



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON
ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CANDIDATOS A RECIBIR O EN
TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

Presenta:

Dra. Patricia Covarrubias Padilla
Residente del tercer año de Pediatría UMAE HP CMN SXXI

Asesores:

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas
Médico adscrito al servicio de Infectología pediátrica UMAE HP CMN SXXI

Dra. Patricia Yáñez Sánchez
Médico adscrito al servicio de Reumatología pediátrica UMAE HP CMN SXXI

Ciudad de México, febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

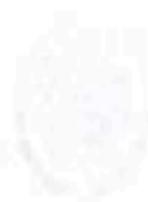


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F., SUR

FECHA 25/10/2017

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS

PRESENTE

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

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y TERAPIA BIOLÓGICA

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

Núm. de Registro
R-2017-3603-68

ATENTAMENTE

DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

SINODALES

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Dra. Rocío Herrera Márquez

Dra. Sonia González Muñiz

AGRADECIMIENTOS

A Dios por guiarme en cada paso que doy, por llenarme de bendiciones y lecciones, por nunca dejarme sola.

A mi familia por su apoyo, sus enseñanzas y mi educación.

A mi esposo por su apoyo y su amor incondicional.

A mis compañeros y amigos por hacer más bella mi vida.

A mis maestros y todos quienes intervinieron en mi formación médica y como Pediatra.

A los pacientes por ser el motivo del sacrificio, esfuerzo y estudio.

Al Dr. Miguel Ángel Villasis Keever profesor titular de Pediatría

Al Dr. Daniel Pacheco Rosas asesor de tesis

A la Dra. Patricia Yáñez asesora de tesis

ÍNDICE

Resumen	6
Abstract	7
Antecedentes	8
Justificación	16
Planteamiento del problema	17
Objetivos	18
Material y métodos	19
Definición de variables	20
Descripción general del estudio	21
Análisis estadístico	22
Aspectos éticos	23
Resultados	24
Discusión	28
Bibliografía	32
Anexos	34

“FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CANDIDATOS A RECIBIR O EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS”

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que más ha afectado a la humanidad a lo largo de su historia⁽¹⁾. Un tercio de la población mundial la presenta en su forma latente (TBL). En el 95% de estos casos no se desarrollará la enfermedad; sin embargo, puede reactivarse a lo largo de la vida, si existen condiciones que alteren el estado inmune⁽²⁾. En el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ), pueden emplearse medicamentos que inhiben citocinas inflamatorias fundamentales en la respuesta inmunológica y que evitan el desarrollo de la enfermedad activa en pacientes con TB. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de tuberculosis latente en pacientes con AIJ candidatos a recibir o en tratamiento con agentes biológicos. **Diseño:** Observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo. **Material y métodos:** De una base datos de pacientes con AIJ (2007-2017) se clasificaron en 3 grupos: 1) pacientes candidatos a recibir agentes biológicos (etanercept, adalimumab o tocilizumab), 2) pacientes bajo tratamiento con agente biológico y 3) pacientes con tratamiento convencional. Se identificaron aquellos que les fue aplicado el PPD, definiendo como TBL un valor ≥ 5 mm y sin anormalidades en la exploración física ni en la radiografía de tórax. **Resultados:** De 40 pacientes con aplicación de PPD, hubo positividad en 14 que corresponde a 35% en condición de TBL, seis de ellos identificados antes de la administración del agente biológico y ocho durante la administración del mismo. Del grupo con TBL, predominó el sexo femenino y las medianas de edad fueron de 13 años y de evolución de enfermedad reumatológica de 4 años. La variedad poliarticular fue la más frecuente, seguida de la sistémica. Todos recibieron tratamiento quimioproláctico con isoniazida y en ninguno de ellos se demostró TB activa durante el seguimiento. **Conclusiones:** El tamizaje de TBL en pacientes con AIJ que requieran terapia biológica se debe realizar rutinariamente, con la finalidad de otorgar quimioprolaxis oportunamente. El PPD es una herramienta útil en nuestra población. Se requieren más estudios para determinar el punto de corte óptimo de PPD (mm) para la población pediátrica, con inmunosupresión, con BCG y en zonas endémicas. **Palabras clave:** AIJ, TBL, TB, agentes biológicos, PPD.

FREQUENCY OF LATENT TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS CANDIDATES TO RECEIVE OR IN TREATMENT WITH BIOLOGICAL AGENTS

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is the infectious disease that has most affected humanity throughout the history⁽¹⁾. One third of the people presents tuberculosis in its latent form (TBL). In 95% of these cases, they will not develop the disease, however, it can be reactivated if there are conditions that alter the immunity.⁽²⁾ In the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), there can be used some medications to inhibit inflammatory cytokines that are also fundamental in the immune response to prevent the development of active disease in patients with TBL. **Objective:** Determine the frequency of latent tuberculosis in patients with JIA candidates to receive or in treatment with biological agents. **Design:** Observational, descriptive. **Material and methods:** From a database of patients with JIA (2007-2017), they were classified into 3 groups: 1) candidates to receive biological agents (etanercept, adalimumab or tocilizumab), 2) patients in treatment with biological agent and 3) patients with conventional treatment. We described those with PPD positive (≥ 5 mm), normal physical examination and chest X-ray. **Results:** From 40 patients with PPD, there was a conversion in 14, (six in group 1, eight in group 2 and none in group 3) corresponding to a frequency of 35% in TBL condition. The female gender predominated, the median age was 13 years and the evolution of rheumatological disease was 4 years. The polyarticular variety was the most frequent, followed by the systemic variety. All received chemoprophylactic treatment with isoniazid and none of them developed active TB during follow-up.

Conclusions: Screening of TBL in patients with JIA and requiring biological therapy should be performed routinely, in order to give chemoprophylaxis in a timely manner.

Key words: JIA, LTB, TB, biologyc agents.

ANTECEDENTES

Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii* y *M. orygis*)^(3,4). Es capaz de diseminarse y afectar a cualquier órgano o tejido, siendo la localización más frecuente la pulmonar; representando el 80-85% de los casos⁽⁵⁾. De acuerdo con la OMS cada segundo se produce en el mundo una nueva infección por *M. tuberculosis*⁽⁶⁾.

La tuberculosis (TB) representa una de las diez principales causas de muerte a nivel mundial. La OMS reportó una incidencia de 10.4 millones de personas y una mortalidad de 1.8 millones a nivel global en el año 2015. En niños la incidencia fue de un millón, de los cuales 170,000 fallecieron⁽⁷⁾.

Según la Comisión Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) en México, en el año 2016 se reportó una incidencia de 21,184 casos nuevos de tuberculosis en todas sus formas y una prevalencia de 17.3 casos/100,000. En cuanto a tuberculosis pulmonar se reportó una incidencia de 16,913 casos nuevos y una prevalencia de 13.8/100,000 personas⁽⁸⁾.

Como parte de las metas incluidas en los “Objetivos del desarrollo sostenible de la OMS” se encuentra: Acabar para el 2030 con la epidemia de la tuberculosis⁽⁷⁾.

Tuberculosis latente

La tuberculosis se manifiesta en dos formas principales: la enfermedad activa y la tuberculosis latente (TBL). En esta última no hay sintomatología clínica ni es transmisible, debido a que la respuesta inmune es capaz de contener el crecimiento del patógeno pero no de eliminarlo, de manera que la bacteria persiste en el organismo manteniendo una baja o nula actividad replicativa⁽¹⁾.

Hoy en día se estima que un tercio de la humanidad mantiene un estado de infección latente, y de un 5 a un 10% desarrollará TB eventualmente a lo largo de su vida. Bajo condiciones de inmunosupresión, el riesgo de desarrollar o evolucionar a enfermedad es del 5 al 10% anual⁽¹⁾.

Después del primer encuentro con *Mycobacterium tuberculosis*, los niños inmuno-competentes logran detener el proceso infeccioso del 90 al 95% de los casos; sin embargo, algunos bacilos pueden permanecer viables en estado de latencia en el interior de los macrófagos en los ganglios linfáticos; así, el niño permanece infectado pero no

enfermo de tuberculosis, y como ha desarrollado una respuesta inmunológica específica, es capaz de reaccionar positivamente a la prueba cutánea de la tuberculina o prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD). Esta situación se conoce como tuberculosis latente y puede reactivarse en cualquier momento de la vida, si las condiciones de uno o más de los elementos de la tríada ecológica (agente, hospedero y ambiente) son favorables para la enfermedad⁽⁹⁾.

La guía para el manejo de la infección por tuberculosis latente emitida por la OMS en el año 2015 refiere que debe buscarse y tratarse sistemáticamente en grupos específicos como personas infectadas por el VIH, adultos y niños en contacto con enfermos de TB pulmonar, **pacientes que vayan a comenzar tratamientos con anti-TNF**, enfermos sometidos a diálisis, personas que se preparan para recibir trasplantes de órganos o hemáticos y enfermos de silicosis. Para determinar si un individuo padece TBL se deben utilizar las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRAs) o la prueba cutánea de la tuberculina⁽¹⁰⁾.

