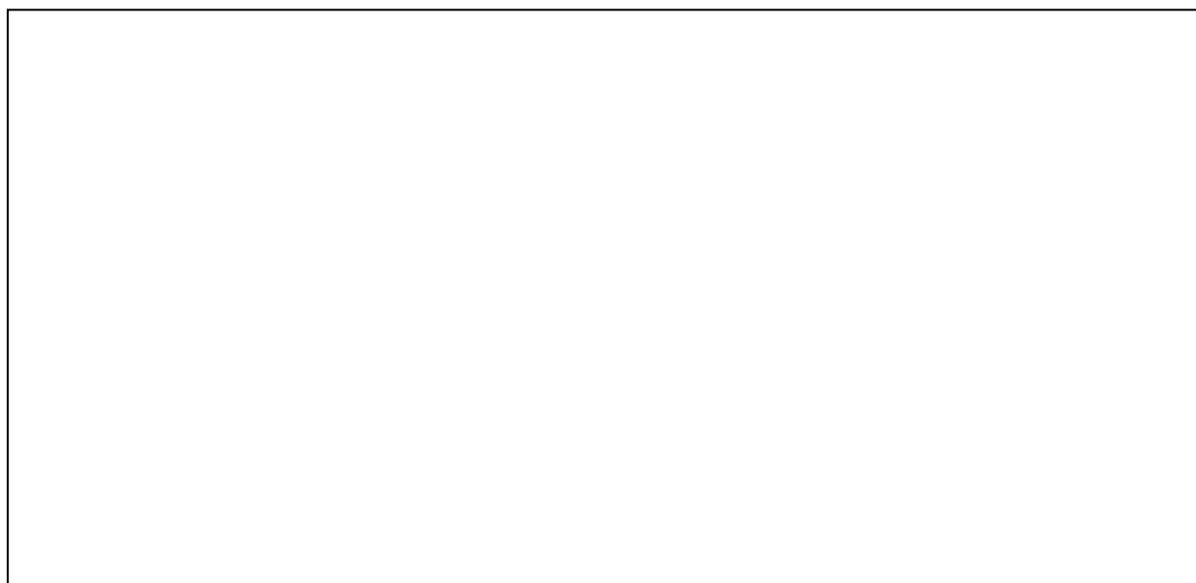


Gráfico 11

Se encontraron casos de recaída posterior a recibir tratamiento antifímico en 2 de los casos, en 4 de los pacientes se documentaba curación y 2 mas aún se encontraban recibiendo el tratamiento antifímico. Grafico 12.



XII. ANALISIS Y DISCUSION

Este estudio se realizó con el objetivo de conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que desarrollan tuberculosis asociado al uso de agentes biológicos. Inicialmente se pensó en pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide que presentaran esta asociación, sin embargo, dada la baja incidencia de casos se decidió incluir cualquier diagnóstico que implicara conocer el impacto del uso de un tratamiento biológico sobre el desarrollo de infección por tuberculosis.

Esta asociación es poco frecuente reportándose en la literatura mexicana un registro de 8 casos del 2007 al 2011 entre un total de 1514 pacientes del registro nacional de reumatólogos en el que no se involucraron casos de CMN Siglo XXI. En este estudio se encontraron en la revisión de la base de datos de los servicios de infectología 8 casos con una distribución respecto al género con 87.5% del género femenino y el 12.5% masculino, probablemente en relación con el tipo de diagnósticos de base los cuales se presentan con mayor frecuencia en mujeres.

De igual forma, la edad media de los pacientes fue de 45.6 años, con edades desde los 31 hasta los 78, una mediana de 39 años predominando los pacientes de 30-40 años en relación a los padecimientos de base de tipo reumatológico los cuales son frecuentes en éste grupo etáreo. De los diagnósticos de base por lo que se inició la terapia biológica se encontraron principalmente padecimientos reumatológicos, constituyendo la artritis reumatoide el 50% de los casos siendo la más frecuente y lo cual coincide con la frecuencia reportada en la literatura mundial, es seguida en frecuencias por 1 caso de

espondilitis anquilosante, 1 de artritis psoriásica y 1 de de espondiloartropatía enteropática. Así como 1 caso no reumatológico de leucemia mieloide crónica.

Dentro de los antecedentes personales patológicos y no patológicos de éstos pacientes se investigaron enfermedades crónicas degenerativas, hábito tabáquico y antecedente de combe. En cuanto al antecedente de combe el 100% de los pacientes se reportó como negativo en los datos del expediente. Es importante señalar que las comorbilidades más frecuentes fueron del tipo de desórdenes metabólicos con DM2 en 1 caso y dislipidemia en 2 de ellos así como hipertensión arterial sistémica en otro caso; probablemente relacionados a un estado inflamatorio crónico con el que cursan estos pacientes por ser dada la enfermedad de base y que coincide con el registro nacional publicado en el 2011. No constituyendo el tabaquismo por su baja frecuencia algún factor asociado al desarrollo de TB en estos pacientes encontrándose positivo solo en el 25% de los casos.

