



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

**TITULO**

**“PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EN  
PACIENTES CON TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL DEL HE CMN  
SXXI”.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA**

**EN LA ESPECIALIDAD EN**

**MEDICINA INTERNA**

**DRA. ERIKA CASANOVA BRACAMONTE**

**ASESOR: DRA. SURIA LOZA JALIL**



**FEBRERO 2019**

**CD.MX.**



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).

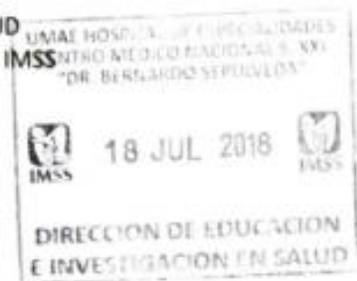
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**"PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES  
CON TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL DEL HE CMN SXXI".**



---

**DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ**  
**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS**



---

**DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS**



---

**DRA. SURIA LOZA JALIL**  
**ASESOR CLINICO**  
**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Lunes, 28 de mayo de 2018.**

**DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL**  
**P R E S E N T E**

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

**Prevalencia de infección por Mycobacterium tuberculosis en pacientes con terapia anti-factor de necrosis tumoral.**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro  
R-2018-3601-049

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres Irene y Gelacio por ser parte importante y principal en mi formación, tanto en la vida como académica, por brindarme el más sincero apoyo y motivarme para seguir adelante, así como por guiarme en este largo camino.

A mis maestros, que han sido parte esencial en mi formación como especialista.

A la Dra. Suria y al Dr. Guizar por brindarme su apoyo en la culminación de esta tesis.

Al Dr. Mario Pérez por proporcionarme los datos necesarios para completar este proyecto.

A mis amigos, que me han brindado su apoyo y comprensión durante todos los momentos difíciles.

## INDICE

Resumen.....	6
Introducción.....	10
Marco teórico.....	11
Justificación.....	25
Planteamiento del problema.....	26
Objetivos.....	27
Hipótesis.....	28
Material y métodos.....	29
Criterios de selección.....	30
Variables de estudio .....	30
Aspectos éticos.....	39
Recursos y financiamiento.....	41
Resultados.....	43
Discusión.....	48
Conclusiones.....	50
Bibliografía.....	51
Anexos.....	54

## RESUMEN

**Antecedentes:** La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que más ha afectado a la humanidad a lo largo de la historia, y ha sido causa de enfermedad y muerte durante más de 20,000 años. Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *M. Tuberculosis*, se estima que más de 11 millones de personas en Estados Unidos tienen infección latente (4% de la población). Estudios clínicos han asociado el uso de bloqueadores del TNF con la progresión de la infección por tuberculosis latente (LTBI) a la tuberculosis activa (TB), esto se ha demostrado por una abundancia de datos de laboratorio que demuestran un papel central para el TNF en la inmunidad en la TB, se ha demostrado que la introducción de la terapia biológica ha aumentado la incidencia de infecciones por tuberculosis (TB), y todos los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) se han asociado con la activación de la infección tuberculosa. La prueba más utilizada para el diagnóstico de la Tuberculosis latente, sin embargo no permite diferenciar entre infección, enfermedad y sensibilización con micobacterias no tuberculosas, existen otras pruebas de inmunodiagnóstico, conocidos como ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA) que son de utilidad en el diagnóstico de Tuberculosis.

**Objetivo:** Describir la prevalencia de infección latente y activa por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben terapia anti-factor de necrosis tumoral (Anti-TNF) del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI).

**Método:** Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo. Se incluyen pacientes  $\geq$  18 años con enfermedades reumatológicas del servicio de Reumatología del CMN SXXI del IMSS que recibieron terapia biológica Anti-TNF durante enero 2000 hasta diciembre 2017, y en los que se descartó infección por *Mycobacterium Tuberculosis*. Se calculó una muestra por conveniencia, un total de 218 pacientes.