Históricamente, la prueba más utilizada para el diagnóstico de la TBL es el PPD. Este es el principal método utilizado en México para identificar la exposición a *M. tuberculosis*⁽¹⁾. Su reacción se hace evidente después de cuatro a ocho semanas después de la infección micobacteriana⁽⁶⁾. (*Anexo 1*)

La prueba de la tuberculina se administra de forma intradérmica inyectando 0.1 ml de PPD en el antebrazo izquierdo (en la unión del tercio superior y del tercio medio en la cara antero-externa)⁽⁶⁾. La lectura e interpretación se realiza de 48 a 72 horas después de la administración (*Anexo 2*). Tiene una sensibilidad aproximada del 77% y una especificidad variable, que va desde el 59% en pacientes vacunados con BCG hasta el 97% en no vacunados⁽¹¹⁾. Entre sus desventajas se encuentran: no permite diferenciar entre infección, enfermedad y sensibilización con micobacterias no tuberculosas (MNTs), requiere de personal calificado para su aplicación e interpretación y puede necesitar de prueba de intradermoreacción testigo⁽¹⁾.

Esta prueba puede causar el llamado *efecto booster*, el cual ocurre en algunas personas infectadas por *M. tuberculosis* hace muchos años y resulta negativa la prueba de tuberculina, la cual puede resultar positiva a la siguiente aplicación, debido a que la primera aplicación estimula la reactividad subsecuente y puede ser erróneamente

interpretada como una conversión de la prueba de negativa a positiva. Debido a esto, se recomiendan dos mediciones en individuos que serán sometidos a tamizaje periódico; si la primera prueba resulta positiva, se considera el individuo infectado. Si la primera prueba resulta negativa, se debe repetir en 1-3 semanas, y si la segunda prueba resulta positiva se considera la persona infectada. Si las dos pruebas resultan negativas se considera no infectado. (*Anexo 3*)⁽¹²⁾

Los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRAs) han surgido como una alternativa para la detección de TB. Actualmente existen versiones comerciales como el QuantiFERON-TB Gold (QFT) y el T-SPOT, que consisten en la cuantificación del IFN- γ producido por leucocitos de sangre total estimulados con los antígenos PPD, ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7. Entre sus limitantes se encuentran: la poca información en menores de 5 años, personas recién expuestas a TB, inmunocomprometidos, y en aquellos que serán examinados repetidamente, así como su alto costo y la necesidad de un laboratorio muy equipado para su análisis^(12,13).

Antes de realizar pruebas para descartar TBL, se debe preguntar a las personas si presentan síntomas de TB y se puede solicitar una radiografía de tórax. Las personas que presenten síntomas o cualquier anomalía radiográfica deben ser estudiadas para descartar TB activa y otras enfermedades⁽¹⁰⁾. La tuberculosis activa se debe excluir antes de iniciar tratamiento para TBL, ya que de lo contrario podría resultar un tratamiento inadecuado y desarrollarse drogoresistencia⁽¹²⁾.

Tratamiento de tuberculosis latente

Las guías de la CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) y de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) recomiendan 9 meses de isoniazida, siendo este el tratamiento preferido para pacientes de 2 a 11 años, con un reporte de efectividad del 90%⁽¹²⁾. Otro esquema recomendado es isoniazida más rifampicina por 3 meses, o bien rifampicina por 4 meses (para quienes son intolerantes o resistentes a la isoniazida)^(10,14); aunque, estos esquemas no se recomiendan en niños⁽¹⁴⁾. (*Anexo 4*)

Los pacientes deben acudir a revisión mensualmente para evaluar si hay signos de hepatitis, elevación asintomática de las enzimas hepáticas (en un 10-20%), así como adherencia al tratamiento⁽¹²⁾.

En la revisión de Xi Xie y colaboradores se describen los mecanismos por los cuales se incrementa el riesgo de desarrollar TBL bajo el uso de este tipo de agentes inmunosupresores, se resalta la posibilidad de que a pesar de recibir tratamiento quimioproláctico, se pueda desarrollar enfermedad por tuberculosis, aunque con una probabilidad muy baja⁽¹⁵⁾.

Artritis idiopática juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ) constituye un grupo heterogéneo de artritis crónica inflamatoria de etiología desconocida que inicia antes de los 16 años de edad y persiste por más de 6 semanas, excluyendo otras causas conocidas⁽¹⁶⁾. Se señala una incidencia de 1.3 a 22.6 casos por cada 100,000 niños/año y una prevalencia entre 7 a 148 por cada 100,000 niños/año⁽¹⁷⁾. Es más frecuente entre el primer y tercer año de edad y es dos veces más frecuente en niñas⁽¹⁸⁾. En México se carece de estudios epidemiológicos, por lo tanto, se desconoce su verdadera prevalencia.

Su etiología y patogenia son desconocidas, no obstante, los estudios realizados indican que se debe a una reacción autoinmune mediada por linfocitos auto reactivos que tienden a infiltrar la membrana sinovial. Se analizan posibles desencadenantes como: infecciones bacterianas y víricas, vacunaciones, traumatismos, estrés o temperatura⁽¹⁹⁾.

La clasificación más reciente es la establecida por la Liga Internacional de Asociaciones para el Reumatismo (ILAR), que la clasifica en 7 subtipos de acuerdo a su presentación clínica en los primeros 6 meses de la enfermedad⁽¹⁶⁾. (*Anexo 5*)⁽²⁰⁾

El tratamiento es multidisciplinario con pediatría, reumatología, fisioterapia, psicología, y tiene como objetivo frenar la inflamación, o aliviar el dolor. En cuanto al tratamiento farmacológico se encuentran: los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los antiinflamatorios esteroideos en forma sistémica o tópica, los fármacos modificadores de enfermedad (FARMEs): principalmente metotrexate; análogo del ácido folínico que inhibe la dihidrofolato-reductasa, causando inhibición de la replicación celular, en segundo lugar la leflunamida, y en tercer lugar la sulfasalazina⁽²⁰⁾.

Fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores como: azatioprina, ciclofosfamida, tacrolimus, micofenota. También se utiliza como tratamiento la Gammaglobulina endovenosa. Los fármacos o agentes biológicos o agentes biológicos están indicados en aquellos pacientes que presentan falla al tratamiento con FARME convencional o de primera línea, en caso de algún efecto adverso⁽²¹⁾.

Agentes biológicos

Se utilizan con efecto de interferir en la cascada inflamatoria. Se clasifican según su mecanismo de acción (*Anexo 6*). Entre estos se encuentran: los anti TNF-alfa (etanercept, adalimumab e infliximab) que se utilizan en la variedad poliarticular, anti-IL 6 (tocilizumab) usado en la variedad sistémica. Entre otros están los anti-IL 1 (anakinra), los anti CD20 (rituximab) y los anti B7 (Abatacept)⁽²²⁾.

Los antifactor de necrosis tumoral (anti TNF-alfa) actúan inhibiendo el FNT, el cual es decisivo en el ataque contra las micobacterias porque activa a los monocitos-macrófagos, inicia una respuesta celular mediada por linfocitos Th1, estimula la formación de colonias de granulocitos, provoca la migración de macrófagos al sitio de infección y promueve la producción de óxido nítrico para provocar lisis de agentes infecciosos, activa los procesos inflamatorios y de la coagulación en células endoteliales. Sus indicaciones en AIJ son:

1. Pacientes con AIJ de inicio oligo o poliarticular y curso poliarticular que reciben tratamiento adecuado con metotrexate y al menos otro FARME, durante un periodo de tiempo mínimo de 6 meses, de los cuales el metotrexate debe ser administrado por vía parenteral al menos por 3 meses, a dosis de 15 mg/m²/semana.
2. Pacientes con AIJ de curso poliarticular, que reciben tratamiento adecuado con metotrexate, durante un periodo de tiempo mínimo de 6 meses, de los cuales, al menos 3 meses debe ser administrado por vía parenteral a dosis de 15 mg/m²/semana.
3. Quienes presenten 5 o más articulaciones inflamadas y 3 o más articulaciones con limitación del movimiento y dolor, sensibilidad o ambos.
4. En quienes se obtenga el control de la enfermedad solo con dosis altas de esteroides (>0.25 mg/kg/día), con efectos adversos inaceptables.
5. Quienes sufran reacciones adversas a metotrexate u otro FARME que impidan su uso de manera absoluta o a las dosis terapéuticas óptimas mencionadas⁽²³⁾.

Relación entre tuberculosis y la terapia biológica

Durante los últimos 15 años, los agentes biológicos han formado parte del tratamiento de: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, AIJ, entre otras⁽²⁴⁾.

Se ha comparado el riesgo relativo de cada fármaco de contraer TB en comparación con la población en general, presentando adalimumab un riesgo de 29.3%, infliximab 18.6% y etanercept 1.8%; además, se ha observado que la combinación de un anti-TNF con metotrexate o azatioprina incrementa el riesgo de reactivación de TB⁽²⁵⁾.