Es importante señalar que de acuerdo a las recomendaciones por la ACR los pacientes candidatos a terapia biológica deben ser sometidos a un escrutinio para tuberculosis latente que suele ser el principal factor para el desarrollo posterior de TB activa en cuanto se inicia la terapia biológica por lo que es de suma importancia su realización. En este estudio el escrutinio mediante realización de PPD y Radiografía de Tórax se encontró un caso como positivo recibiendo quimioprofilaxis previo al inicio del tratamiento, en 3 casos se describió como negativo representando el 37.5% y en 4 casos se desconoce su realización dado que no se encontró descrito en el expediente lo cual representa el 50% de los casos, esto dificulta conocer si fue realizado el escrutinio o simplemente no estuvo consignado en el expediente.

Otra de las características a evaluar fue el uso concomitante de esteroide ya que por sí mismo la terapia inmunosupresora con esteroide representa un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, en este estudio se encontró en 3 de los casos estudiados representando el 37% de la población.

Con respecto al tipo de terapia biológica utilizada predominó el uso de los anti-TNF identificando al Adalimumab como el relacionado con mayor frecuencia con el 50% de los casos, seguido del Infliximab con el 25% de los casos y en igual frecuencia con 12.5% el golimumab e imatinib.

Se ha descrito en la literatura el riesgo de inmunosupresión y por lo tanto, de desarrollo de tuberculosis a partir del primer mes de exposición al biológico y hasta 6 meses posteriores a su suspensión. En ésta revisión, con respecto al tiempo de exposición al tratamiento biológico, encontramos periodos desde 3 hasta 60 meses con un promedio de 27 meses y una desviación estándar de 21.5 meses.

Llama la atención que el 100% de los casos de tuberculosis identificados fueron formas extrapulmonares lo cual difiere de los registros de poblaciones europeas en los que se establecen valores variables del 40-70% de forma extrapulmonares. En ésta revisión 2 de los casos presentaron recaída posterior al término del tratamiento antifímico el cual se describe como adecuado y 2 mas aun se encuentran en tratamiento por lo que no es posible aún evaluar recaída.

El sitio extrapulmonar mas frecuente fue el ganglionar con el 37.5% de los casos seguido de la TB meníngea en el 25% de los casos presentándose también con igual frecuencia de localización peritoneal, miliar y un caso de primoinfección con conversión del PPD el

cual se había descrito como negativo al inicio de la terapia biológica por lo que se inició tratamiento antifúngico.

En cuanto a la forma del diagnóstico, se encontraron 4 casos con biopsia compatible con Tuberculosis, 2 casos con PCR positiva, 1 caso con cultivo positivo y 1 con conversión de PPD positivo todos compatibles con los criterios de la OMS para el diagnóstico.

XIII. CONCLUSIONES

1. La asociación del uso de terapia biológica y tuberculosis es poco frecuente sin lograr establecer en este estudio datos en relación a incidencia o prevalencia.
2. La población con ésta asociación es predominantemente del género femenino presentando una relación 7:1, con edad media de 45 años. Lo anterior se relaciona a los diagnósticos de base los cuales son en su mayoría reumatológicos y se presentan con mayor frecuencia en mujeres del grupo etáreo mencionado.
3. Las comorbilidades más frecuentes fueron del tipo de desórdenes metabólicos con DM2 y dislipidemia probablemente relacionados a un estado inflamatorio crónico inducido por la enfermedad de base.
4. El escrutinio para TBL mediante realización de PPD y Radiografía de Tórax no se encontró consignado en el expediente en la mitad de los casos desconociéndose su realización siendo la detección de TBL primordial para la prevención de casos por TB asociados al uso de biológico.
5. De la terapia biológica utilizada el Adalimumab fué relacionado con mayor frecuencia con el 50% de los casos, seguido del Infliximab con una media de 27

meses de tiempo de exposición al biológico. El 37% de los casos se asociaron al uso de esteroide sistémico.

6. El 100% de los casos de tuberculosis identificados fueron formas extrapulmonares con 25% de recaídas y el sitio extrapulmonar más frecuente fue el ganglionar y meníngeo por lo que se concluye que aunque es poco frecuente, los casos suelen ser formas extrapulmonares graves.

XIV. BIBLIOGRAFIA

- 1) Bean AG, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999;162:3504-3511.
- 2) Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-1439.
- 3) Van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2006;54:1063-1074.
- 4) Roach RR, Bean AGD, Demangel C, France MP, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
- 5) Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(7): 1436-9.
- 6) Gomez-Reino J, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BLOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk:multicenter active surveillance. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2122-7.
- 7) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
- 8) 7. Manadan AM, Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Sequeira W, Block JA. Tuberculosis and etanercept. *Proceedings of American College of Rheumatology Conference*; October 2002; abstr 356.
- 9) Scott DL, Kingley GH, Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006; 355: 704-12