**Resultados:** De un total de 218 pacientes con enfermedad reumatológica que usan Anti-TNF que fueron incluidos en el estudio, el 66.1% corresponde al género femenino y 33.9% al género masculino, con una media de edad de 50.64, desviación estándar de  $\pm$ 13.27. En la distribución por Anti-TNF el 46.3% utilizó Etarnecept, el 34.9% Adalimumab, el 18.3% Infliximab, el 0.5%

certolizumab. De un total de 218 pacientes, sólo 14 (6.5%) pacientes presentaron infección por Mycobacterium Tuberculosis, correspondiente 13 pacientes (6%) a Tuberculosis latente y 1 paciente (0.5%) con Tuberculosis activa, de ese total de pacientes, 9 corresponden al género femenino y 5 al género masculino.

**Conclusiones:** La prevalencia de infección por Mycobacterium tuberculosis (latente y/o activa) fue del 6.5%, 6% (n=13) a Tuberculosis latente y 0.5% (n=1) a Tuberculosis activa (cutánea). Es necesario realizar un screening inicial para Tuberculosis, para disminuir el número de casos de infección en asociación con Anti-TNF, y seguimiento anual para diagnóstico oportuno de infección por Tuberculosis.

**Palabras claves:** Tuberculosis latente, tuberculosis activa, PPD, Anti-TNF, FARMES.

**IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES:**

<b>Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno:	Casanova
Apellido materno:	Bracamonte
Nombre (s):	Erika
Teléfono:	5564486088
e-mail:	<a href="mailto:escorpion_erika@hotmail.com">escorpion_erika@hotmail.com</a>
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Medicina Interna
Número de cuenta:	515214349
<b>Datos del Asesor</b>	
Apellido paterno:	Loza
Apellido materno:	Jalil
Nombre (s):	Suria Elizabeth
Cargo:	Médico adscrito al servicio de Infectología Hospital Especialidades CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Teléfono:	5518568200
E-mail	<a href="mailto:suria_loza@yahoo.com">suria_loza@yahoo.com</a>
<b>DATOS DE LOS COLABORADORES</b>	
Apellido paterno:	Pérez
Apellido materno:	Cristóbal
Nombre (s):	Mario
Cargo:	Médico adscrito al servicio de Reumatología HE CMN SXXI
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	

TITULO:	“PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> EN PACIENTES CON TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL DEL HE CMN SXXI”.
No. De páginas	56
Año:	2018
<u>Número de registro:</u>	R-2018-3601-049

## I. INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es un potente modulador de respuestas inflamatorias tempranas a una variedad de estímulos físicos, ambientales, infecciosos e inmunológicos, el uso de Anti TNF se ha incrementado en los últimos años en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La infección por Tuberculosis ha afectado a la humanidad a lo largo de la historia, un 90% de personas infectadas por Tuberculosis (TB) no desarrollan la enfermedad, sólo el 5-10% presentan la enfermedad. Existen diversos factores de riesgo que incrementan la probabilidad de desarrollar infección por Tuberculosis, en diversos estudios clínicos se ha descrito aumento de la reactivación de Tuberculosis en pacientes con uso de bloqueadores Anti TNF.

En diversos estudios que se han realizado a través del tiempo se ha encontrado aumento del riesgo de infección por Mycobacterium Tuberculosis en aquellos pacientes que usan Terapia biológica Anti-TNF, y se ha descrito también la asociación de mayor infección en aquellos con usos concomitante de esteroide y FARMES, en México no hay un estudio que describa esta prevalencia, por lo que uno de los objetivos de este estudio es describir la prevalencia de infección por Tuberculosis (latente y/o activa) en aquellos pacientes que usan Terapia biológica Anti TNF, se incluyeron pacientes de Reumatología del HE CMN SXXI.