Se ha descrito una tasa de conversión de la prueba de tuberculina en pacientes recibiendo anti-TNF del 0-12% en países con baja prevalencia, incrementando al 25-37% en países con alta prevalencia. Se recomienda repetir el tamizaje anualmente en pacientes que reciben anti-TNF y que cuenten con factores de riesgo para desarrollar TB⁽²⁶⁾.

En Nápoles, Italia (Cuomo G y cols.) en el año 2016 se realizó un estudio para determinar la prevalencia de TBL en pacientes adultos con artritis reumatoide previo iniciar terapia biológica y determinar la tasa de conversión durante el tratamiento y los posibles factores de riesgo para su desarrollo. Se evaluaron 275 pacientes, a quienes se tamizó con Quantiferon TB gold in tube, prueba de tuberculina (tomando como positiva ≥ 5 mm), radiografía de tórax, y se realizó nuevo tamizaje cada año. Entre los factores de riesgo estudiados para conversión de TBL fueron: edad, sexo, posible exposición previa de TB, país de residencia, tabaquismo, nivel de educación, tratamiento (esteroides, FARME, agentes biológicos), actividad del padecimiento, FR positivo, duración del padecimiento y discapacidad. Del total de pacientes, 26 (10.6%) resultaron positivos para TBL al inicio y fueron tratados con isoniazida durante 9 meses previo al inicio del tratamiento biológico. El resto de los pacientes bajo terapia con agentes biológicos, tras un periodo de 12-120 meses, 34 (13.6%) presentaron conversión al PPD, (el 12.5% con abatercept y el 16.2% con tocilizumab). Ninguno presentó síntomas sugestivos de TB y se utilizó el mismo esquema de tratamiento para TBL⁽²⁶⁾.

En un estudio realizado en Turquía (Kilic y cols.), en el año 2012 se reunió a un grupo de 144 pacientes pediátricos con padecimientos reumatológicos bajo tratamiento con anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab). Fueron evaluados cada 6 meses para tamizaje de TB con historia clínica completa, exploración física, prueba de tuberculina, radiografía de tórax. Se consideró como positivo un PPD ≥ 10 mm. Previo al inicio de terapia anti-TNF se encontraron 21 pacientes (6.25%) con TBL y se trataron con isoniazida por 9 meses, iniciando la terapia biológica tras un mes de quimioprofilaxis. En el seguimiento, 7 niños (4.8%) presentaron TBL, recibiendo el mismo tratamiento⁽²⁷⁾.

En España (Calzada-Hernández y cols.) en el año 2015 se llevó a cabo un estudio prospectivo, donde se evaluaron 221 niños y adolescentes con padecimientos reumatológicos y uso de anti-TNF. Previo al tratamiento, se administró QuantiFERON

Gold-In-Tube, PPD y radiografía de tórax. Se detectó TBL en 3 pacientes (1.4%), quienes recibieron tratamiento quimioproláctico y posteriormente se introdujo la terapia biológica. Un paciente recibió isoniazida por nueve meses y dos pacientes recibieron esquema por isoniazida y rifampicina por tres meses. Se observó adecuado apego y tolerancia al tratamiento, sin incremento en las enzimas hepáticas y ningún paciente desarrolló enfermedad por tuberculosis⁽²⁸⁾.

En otro estudio realizado en Turquía por Ayaz y colaboradores en el año 2010, se evaluaron 36 pacientes pediátricos con diagnóstico de AIJ y tratamiento con etanercept. Se realizó tamizaje para búsqueda de TBL y TB mediante historia clínica, examen físico, prueba de tuberculina y radiografía de tórax. Se consideró como positivo un PPD ≥ 10 mm. Siete pacientes (19.4%) presentaron reactividad a la prueba y fueron tratados con isoniazida durante 9 meses, reiniciando tratamiento con anti-TNF tras 4-8 semanas de haber iniciado quimioprofilaxis. No se reportó activación de TB en estos pacientes o alguna otra complicación en el seguimiento⁽²⁹⁾.

El comité Mexicano del Consenso de Biológicos y recomendaciones del Consejo Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en pacientes reumáticos del año 2006 recomienda realizar PPD y radiografía de tórax antes de iniciar cualquier agente biológico, tomando como positivo un PPD ≥ 5 mm (*Anexo 7 y 8*)^(21,30), indicándose igualmente en la guía de práctica clínica CENETEC del tratamiento de artritis idiopática juvenil⁽³⁰⁾. De igual manera, si el PPD o IGRA fuera negativo en su inicio, se debe realizar nuevo tamizaje anual en caso de persistir con factores de riesgo para desarrollo de enfermedad por TB⁽¹⁸⁾.

El panel multidisciplinario de expertos italianos para el tamizaje de TB previo y durante la terapia biológica (*SAFE BIO*) recomienda utilizar IGRAs sobre PPD en pacientes que han recibido previamente la vacuna BCG, debido al alto número de falsos positivos. Se recomienda combinar PPD e IGRA para los no vacunados de BCG previo al uso de agentes biológicos (*Anexo 9*)⁽²⁴⁾. Existen distintas recomendaciones según los países y asociaciones o colegios respecto al uso de las pruebas de tuberculina o IGRAs, para el esquema de tratamiento para TBL y el tiempo para iniciar terapia biológica (*Anexo 10*)⁽²³⁾.

La induración de 5 y 10 mm se considera como positivo en muchas guías de tratamiento para TBL. El aceptar 5 mm como positivo puede causar que más pacientes reciban quimioprofilaxis y disminuir la tasa de desarrollo de TB. Aún no está definido el

límite de positividad de PPD en niños. Se requieren más estudios para poder interpretar los resultados del PPD durante el tratamiento con anti-TNF respecto a TBL⁽²⁷⁾.

En cuanto al inicio o reinicio del agente biológico, hay quienes refieren que se debe terminar el esquema antituberculoso antes de iniciar la terapia biológica, otros autores opinan que en pacientes con actividad grave de las enfermedades del tejido conectivo que requieren tratamiento biológico puede optarse por administrar el antifímico durante uno a dos meses antes de agregar el biológico⁽²³⁾. La SAFE BIO recomienda iniciar o reiniciar agentes biológicos tras un mes de tratamiento para TBL, y tras completar tratamiento para tuberculosis activa⁽²⁴⁾.

JUSTIFICACIÓN

Erradicar la tuberculosis para el año 2030 es una de las metas internacionales de la salud. Se debe realizar sistemáticamente la prueba de tuberculina en pacientes que serán sometidos a terapia biológica, según señala la guía para diagnóstico y tratamiento de la TB latente emitida por la OMS en el año 2015⁽⁷⁾.

Los pacientes con AIJ que no responden a tratamientos convencionales, son candidatos a recibir terapia biológica, incrementando la susceptibilidad de infecciones por microorganismos específicos, entre los cuales sobresale *M. tuberculosis*.

En los estudios relacionados con agentes biológicos como tratamiento de artritis idiopática juvenil, la mayoría provienen de países desarrollados, con una baja prevalencia de TB, sin vacuna rutinaria de BCG, en donde utilizan IGRAs y PPD como pruebas de escrutinio de manera simultánea, por lo que al encontrarnos en un país endémico de tuberculosis, es importante describir la frecuencia de TBL en quienes tienen mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedad por TB y con base a estos resultados poder hacer recomendaciones en cuanto a su tamizaje, seguimiento y quimioprofilaxis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un tercio de la población mundial tiene infección por tuberculosis latente, especialmente en países en vías de desarrollo como México, en donde *Mycobacterium tuberculosis* persiste durante años sin manifestarse clínicamente.

El factor de necrosis tumoral es una citocina que participa en la respuesta inmunológica contra la infección por *M. tuberculosis* y otras bacterias intracelulares. Con los fármacos anti-TNF que bloquean su actividad, se puede favorecer la aparición de la enfermedad activa tuberculosa. Debido a esto, es conveniente la búsqueda intencionada de TBL, descartar la forma activa de la enfermedad y ofrecer quimioprofilaxis antes del inicio de la terapia biológica, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CANDIDATOS A RECIBIR O EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS?

OBJETIVO PRINCIPAL

DESCRIBIR LA FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CANDIDATOS A RECIBIR O EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- COMPARAR LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON AIJ CANDIDATOS A RECIBIR O BAJO TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS SEGÚN SU REACTIVIDAD AL PPD.
- DESCRIBIR LA FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE DE ACUERDO AL TIPO DE TERAPIA BIOLÓGICA EMPLEADA (ETANERCEPT, ADALIMUMAB O TOCILIZUMAB).
- DESCRIBIR LA FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS ACTIVA DURANTE EL SEGUIMIENTO POR INFECTOLOGÍA EN LOS PACIENTES QUE SE ENCUENTREN DIAGNOSTICADOS CON TBL.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Lugar de estudio:** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional SXXI.
- **Universo de trabajo:** Pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil, candidatos a recibir o en tratamiento con agentes biológicos, que cuenten con administración de PPD.
- **Temporalidad:** Del 01 de enero del año 2007 al 31 de diciembre del año 2017
- **Diseño:**
 - **Objetivo principal:** Observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.
 - **Objetivos secundarios:** Cohorte descriptiva.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- ❖ Derechohabiente del HP CMN SXXI.
- ❖ Diagnóstico de artritis idiopática juvenil.
- ❖ Edad menor a 17 años.
- ❖ Candidato a recibir terapia biológica o que se encuentre recibíendola.
- ❖ Que cuente con aplicación de PPD.