- 10) Shukla R, Vender RB. Pharmacology of TNF inhibitors. In: Weinberg JM, Buchholz R (eds). TNF-alpha Inhibitors. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag; 2006, p. 23-44.
- 11) Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic implications. *Gastroenterology* 2000;119:1148-1157.
- 12) Roach RR, Bean AGD, Demangel C, France MP, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
- 13) Klareskog L, Van der Heijde D, Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
- 14) Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-1074.
- 15) Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established Rheumatoid Arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33:854-861.
- 16) Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-TNF alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.*2003;44:2862-2869.
- 17) Enbrel (etanercept) prescribing information. Thousand Oaks (CA): Immunex Corporation, 2005.
- 18) Callegan P, Dabbous O, Keenan G, et al. A review of reports of lymphoma occurring in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl 1:165.
- 19) Weinblatt M, Keystone E, Furst D, et al. Adalimumab: a human fully anti-TNF alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

- 20) Roach RR, Bean AGD, Demangel C, France MP, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
- 21) Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995; 561-572.
- 22) Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, Remold HG. Pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha. *J Immunol* 1998;161:2636-2641.
- 23) Gardam M, Keystone E, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *The Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
- 24) Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003;168:1153-1156.
- 25) Roach RR, Bean AGD, Demangel C, France MP, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
- 26) Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Colegio Mexicano de Reumatología. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin*. 2006;2(2):78-89
- 27) Wallis RS. Infectious complications of TNF antagonists. Presented at the IDSA 44th Annual Meeting. Toronto, Canada. November 2006.
- 28) Ventura-Ríos L, et al. Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1.0. México DF, *Reumatol Clín*. 2012.

XV. ANEXOS

ANEXO 1

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: Terapia biológica y Tuberculosis.

Nombre: _____

No. Afiliación: _____ **Edad:** _____ a. **Sexo:** Masc ____ . Fem ____ .

DIAGNÓSTICO: _____

—

Combe: POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ NA: _____

Tabaquismo: POSITIVO: _____ EXPOSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ IT: _____

Diabetes mellitus: NO: _____ SI: _____ AÑOS DE DX: _____

Hipertensión: NO: _____ SI: _____ AÑOS DE DX: _____

EPOC: NO: _____ SI: _____ AÑOS DE DX: _____

Asma: NO: _____ SI: _____ AÑOS DE DX: _____

OTRO: _____

Años de Dx : ____ a ____ m.

Tratamiento concomitante de la enfermedad de base:

Esteroides _____ Dosis y tiempo : _____

FARME´S _____ Dosis y tiempo : _____

Tipo de anti TNFa: Infliximab _____, Adalimumab _____, Etanercept: _____,

Rituximab: _____, Abatacept: _____, Golimumab: _____. Otro: _____

Tiempo de exposición a terapia biológica: _____ meses.

Escrutinio para TBL por RX de Tórax: POSITIVO: ____ NEGATIVO: ____ NA: _____

Escrutinio para TBL por PPD: POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ NA: _____

Quimioprofilaxis recibida: POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ NA: _____

Tiempo desde exposición hasta Dx de TB: _____ meses

Localización de infección por TB: _____

Forma de diagnóstico: _____

Tiempo de tratamiento: _____ recaída _____

ANEXO 2

TABLA 2. Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos* en la artritis reumatoide

<p>1. <i>Selección del paciente</i> Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology¹⁹ Enfermedad activa (Disease activity score [DAS] > 5,8 en 2 ocasiones separadas por 1 mes) por 6 semanas o más</p>
<p>2. <i>Falla a la terapéutica previa</i> A 2 o más fármacos modificadores de la enfermedad (sales de oro, hidroxicloroquina, sulfasalazina, d-penicilamina, azatioprina, metotrexato o leflunomida), uno de ellos metotrexato Definición de tratamiento apropiado: Tratamiento de 6 meses o más, con 2 meses o más a las dosis máximas recomendadas, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización Tratamiento por menos de 6 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación</p>
<p>3. <i>Contraindicaciones</i> Embarazo o lactación Infección activa Alto riesgo de infección: Úlceras crónicas en las piernas Historia de tuberculosis²⁰ Historia de hepatitis B²¹ Artritis séptica en los 12 meses previos Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio Infección pulmonar recurrente o persistente Utilización de catéter urinario Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association) Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes</p>
<p>4. <i>Precauciones</i> Utilizar un método anticonceptivo seguro Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)</p>
<p>5. <i>Evaluación de la enfermedad</i> DAS28</p>
<p>6. <i>Evaluación de seguridad</i> Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN Evaluación clínica para la identificación de tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias</p>
<p>7. <i>Suspensión del tratamiento</i> Falla terapéutica: insuficiencia para alcanzar una mejoría > 1,2 en el DAS o una reducción del DAS ≤ 3,2 después de 3 meses de tratamiento. Si no se alcanza cualquiera de estos cambios, el tratamiento puede sostenerse por 6 meses más sin que haya habido cambios en otros parámetros, por ejemplo si se redujo la dosis de esteroide, pero no más de 3 meses adicionales si no ha habido cambio en el DAS Enfermedad maligna Desarrollo de eventos adversos graves Embarazo (suspensión temporal) Infección grave (suspensión temporal) Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal, artritis reumatoide)</p>

*Específicamente etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, rituximab y abatacept.

¹⁹base tabla 6.

²⁰No se considera contraindicación para el uso de rituximab.

²¹Se considera contraindicación para el uso de rituximab.