## II. MARCO TEÓRICO

La tuberculosis (TB) es una enfermedad granulomatosa causado por la infección con *Mycobacterium tuberculosis*, la mayoría de las personas que se cree se infectan con *Mycobacterium tuberculosis* nunca desarrollan TB debido al control ejercido por el anfitrión sistema inmune, una de las citoquinas clave en la respuesta inmune contra la infección con *Mycobacterium tuberculosis* es TNF, que también es fundamental para la integridad del granuloma.<sup>18</sup>

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, hay 8 millones de nuevos casos de tuberculosis alrededor del mundo y aproximadamente 2 millones de muertes cada año. La Tuberculosis primaria ocurre sólo en un pequeño porcentaje de personas infectadas (5%). La mayoría de las personas infectadas (>90%) desarrollará un estado de infección latente en el que no hay signos o síntomas presentes, pero un tipo de retraso positivo de la reacción de hipersensibilidad se observa mediante la prueba de tuberculina. Un pequeño porcentaje (10%) de sujetos con infección latente reactivará la infección y se presentará con Tuberculosis activa.<sup>29</sup> Datos más recientes en seres humanos sometidos a tratamiento de modulación del factor de necrosis tumoral (TNF) enfermedades inflamatorias crónicas como Artritis reumatoide, Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal, apoyan fuertemente los datos experimentales existentes de que el TNF es necesario para reactivación de la tuberculosis.<sup>1</sup>

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que 9,0 millones de personas desarrollaron tuberculosis (TB), el tratamiento preventivo se recomienda para las personas con infección latente porque alrededor del 5% al 10% de ellos desarrollarán la enfermedad por TB (reactivación) en algún momento de la vida con el mayor riesgo dentro de los cinco años de adquisición de la infección latente por Tuberculosis (ITBL). Se ha estimado que la reactivación de TB puede ser la causa de hasta 70% de los casos incidentes de TB, por lo tanto, la prevención de reactivación, particularmente en la población con mayor riesgo de TB activa, es decir, contactos cercanos y domésticos con ITBL, principalmente niños < 5 años representa una de las principales intervenciones para la eliminación de la TB, que se define como <1 caso por millón de habitantes por año.<sup>24</sup>

En 1938 Amberson definió el estado de latencia como “la presencia de cualquier lesión tuberculosa que no produce síntomas”. Posteriormente Parrish y colaboradores la definieron como “la entidad clínica que ocurre después de que un individuo ha estado expuesto a *Mycobacterium tuberculosis*, la infección se establece y se genera una respuesta inmune que controla el patógeno, el cual permanece en estado quiescente.<sup>7</sup> El comité del Consejo Médico para la Eliminación de la Tuberculosis de Massachusets, EUA, define la latencia como “Un estado asintomático en personas que han sido infectadas con *M. tuberculosis* y no se tiene evidencia clínica o radiológica de la enfermedad activa”. El organismo reside dentro del hospedero en un estado clínicamente inactivo o latente, contenido por el sistema inmune.<sup>8</sup>

Los individuos con Tuberculosis latente no representan un riesgo inmediato a la salud pública al no ser transmisores del agente infeccioso. La importancia de la TBL radica en el riesgo de reactivación de la infección, favorecida por condiciones como la coinfección con VIH, cáncer, trastornos metabólicos como diabetes, obesidad, malnutrición, y en los últimos años el uso de terapia biológica que suprimen al sistema inmunológico propiciando la reactivación de la infección.<sup>9</sup>

Los bacilos de *M. tuberculosis* se transmiten por vía respiratoria y la interacción inicial del organismo con el huésped es a través de los macrófagos alveolares en las vías respiratorias, el microorganismo entonces transita al parénquima pulmonar replicando dentro de los macrófagos residentes. Esta interacción con macrófagos inicia una respuesta inflamatoria, incluyendo la producción de TNF, IL-12, IL-1, IL-6, y diversas quimiocinas. Estas moléculas inducen a otras células a entrar en los pulmones, monocitos (que se diferencian en macrófagos), neutrófilos, y eventualmente linfocitos, las células dendríticas especializadas, células presentadoras de antígenos, pueden ingerir *M. tuberculosis*, que da como resultado la maduración de la célula dendrítica y viajan a los ganglios linfáticos regionales.<sup>30</sup>