Criterios de exclusión

- ❖ Enfermedad por tuberculosis diagnosticada y/o tratada previamente.
- ❖ Infección por TBL diagnosticada y/o tratada previamente.
- ❖ Que se haya aplicado PPD y no cuente con lectura.
- ❖ Que no se encuentre el expediente electrónico.

Criterios de eliminación

- ❖ Datos incompletos en el expediente electrónico.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo variable	de	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo desde el nacimiento hasta la fecha actual de una persona (en meses)	Cuantitativa Discreta Universal		Años
Sexo	Condición orgánica que distingue a hombres de mujeres	Conjunto de caracteres sexuales que distinguen a hombres de mujeres con base en lo descrito en expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica Universal		Masculino Femenino
Estado nutricional	Condición resultante de ingestión, digestión y utilización de los nutrientes	Mediante las gráficas de crecimiento y desarrollo emitidas por la OMS (Organización Mundial de la Salud) en el año 2005 para los menores de 5 años, y las emitidas de la CDC (Central Disease of Control and Prevention) del 2000 para los mayores de 6 años, se obtuvieron los porcentajes de peso para la edad según Federico Gómez, clasificándolos según el déficit como: normal (0-10%), desnutrición leve (10-24%), moderada (25-40%) y severa (>40%) ⁽³¹⁾ . En cuanto al sobrepeso y la obesidad, se utiliza el IMC, encontrándose como sobrepeso IMC con percentil >85% y obesidad IMC >95% ⁽³²⁾ .	Cualitativa Nominal		Peso normal Desnutrición leve Desnutrición moderada Desnutrición severa Sobrepeso Obesidad
Contacto de TB	Contacto previo con personas infectadas por M. tuberculosis	Contacto estrecho con personas infectadas por tuberculosis, determinado mediante el interrogatorio plasmado en el expediente electrónico.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si no
Vacuna BCG	Vacuna del Bacilo Clamette-Guerin usada para protección de tuberculosis meníngea y tuberculosis diseminada	Presencia de la vacuna antituberculosa utilizada para protección de TB meníngea y TB diseminada.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si no
Positividad PPD	Persona que a las 72 horas de aplicar la prueba presenta induración en el sitio de la aplicación del PPD. En pacientes con AIJ candidatos a recibir agentes biológicos se considera positivo > o igual a 5 mm.	Pacientes con reacción a la prueba PPD \geq a 5 mm a las 72 hrs de aplicación	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si No
Terapia biológica	Fármacos encargados de interferir en la cascada inflamatoria: anti TNF alfa, anti IL-1, anti IL-6, anti células B, anti células T (B7)	Fármacos que interfieren en la cascada inflamatoria, bloqueando el FNT-alfa y otras citocinas. En este estudio se refiere a: etanercept (anti TNF-alfa), adalimumab (anti-TNF alfa) o tocilizumab (anti IL-6)	Cualitativa Nominal		Etanercept Adalimumab Tocilizumab
Grupo 1) Candidatos recibir agente biológico	Pacientes con AIJ que no han tenido una adecuada respuesta a los FARMES (fármacos modificadores del FNT y de otras citoquinas de la enfermedad) y que su siguiente paso terapéutico son los agentes biológicos ya mencionados	Pacientes que recibirán fármacos usados como antiinflamatorios que actúan a nivel	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si No
Grupo 2) Pacientes recibiendo agente biológico	Pacientes con AIJ que se encuentran recibiendo agentes biológicos	Pacientes con AIJ que se encuentran recibiendo agentes biológicos (etanercept, adalimumab o tocilizumab)	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si No
Grupo 3) Pacientes bajo tratamiento convencional	Pacientes con AIJ que se encuentran recibiendo tratamiento convencional (AINES, FARMES, esteroides)	Pacientes con AIJ bajo tratamiento convencional.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si No

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Se obtuvo una base de datos del servicio de Reumatología del HP CMN SXXI de pacientes derechohabientes vigentes y no vigentes con AIJ durante los años 2007 al 2017.
2. Se recolectaron los datos del expediente electrónico y se clasificaron en 3 grupos:
 - 1) Candidatos a recibir agentes biológicos.
 - 2) Recibiendo algún agente biológico.
 - 3) Bajo tratamiento convencional (AINES, FARMES).
3. Se incluyeron a quienes contaban con la aplicación del PPD.
4. Se identificaron aquellos con positividad (≥ 5 mm)
5. Se buscó en las hojas de consulta externa de Infectología a quienes tuvieran diagnóstico de tuberculosis latente y AIJ.
6. Se revisó la libreta de los PPD aplicados en Epidemiología, cotejando información previa y corroborando el valor de lectura reportado.
7. Los pacientes con PPD positivo, se enviaron a la consulta externa de Infectología y en cada caso se descartó enfermedad por TB mediante interrogatorio, exploración física y radiografía de tórax. En algunos casos se solicitó baciloscopía en jugo gástrico, tomografía de tórax o cultivo mediante broncoscopía si había duda en el diagnóstico.
8. Una vez establecido el diagnóstico de TBL, se otorgó tratamiento quimioproláctico y se dio seguimiento mediante la consulta externa de Infectología.
9. Se obtuvo la frecuencia de TBL
10. Se obtuvieron variables asociadas: edad, sexo, peso, talla, variedad de AIJ, tiempo de evolución de la enfermedad, vacuna BCG, convivencia cercana con personas con TB, esteroide y dosis al momento de la aplicación del PPD, si hubo hallazgos en la radiografía de tórax, si se tomó BAAR o cultivo, biológico administrado previo a la reactividad del PPD y tiempo de administración del mismo, esquema de tratamiento quimioproláctico utilizado, tiempo de seguimiento por parte de Infectología y tiempo de inicio o reinicio del agente biológico tras haber iniciado quimioprolaxis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva empleando medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas y media o mediana, para las cuantitativas, según su distribución.

ÉTICA

El protocolo se encuentra aprobado por el Comité Local de Ética en Investigación en Salud del hospital 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS.

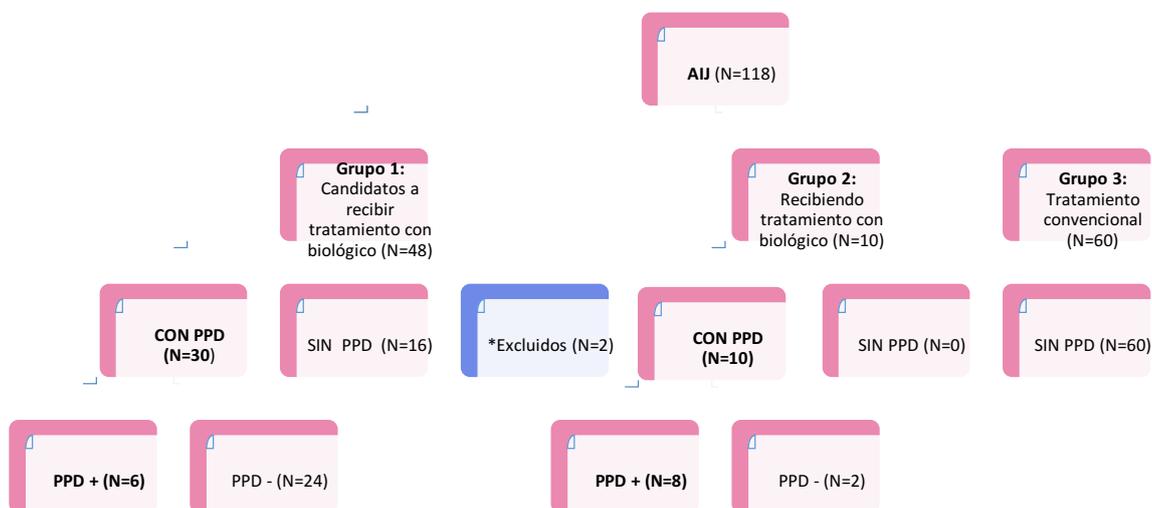
Por ser un estudio basado en el expediente electrónico, no se necesitó consentimiento o asentimiento informado. Se considera un estudio sin riesgo.

La información obtenida cada paciente se utilizó únicamente para fines del estudio, guardando toda confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

De una base de datos obtenida del servicio de Reumatología del HP CMN SXII que incluyó 118 pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil entre los años 2007 a 2017, se clasificaron en 3 grupos: 1) pacientes candidatos a recibir agente biológico (etanercept, adalimumab o tocilizumab), 2) pacientes bajo tratamiento con agente biológico y 3) pacientes con terapia convencional. Se subdividieron como aquellos a los que se les aplicó la prueba de tuberculina (PPD) y a quienes no, como parte de protocolo para detección de tuberculosis latente. Dos pacientes fueron excluidos por considerarse con diagnóstico de TBL previamente. Fueron 40 los pacientes a los que se les aplicó el PPD (N=40), de los cuales 14 resultaron positivos (35%), considerándose con diagnóstico de TBL, de éstos, seis se detectaron antes del tratamiento biológico y ocho durante el tratamiento en el escrutinio anual (*gráfica 1*).

Gráfica 1. REACTIVIDAD AL PPD EN PACIENTES CON AIJ



*Excluidos: 2 pacientes por tener TBL ya diagnosticada y tratada previamente.

Se compararon las características demográficas de quienes presentaron PPD positivo y negativo en la *tabla 1*, donde se encontró en ambos grupos el predominio del sexo femenino, con una mediana de edad similar en ambos grupos de 13 y 10 años. En cuanto al estado nutricional, ambos grupos presentaron en su mayor porcentaje un adecuado estado nutricional; sin embargo, en quienes presentaron PPD positivo se encontró en el 28.4% de los casos con algún grado de desnutrición a diferencia de quienes

tuvieron un PPD negativo, donde solo el 7.6% presentó desnutrición, encontrando además en este grupo al 34.5% con sobrepeso y obesidad. En ambos grupos predominó la forma poliarticular, seguido de la forma sistémica. El tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica al momento de la aplicación o reactividad del PPD fue similar en ambos grupos, encontrando una mediana de 4 y 4.5 años.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON AIJ SEGÚN SU POSITIVIDAD AL PPD

CARACTERÍSTICA	VARIABLE	SE APLICÓ PPD (N=40)			
		PPD + (N=14)	100%	PPD - (N=26)	100%
Sexo	Masculino	6	42.8%	6	23%
	Femenino	8	57.1%	20	76.9%
Edad al momento de aplicación del PPD	Mínima	5 años		1 año	
	Máxima	15 años		15 años	
	Mediana	13 años		10 años	
Estado nutricional	Normal	8	57.1%	15	57.6%
	Desnutrición leve	1	7.1%	0	0%
	Desnutrición moderada	2	14.2%	2	7.6%
	Desnutrición severa	1	7.1%	0	0%
	Sobrepeso	1	7.1%	4	15.3%
	Obesidad	1	7.1%	5	19.2%
	Variedad de AIJ	Sistémica	4	28.5%	5
Oligoarticular		1	7.1%	2	7.6%
Poliarticular FR (-)		4	28.5%	7	26.9%
Poliarticular FR (+)		4	28.5%	10	38.4%
Artritis relacionada a entesitis		1	7.1%	2	7.6%
PPD +	Antes de la terapia biológica	6	42.8%	NA*	
	Durante la terapia biológica	8	57.1%		
Tiempo de evolución desde el diagnóstico de AIJ hasta el momento de reactividad/aplicación del PPD**	Mínimo	1 año		1 año	
	Máximo	14 años		12 años	
	Mediana	4 años		4.5 años	

*NA: No aplica

El número de casos de TBL identificados en cada uno de los años incluidos se representa en la *gráfica 2*; donde podemos observar que once de los 14 pacientes (78%) se identificaron en los últimos tres años del estudio.



De los pacientes considerados con tuberculosis latente, se dividieron acorde a sus características en quienes tuvieron reactividad al PPD antes de recibir la terapia biológica y durante la administración de la misma en la *tabla 2*, en donde encontramos que quienes se encontraban recibiendo el agente biológico al momento de la detección de TBL, 7 se encontraban recibiendo etanercept y 1 tocilizumab. En cuanto a la positividad del PPD (considerada ≥ 5 mm) podemos observar que en su mayoría tuvieron valores ≥ 10 mm. El tiempo de administración previa de terapia biológica al momento de la conversión del PPD tuvo una mediana de 2 años, con un mínimo de 3 meses y un máximo de 6 años. El 50% de los pacientes con TBL se encontró con una radiografía anormal considerada con nódulos, calcificaciones y/o patrón intersticial.

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON TBL DE ACUERDO AL MOMENTO DE INICIO DE LA TERAPIA CON AGENTES BIOLÓGICOS

	TBL N=14 (100%)	TBL ANTES DE LA TERAPIA N=6 (42.8%)	TBL DURANTE LA TERAPIA N= 8 (57.1%)	
Agente biológico relacionado con TBL		*NA	Etanercept	7 (50%)
			Tocilizuma	1 (7.1%)
			b	
PPD	≥ 5 mm	2 (14.2%)		2 (14.2%)
	≥ 10 mm	4 (28.5%)		5 (35.7%)
	≥ 15 mm	0		1 (7.1%)
Tiempo de administración previa de terapia biológica al momento de reactividad del PPD		NA*	Mediana 2 años	Mínimo 3 meses Máximo 6 años
Hallazgos en RX de tórax	Normal	3 (21.4%)		4 (28.5%)
	Anormal**	3 (21.4%)		4 (28.5%)

*NA: no aplica

**Presencia de nódulos, calcificaciones y patrón intersticial.

En quienes se detectó TBL durante la administración del agente biológico, los esquemas utilizados fueron: etanercept: 3 niños a dosis de 0.4 mg/kg/dosis 2 veces por semana y 4 niños a dosis de 0.8 mg/kg/dosis 1 vez por semana. El paciente en quien se usó tocilizumab fue a 12 mg/kg/dosis cada 15 días.

Ningún paciente con reactividad al PPD se encontraba al momento de su aplicación con dosis inmunosupresora de esteroide, equivalente a prednisona mayor de 1 mg/kg/día por más de 2 semanas⁽³³⁾. Todos contaban con vacuna BCG y ninguno tuvo contacto estrecho con personas con tuberculosis. En quienes se encontraban con síntomas o hallazgos anormales en la radiografía de tórax se realizó según el caso, BAAR en jugo gástrico o esputo, tomografía de tórax, y/o cultivo mediante lavado broncoalveolar en

broncoscopía, con resultados negativos para enfermedad por tuberculosis en todos los casos.

A los pacientes que se les diagnosticó TBL durante la terapia biológica, todos habían recibido solo un agente biológico previo a la detección, y en todos los casos a excepción de uno, la positividad al PPD fue tras un año de exposición al agente biológico.

Todos los pacientes con TBL recibieron quimioprofilaxis empleando isoniazida como fármaco principal, variando las dosis desde 5 hasta 10 mg/kg/día. El tiempo de tratamiento en 11 pacientes (78.5%) fue por 6 meses, en tres (21.4%) fue por 9 meses y un paciente recibió esquema con isoniazida y rifampicina durante 6 meses. En los pacientes con peso mayor a 30 kg se emplearon dosis diarias máximas de isoniazida (300 mg/día) y de rifampicina (600 mg/día). Todos tuvieron un adecuado apego, ninguno presentó incremento en las enzimas hepáticas y solamente dos (14.2%) presentaron como efecto secundario gastritis, que se resolvió con protector de la mucosa gástrica,

En los pacientes con TBL antes del inicio de la terapia biológica, se dio seguimiento en la consulta externa de Infectología durante un lapso de 5 a 10 meses posterior al inicio de la quimioprofilaxis y en quienes se detectó durante la administración de terapia biológica fue de 3 a 23 meses. En ambos grupos la evaluación infectológica fue mediante interrogatorio, exploración física y radiografía de tórax. Los agentes biológicos se suspendieron de inmediato en quienes se diagnosticó TBL durante el tratamiento con agentes biológicos, con un tiempo de reinicio variable, oscilando entre 1 a 17 meses de haber iniciado la quimioprofilaxis. Ningún paciente desarrolló manifestaciones o síntomas de TB durante el tiempo que recibió tratamiento profiláctico ni durante el periodo de valoración en la consulta.

DISCUSIÓN

La frecuencia de TBL que encontramos en nuestro medio fue del 35%, lo que coincide con lo descrito en la literatura en cuanto a la conversión del PPD (0-12% en países de baja prevalencia y del 25 al 37% en países con alta prevalencia de TB)⁽²⁶⁾, siendo incluso mayor que lo reportado en la población turca (prevalencia del 19.4%)⁽²⁹⁾.

En los pacientes con PPD positivo, el 28.4% tenían algún grado de desnutrición, mientras que en el grupo de PPD negativo, el 34.5% se encontraban con sobrepeso u obesidad. Basado en lo anterior, la desnutrición podría ser un factor que incrementara el riesgo de desarrollar TBL, aunque este tipo de estudio no es el ideal para determinar causalidad.

El agente biológico que se relacionó principalmente con la presencia de TBL en nuestra población, fue etanercept, esto en parte se explica porque es el biológico de mayor uso en el servicio de reumatología, con 55.8% de los pacientes, seguido de tocilizumab, con 27.9% y de adalimumab con 16.2%. En este estudio no se pudo establecer una relación entre agente biológico específico con una mayor susceptibilidad a desarrollar TBL, ya que acorde a la literatura, el etanercept es el agente biológico de los anti-TNF que causa menos reactivación del PPD⁽²⁵⁾. Se requeriría de una mayor cantidad de pacientes y un diseño de estudio diferente para poder establecer relación causa-efecto entre una terapia biológica específica y mayor susceptibilidad a desarrollar TBL.