En los ganglios linfáticos, las células dendríticas CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> células T, las células T activadas específicas para los antígenos micobacterianos viajan de regreso a los pulmones y participan en la formación del granuloma. Las células CD4 y CD8T son importantes en la respuesta del sistema inmune a *M. tuberculosis*, y funcionan secretando citocinas (incluyendo aquellas que pueden

activar macrófagos, tales como IFN-g y TNF) y en el caso de las células T CD8, ya sea destruyendo células infectadas o matando directamente a las bacterias intracelulares secretando la molécula de granulinsina en macrófagos infectados.<sup>1</sup>

#### Acción del Factor de Necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es un potente modulador de respuestas inflamatorias tempranas a una variedad de estímulos físicos, ambientales, infecciosos e inmunológicos. El TNF se produce principalmente como una proteína transmembrana de tipo II, dispuestas en homotrímeros estables que luego pueden ser escindidos por la metaloproteasa TNF alfa (TACE) para formar la forma soluble. El TNF se une a dos receptores, TNFR1 y TNFR2. Aunque ambos receptores pueden transducir señales antiinflamatorias antiapoptóticas a través de la activación del factor nuclear (NF) -κB o de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK); TNFR1 también puede transducir apoptosis, las señales anti-inflamatorias a través de la contratación de Fas-asociado a la muerte de dominio (FADD) y la activación de la caspasas. El sTNF y tmTNF puede unirse a ambos receptores, aunque TNFR2, que se encuentra normalmente en las células inmunes, sólo puede activarse plenamente por tmTNF.<sup>2</sup>

La citocina TNF es crítica para la formación de granulomas, y también parece ser necesaria para el mantenimiento del granuloma, esta citoquina tiene varios papeles que desempeñar en la tuberculosis, y es probable que sea importante en el control de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. El TNF es una señal importante para la activación de los macrófagos junto con IFN-g, también es importante en la mediación de la apoptosis al menos in vitro. Aunque el papel de la apoptosis in vivo en la tuberculosis queda por demostrar, la destrucción de una célula infectada a través de mecanismos apoptóticos conduce a la inhibición del crecimiento bacteriano, la inhibición del TNF también inhibe la apoptosis in vitro. Los ratones deficientes en TNF son completamente incapaces de controlar la micobacterias y los granulomas no se forman correctamente en los pulmones.<sup>1</sup>

El TNF-α es una citoquina pleiotrópica con funciones no redundantes en Tuberculosis, por consiguiente, las perturbaciones de los niveles de TNF-α afectan significativamente el curso de la

infección, en estudios de tuberculosis experimental, así como las observaciones derivadas de la aplicación clínica de los bloqueadores de TNF- $\alpha$ , añaden información valiosa sobre cómo TNF- $\alpha$  contribuye a la patogénesis de la enfermedad de (tuberculosis) TB.<sup>27</sup>

El TNF- $\alpha$  provoca funciones esenciales proinflamatorias y baja abundancia o ausencia de esta citocina está asociada con la progresión de TB fatal. Este resultado perjudicial es principalmente una consecuencia de la reducción de las respuestas de los macrófagos antimicobacterianos concurrentes con funcionalidad deteriorada. Sin embargo, el exceso de TNF- $\alpha$  promueve inmunopatología al interferir con los procesos de muerte celular y la inducción de un medio hiperinflamatorio. La abundancia relativa de TNF- $\alpha$  en etapas particulares de infección por *Mycobacterium Tuberculosis* determina si esta citoquina es protectora o perjudicial, por lo tanto, TNF- $\alpha$  emerge como citoquina “doble función” en TB.<sup>3</sup>

Los estudios clínicos han asociado el uso de bloqueadores del TNF con la progresión de la infección por tuberculosis latente (LTBI) a la tuberculosis activa (TB), esta observación en la cabecera fue presagiado por una abundancia de datos de laboratorio que demuestran un papel central para el TNF en la inmunidad en la TB. Varios investigadores han demostrado que los animales en los que el TNF ha sido neutralizado eran más susceptibles a la tuberculosis primaria después de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).<sup>13</sup>