La gran mayoría de los estudios que hablan sobre tamizaje de TBL y uso de terapia biológica recomiendan a los IGRAs sobre el PPD como prueba diagnóstica, o bien la combinación de ambos para su detección. Casi todos estos estudios provienen de países desarrollados, con una baja prevalencia de TB y sin vacuna rutinaria BCG (*Anexo 6*); sin embargo, en países endémicos como México que cuentan con una alta prevalencia de TBP y una cobertura de BCG cercana al 100%⁽³⁴⁾, se sugiere realizar tamizaje anual con PPD, por lo que la utilidad y viabilidad en nuestro medio para el uso de IGRAs es difícil de determinar por su alto costo, pobre disponibilidad, además de su limitada validez en población pediátrica⁽²³⁾.

Acorde a la última guía nacional de tratamiento de AIJ⁽³⁰⁾ se considera una prueba de PPD positiva con un valor de corte ≥ 5 mm, sin importar el antecedente o no de vacunación con BCG. En este contexto la Guía de práctica clínica de TB recomienda en menores de 4 años incrementar el valor de corte a ≥ 10 mm debido a la vacuna BCG para discriminar su efecto; sin embargo, esto es aplicable para niños sin comorbilidad

asociada. Esta disyuntiva no fue un problema en este estudio, ya que todos nuestros casos con TBL fueron mayores de 5 años.

Es importante mencionar que en otros países se utilizan puntos de corte ≥ 10 mm e incluso algunos ≥ 15 mm, dependiendo de la incidencia de TB y de la cobertura de BCG de cada región. Aún bajo estas premisas, el 71% de nuestros pacientes presentaron un PPD ≥ 10 mm, a pesar de encontrarse bajo tratamiento inmunosupresor con agentes biológicos u otro tipo de fármacos inmunosupresores no biológicos (esteroides y/o FARMES), lo cual representa una muestra considerable de casos con positividad si lo comparáramos con otros países donde tienen este punto de corte para determinar conversión al PPD.

Las recomendaciones de tamizaje de TBL en pacientes con terapia biológica han sido publicadas y mejoradas en años muy recientes^(2,3,11,13,23,24,25,30), lo que puede explicar que no a todos nuestros pacientes se les aplicó PPD de manera rutinaria antes del inicio de la terapia biológica, sobre todo durante los primeros años evaluados y por ello la mayoría de los casos se identificaron en los últimos tres años.

Otro aspecto relevante es que la frecuencia de TBL identificada, no corresponda al comportamiento real, por una parte; puede que exista una subestimación de casos, ya que como limitantes de nuestro estudio, a los pacientes en quienes el PPD inicial fue negativo (N=26), no a todos se repitió de manera sistematizada *efecto booster*, en ninguno se utilizó una prueba testigo control (candidina) para descartar resultados falsos negativos, y no se repitió a intervalos regulares mientras permanecieron bajo inmunosupresión. Por otro lado, puede haber una sobreestimación de casos ya que no a todos los pacientes candidatos a recibir agente biológico les fue realizado el tamizaje para TBL con aplicación de PPD, por lo que la frecuencia de TBL pudiera ser menor.

CONCLUSIONES

- ✓ La frecuencia de TBL en pacientes con AIJ candidatos o en tratamiento con agente biológico fue de 35%.
- ✓ En ningún paciente hubo desarrollo de enfermedad por tuberculosis.
- ✓ Es posible que exista una relación entre la desnutrición con una mayor probabilidad de desarrollar TB.
- ✓ Se encontró una mayor frecuencia de TBL con el uso de etanercept debido a que es el agente más usado en la variedad poliarticular de AIJ, la cual fue la principal encontrada en nuestro estudio.
- ✓ En un 27.5% no se realizó PPD como búsqueda de TBL previo al inicio del agente biológico, por lo que se debe sistematizar su tamizaje para prevenir la enfermedad por TB en este grupo de pacientes.

PROPUESTAS

1. Sistematizar el tamizaje para búsqueda de TBL en pacientes con AIJ incluso antes de que sean candidatos a recibir agentes biológicos o bajo condiciones de inmunosupresión con FARMES y/o esteroide a dosis altas.
2. Considerar siempre el uso de testigo y/o *efecto booster* en pacientes con PPD negativo y factores de riesgo para TB.
3. En los pacientes que reciban terapia biológica, además de la búsqueda de TBL, se debe realizar búsqueda intencionada de otras infecciones oportunistas, siendo obligatoria la búsqueda de Hepatitis B y C, para reducir el riesgo de reactivación⁽³⁵⁾.
4. Tener un mejor registro de los pacientes que ya hayan sido tamizados para TBL mientras se encuentren con factores de riesgo para desarrollar enfermedad activa mediante un trabajo interdisciplinario con servicios involucrados (Infectología, Reumatología y Epidemiología).

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrios-Payan J, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez M y cols. "Aspectos biológicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente". Salud Publica de México. 2015. Disponible en: (<http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6952/8877>)
2. Méndez Cadilla-J. La tuberculosis en pacientes candidatos o en tratamiento con fármacos biológicos. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
3. Leite Júnior JC, Trindade Ramos RT, Vicente Robazzi TCM. Treatment of latent tuberculosis in patients with juvenile rheumatic diseases: a systematic review. *Rev bras reumatol.* 2017;57(3):245-253
4. Van Soolingen F, Hoogenboezem T, de Haas PE et al. A novel pathogenic taxón og the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from africa. *Int J Syst Bacteriol.* 1997; 47(4):1236
5. Programa de acción Tuberculosis 2011. "Innovar acciones para acelerar el control de la tuberculosis" Veracruz.
6. Manual de procedimientos en tuberculosis para personal de enfermería. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de enfermedades. 2015.
7. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. Centro de prensa. Octubre del 2016. Disponible en: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>)
8. CENAPRECE. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Cifras oficiales tuberculosis. Disponible en: (http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras_oficiales.html)
9. Guía práctica para la Atención de la Tuberculosis en niños, niñas y adolescentes. Programa Nacional de Tuberculosis. Secretaría de Salud. IMSS. ISSSTE. Grupo Hospital Ángeles del Pedregal. Disponible en: (http://web.ssaver.gob.mx/saludpublica/files/2011/10/guia_pediaticaultimo.pdf)
10. Organización Mundial de la Salud. 2015. Guías de tratamiento en el manejo de la infección por tuberculosis latente. Disponible en: (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137336/1/9789243548906_spa.pdf?ua=1&ua=1)
11. Zaldivar-Orta EL, Rodríguez-García A. Importancia del escrutinio para tuberculosis previo a la administración de agentes anti-TNF en uveítis: a propósito de un caso clínico. *Rev Mex Oftalmol.* 2014;88(4): 194-199
12. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. 2013.
13. Doosti-Irani A, Ayubi E, Mostafavi E. Tuberculin and QuantiFERON-TB-Gold tests for latent tuberculosis: a meta-analysis. *Occupational Medicine* 2016;66:437-445
14. Dooley KE, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects. *Clin Chest Med* 26 (2005) 313-326
15. Xie X, Li F, Wang J. Riesk of tuberculosis infection in anti-TNF alpha biological therapy: From bench to bedside. Review article. *El Sevier. Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2014) 47, 268-274.
16. Petty R, Southwood T, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31:390-392
17. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767-778
18. Morales-Pérez A. Artritis Idiopática Juvenil. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamérica LXXI* (609)61-66,2014.
19. De Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. *Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:1-8

20. Solis-Sánchez P. Artritis Idiopática juvenil. *Pediatr Integral* 2013; XVII(1): 24-33
21. Comité Mexicano del Consenso de Biológicos y Comité Mexicano de Reumatología. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Artículo especial. 2006
22. Inocencio-Arocena J. Terapia biológica en la artritis idiopática juvenil. *Anales de PEdiatria*. 2012; 10:343-7 – Vol 10 Num 6. Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es/terapia-biologica-artritis-idiopatica-juvenil/articulo/90168427/>
23. Barragán Garfias-José Alberto. Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis. Artículo de revisión. *Med Int* 2001;27(1) 52-57. Disponible en: (<http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim111f.pdf>)
24. Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmunity review* 14 (2015) 503-509
25. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016;4(6)
26. Cuomo G, D'Àbrsca V, Iacono D, Pantano I. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* (2016) 36:457-461.
27. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease. *Reumatol Int*. 2012;32:2675–9.
28. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:501–15. drugs: a cohort study. *Pediatr Reumatol*. 2015;13:54.
29. Ayaz NA, Demirka E, Bilginer Y, Ozcelik U, Cobanoglu N, Kiper N, et al. Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol*. 2010;29:389-92
30. Guía de práctica clínica Instituto Mexicano del Seguro Social. Tratamiento farmacológico de artritis idiopática juvenil
31. Márquez-González H, García-Sámamo VM y cols. Clasificación y evaluación de la desnutrición en el paciente pediátrico. *El residente Vol II Número 2-2010*: 59-69. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2012/rr122d.pdf>
32. Guía de práctica clínica. Intervenciones de Enfermería para la prevención del sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en el primer nivel de atención. 2013.
33. Rodríguez-González M, Espinosa-Rosales F. Uso de glucocorticoides sistémicos en Pediatría: generalidades. *Criterio Pediátrico. Acta Pediatr Mex*. 2016 nov;37(6):349-354
34. Organización Panamericana de la salud PAHO. Cobertura de vacunación en México 2016 Disponible en www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download
35. Nacci F, Matucci-Cerinic M. Tuberculosis and other infections in the anti-tumor necrosis factor-alpha. *Best Practice % research Clinical Rheumatology*. 25 (2011) 375-388.

ANEXOS:

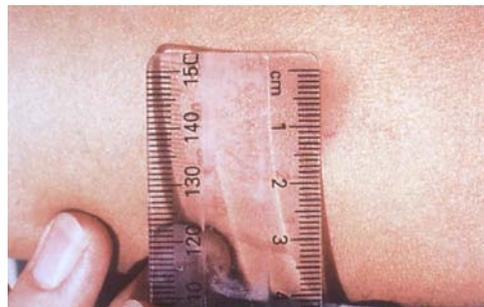
➤ **Anexo 1:** Positividad tras administrar prueba de la tuberculina.

Induración	Considerar resultado positivo en
≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente en contacto cercano con caso conocido o sospechoso de TB • Paciente con sospecha de enfermedad tuberculosa: Hallazgos en Rx de tórax compatibles con TB activa o previamente activa Evidencia clínica de enfermedad tuberculosa • Pacientes inmunosuprimidos (Ej. recibiendo tratamiento inmunosupresor o con enfermedades inmunosupresoras [Ej. infección por VIH])
≥ 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con riesgo incrementado de enfermedad diseminada: Niños menores de cuatro años Niños o adolescentes con enfermedades concomitantes (Ej. Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, desnutrición, linfoma, enfermedad de Hodgkin) • Niños o adolescentes con mayor probabilidad de exposición a casos de TB: Aquellos nacidos o residentes en un país con alta prevalencia Aquellos con exposición frecuente a adultos con factores de riesgo para tuberculosis (VIH positivos, drogadictos, prisioneros, desplazados, etc.)
≥ 15 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores de cuatro años sin factores de riesgo conocidos

Adaptada de: Saiman Lisa, et al. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group – American Academy of Pediatrics. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114 (Suppl): 1175-1201.

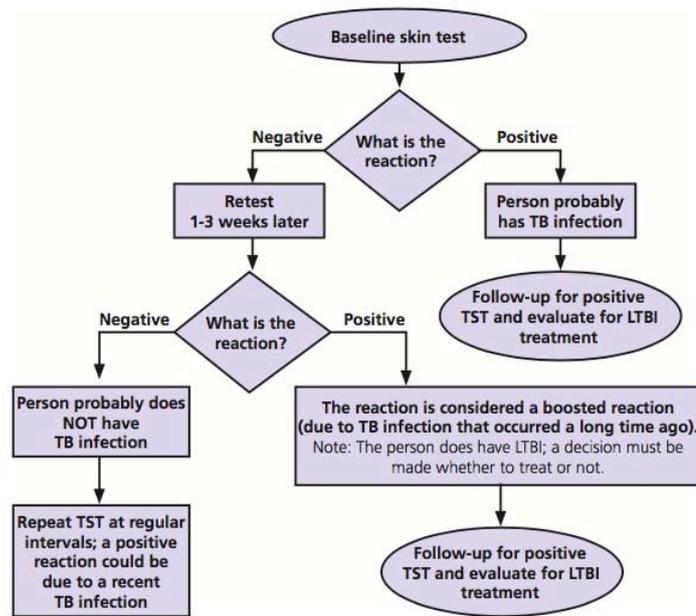
➤ **Anexo 2:** Descripción de la técnica de administración de la prueba de tuberculina:

Esta prueba consiste en la introducción de tuberculina al organismo de una persona para conocer si ha sido infectado o no por el *Mycobacterium tuberculosis*; se aplica una décima de mililitro (0.1) del PPD por vía intradérmica en la cara antero externa del antebrazo izquierdo, (unión del tercio superior con el tercio medio).



Se debe dar lectura entre las 48 y 72 horas con regla en mm⁽⁹⁾.

➤ **Anexo 3:** Efecto booster⁽¹²⁾.



➤ **Anexo 4:** Tratamiento para Tuberculosis latente⁽¹⁰⁾.

Tratamiento	Dosis en función del peso corporal	Dosis máxima
Isoniazida diaria durante 6 o 9 meses	Adultos = 5mg/kg Niños = 10 mg/kg	300 mg
Rifampicina diaria durante 3 o 4 meses	Adultos = 10 mg/kg Niños = 10 mg/kg	600 mg
Isoniazida más rifampicina diarias durante 3 o 4 meses	Isoniazida Adultos = 5mg/kg Niños = 10 mg/kg Rifampicina Adultos y niños = 10 mg/kg	Isoniazida = 300 mg Rifampicina = 600 mg
Rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses (12 dosis)	Adultos y niños Isoniazida: 15 mg/kg Rifapentina (en función del peso corporal): 10,0–14,0 kg = 300 mg 14,1–25,0 kg = 450 mg 25,1–32,0 kg = 600 mg 32,1–49,9 kg = 750 mg ≥ 50,0 kg = 900 mg	Isoniazida = 900 mg Rifapentina = 900 mg

➤ **Anexo 5:** Clasificación de la AIJ por la ILAR ⁽¹⁶⁾.

Tabla 1. Categorías clínicas (ILAR). Criterios de inclusión y de exclusión		
Categoría clínica	Criterios inclusión	Criterios exclusión
1. Artritis sistémica	Artritis + Fiebre 2 s. evolución + exantema evanescente. Sin artritis: 1 ó 2 criterios previos + 2: Adenopatías Serositis Hepatoesplenomegalia	a, b, c, d
2. Oligoartritis	Artritis en menos de 4 articulaciones: Persistente: se mantienen <4 articulaciones 6 meses desde inicio Extendida: > de 5 articulaciones en los 6 meses desde inicio	a, b, c, d, e
3. Poliartritis FR +	Artritis de >5 articulaciones, 6 primeros meses enfermedad FR+: 2 determinaciones (intervalo 3 meses)	a, b, c, e
4. Poliartritis FR -	Artritis de >5 articulaciones, 6 primeros meses enfermedad FR-	a, b, c, d, e
5. Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis Artritis o entesitis y 2 signos: dolor (articulación sacroilíaca, o dolor inflamatorio lumbosacro) HLA B27 + Inicio varones > de 6 años Uveítis anterior aguda Antecedente de: sacroileítis, espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior en familiar 1º grado	a, d, e
6. Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis Artritis y 2 o más signos: Dactilítis Pacillos ungueales u onicólisis Psoriasis familiares de 1º grado	b, c, d, e
7. Artritis indiferenciadas	Artritis que no cumplen criterios de ninguna categoría o cumplen más de dos categorías	

Las exclusiones corresponden:

- a) Psoriasis o antecedentes psoriasis en paciente o en familiar 1º grado
- b) Artritis en paciente varón HLA B27+ que inicia síntomas después de los 6 años edad
- c) Espondiloartritis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis, enf. inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda tanto en paciente como en algún familiar de 1º grado
- d) Factor reumatoide (FR) positivo (dos determinaciones al menos, con 3 meses de intervalo)
- e) Presencia de artritis idiopática juvenil sistémica en el paciente

➤ **Anexo 6:** Clasificación de los agentes biológicos⁽²²⁾:

Tipo de biológico	Nombre	Uso en AIJ	Vía	Dosis
Anti TNF-alfa	Etanercept (proteína de fusión)	Variedad poliarticular	SC	0.4 mg/kg/dosis 2 veces por semana o 0.8 mg/kg/dosis 1 vez por semana. (máximo 25 mg en 1 dosis).
Anti TNF-alfa	Infliximab (Ac monoclonal)	Variedad poliarticular	IV	6-10 mg/kg/dosis en las semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas
Anti TNF-alfa	Adalimumab (Ac monoclonal)	Variedad poliarticular	SC	24 mg/m ² de SC c/15 días (máximo 40 mg)
Anti IL-1	Anakinra	No autorizado en niños	SC	1-3 mg/kg/día (máximo 100 mg)
Anti-IL 6	Tocilizumab (Ac monoclonal)	Variedad sistémica	IV	<20 kg: 12 mg/kg c/15 días y >20 kg: 8 mg/kg c/15 días
Anti células B	Rituximab (anti CD20)	No autorizado en niños	IV	750 mg/m ² (max. 1000 mg) a las 0 y 2 semanas
Anti B7	Abatacept (proteína de fusión)	Variedad poliarticular	IV	10 mg/kg c/4 semanas (max. 1 gr). Inicialmente semanas 0-2-4

➤ **Anexo 7:** Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en la AIJ ⁽²¹⁾.

TABLA 5. Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos* en la artritis idiopática juvenil

<p>1. Selección del paciente Diagnóstico de artritis idiopática juvenil, variedades sistémica, poliarticular (seronegativa o positiva para factor reumatoide), psoriásica y entesitis relacionada con artritis de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR)²⁰⁰²⁻⁰³ Enfermedad activa Articulaciones inflamadas, ≥ 5, y articulaciones con reducción de la movilidad y dolor, hipersensibilidad o ambos ≥ 3</p>
<p>2. Falta a la terapéutica previa Articulaciones activas, ≥ 5, y articulaciones con reducción de la movilidad más dolor o hipersensibilidad, ≥ 3 El control de la enfermedad sólo se ha logrado a costa de la aparición de eventos adversos inaceptables por el uso de glucocorticoides en dosis altas ($> 0,25$ mg/kg/día) y ha tenido enfermedad activa de acuerdo con el enunciado anterior en los últimos 6 meses Tratamiento apropiado con metotrexato Definición de tratamiento apropiado: Tratamiento con metotrexato en dosis de 20 mg/m² por semana, por vía parenteral durante 3 meses o más, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización</p>
<p>3. Contraindicaciones Embarazo o lactación Infección activa Alto riesgo de infección: Úlceras crónicas en las piernas Historia de tuberculosis[†] 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 Vacunas con virus vivos Vacunas con virus de la polio vivos en contactos familiares Inmunodeficiencias 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. Precauciones Utilizar un método anticonceptivo seguro Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) Anticuerpos antivariocela antes de empezar el tratamiento Considerar la vacunación de los hermanos antes de empezar el tratamiento Considerar la inmunización pasiva en los contactos con varicela</p>
<p>5. Evaluación de la enfermedad Número de articulaciones activas Número de articulaciones con reducción de la movilidad Evaluación global del médico Evaluación global del paciente o sus padres Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Velocidad de sedimentación globular</p>
<p>6. Evaluación de seguridad Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN Evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias</p>
<p>7. Suspensión de tratamiento Falta terapéutica: falta de respuesta después de 3 meses de tratamiento. Insuficiencia para alcanzar una mejoría $\geq 30\%$ en 3 de los 6 parámetros del conjunto de medidas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología en los 6 primeros meses Enfermedad maligna Desarrollo de eventos adversos graves Inmunodeficiencias Embarazo (suspensión temporal) Infección grave (suspensión temporal) Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)</p>

*Específicamente etanercept, infliximab y adalimumab.

[†]Véase tabla 6.

➤ **Anexo 8:** Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para detección de TB en candidatos a tratamiento con agentes biológicos⁽²¹⁾.

TABLA 6. Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para la detección de tuberculosis en candidatos a tratamiento con agentes biológicos^a

Antes de iniciar cualquier agente biológico, se deberán practicar los siguientes estudios

- 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
- Prueba con el derivado proteico purificado (PPD)
 - Utilizar 5 UI
 - Leer el resultado a las 48 y 72 h
 - Calificar el resultado como positivo si el diámetro de la induración es ≥ 5 mm

^aEl Comité del Consenso de Biológicos del Colegio Mexicano de Reumatología decidió formar un grupo para elaborar una serie de propuestas con respecto a la conducta a seguir en caso de que cualquiera de los 2 métodos —rayos x o intradermoreacción— resultase positiva con respecto a la prescripción de agentes biológicos, profilaxis o tratamiento de la tuberculosis.

➤ **Anexo 9:** Recomendaciones de la SAFEPIO para la detección de TBL⁽²⁴⁾.

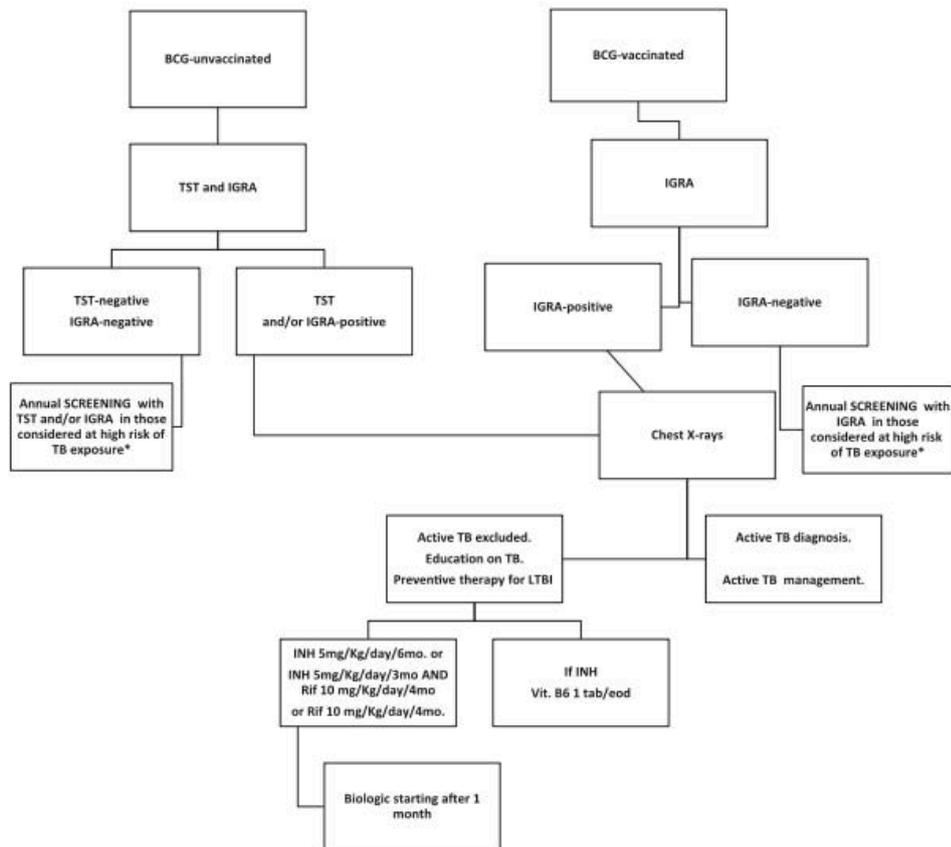


Fig. 1. SAFEPIO recommendations for LTBI detection and active TB prevention in RA patients before biologic therapy starting.

➤ **Anexo 10: Recomendaciones para TBL tamizaje y tratamiento en diferentes países⁽²³⁾.**

TABLE 2 Recommendations for LTBI screening and treatment in different countries*

Agency and/or country or region, year	LTBI screening tests	LTBI treatment regimen (duration in months, medication)	Anti-TNF- α starting delay	Repeat testing
Centers for Disease Control and Prevention, United States, 2004 and 2010 (update) (54, 55)	TST or IGRA, combined use of TST and IGRA supported Positive TST: ≥ 5 mm	9H	No definite recommendation, completion of LTBI treatment before anti-TNF- α therapy, if possible	Only in individuals at increased risk for TB infection
American College of Rheumatology, United States (56)	TST or IGRA	Not specified	1 mo	Annually in individuals with risk factor for future or ongoing TB exposure
Canada, 2013 (57)	TST or IGRA, combined (sequential) use of TST and IGRA supported	9H	No recommendation	Only in individuals at increased risk for TB infection
British Thoracic Society, United Kingdom, 2005 (58)	Use of risk stratification tables (and chest X ray) for patients on IST. TST performed only in patients not on IST (positive TST is ≥ 15 mm in BCG-vaccinated patients and ≥ 5 mm in non-BCG-vaccinated patients)	6H 3RH	≥ 2 mo Delay until completed LTBI treatment if abnormal chest X ray, history of TB	Not specified
France, 2003 (59, 60)	TST only Positive TST: ≥ 10 mm	2RZ 3RH 9H	≥ 3 wks	Not specified
Switzerland, 2007 (61)	IGRA only	9H 4R	1 mo	Not specified
TBNET International consensus, Europe (23)	TST or IGRA. TST performed only in patients without BCG. Positive TST: ≥ 10 mm	9-12H 3RH	4 wks	Not specified

*R, rifampin; H, isoniazid; Z, pyrazinamide; IST, immunosuppressive therapy.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____ Folio _____

Grupo _____

NSS _____

Diagnóstico reumatológico: _____

Reactividad al PPD (antes/durante) _____ el tratamiento biológico.

Prednisona previo a reactividad del PPD (si/no) _____ dosis _____

Edad al momento de reactividad del PPD _____

Tiempo de evolución de enfermedad reumatológica al momento de la reactividad del PPD

Estado nutricional al momento de reactividad del PPD

	Valor	Percentil	z-score	Dx nutricional
Peso				
Talla				
IMC				

Biológico previo (si/no) _____

Nombre _____ tiempo _____

Nombre _____ tiempo _____

Reinicio ó inicio del biológico _____

Vacuna BCG (Si/no) _____ Contacto con TB _____

Fecha de aplicación de PPD _____ Reacción (mm) _____ BAAR _____

Cultivo _____ PCR _____ TAC _____

Hallazgos en la RX tórax _____

Tratamiento por TBL (si/no) _____

Nombre de antifímicos	Dosis	Tiempo	Apego

Tiempo de seguimiento por parte de Infectología _____

Observaciones _____