El TNF puede apoyar la inmunidad contra la tuberculosis a través de la secreción de quimioquinas, la regulación de las moléculas de adhesión y la inducción de la apoptosis de macrófagos, si bien los bloqueadores del TNF pueden interferir con estas importantes funciones inmunitarias, se han observado otros efectos inmunitarios menos predecibles con estos agentes. En particular, se ha demostrado que los inhibidores del TNF disminuyen los efectos del interferón (IFN) - $\gamma$  y estimulan la apoptosis de las células inmunes clave, incluidos los monocitos, células T CD4+ cooperadores y células T CD8<sup>+</sup>, la Terapia anti-TNF también se asocia con el aumento de la función reguladora de células T (T<sub>reg</sub>), que se ha relacionado con la susceptibilidad a la tuberculosis.<sup>2</sup>

Bloqueadores de Factor de necrosis tumoral (TNF)

Existen cinco bloqueadores de TNF con licencia actualmente en uso clínico: infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab y etanercept. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra TNF que comprende una región Fc de inmunoglobulina (Ig) G1 humana y una región variable murina, mientras que adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales humanizados anti-TNF con regiones constantes y variables humanas. Certolizumab pegol es un fragmento Fab anti-TNF monoclonal humanizado pegilado. Etanercept consiste en dos dominios extracelulares del TNFR2 humano fusionado al fragmento Fc de la IgG1 humana. Entre ellos, estos antagonistas del TNF se utilizan para tratar una gama de enfermedades, incluyendo la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la colitis ulcerosa.<sup>2</sup>

Las indicaciones aprobadas hasta el momento por la FDA (Federal Drugs Agency) de los Estados Unidos de América, de los inhibidores de alfa-TN son para control de artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil, con buenos resultados, pero en estudios de meta análisis se hacen recomendaciones para estar alerta sobre efectos adversos e infecciones secundarias asociadas. Algunos estudios clínicos, han documentado relación estrecha entre el inicio de estos medicamentos e incremento de la incidencia de infecciones bacterianas, micóticas micobacterianas y virales así como neoplasias malignas.<sup>17</sup>

Existen diferencias significativas en la farmacología de estos agentes, particularmente entre los anticuerpos monoclonales y etanercept. Etanercept vincula sólo sTNF trimérico, mientras que infliximab y adalimumab se unen de forma monomérica y trimérica al sTNF. El etanercept tiene una mayor afinidad por el sTNF que todos los monoclonales, también libera TNF más rápidamente, con más del 90% de citoquinas unidas liberadas después de 2-3 h, mientras que infliximab forma complejos mucho más estables. Además, infliximab se une tmTNF más fuertemente que etanercept, que también se disocia de tmTNF a una tasa similar a sTNF. Por otra parte, etanercept se une sTNF y tmTNF en una proporción de 1: 1, mientras que infliximab y Adalimumab puede unirse a dos moléculas de TNF a la vez, lo que permite la formación de complejos inmunes y la

reticulación de tmTNF. Tales diferencias en la farmacología de los bloqueadores del TNF puede ayudar a explicar la diferente propensión que tienen para causar la reactivación de la tuberculosis.<sup>2</sup>

El 70-90% del bloqueo de TNF modifica las funciones antiinflamatorias para lograr mejoría de las enfermedades del tejido conectivo, en tanto que mantiene intactos suficientes mecanismos efectores antimicrobianos para prevenir reactivación de infecciones crónicas, principalmente ITBL, sin embargo la terapia con Anti-TNF aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad activa por M. Tuberculosis.<sup>10</sup>

Se desprende de una amplia gama de estudios que los bloqueantes del TNF tienen efectos significativos sobre las células inmunes, tanto en términos de estado de activación como en las respuestas intracelulares a la infección. Estos efectos afectan tanto a las respuestas inmunes innatas como adaptativas a Mtb (y otros patógenos) y proporcionan una visión de las funciones específicas del TNF en el mantenimiento de la inmunidad en la LTBI y en la reactivación de la enfermedad.<sup>2</sup>

El riesgo de TB difirió según la clase de inhibidores TNF, como se muestra en investigaciones previas, los anticuerpos Monoclonales se asociaron con una mayor incidencia de TB en comparación con los receptores solubles de TNF, esta observación puede deberse a una estructura y acción diferente de los receptores solubles de TNF.<sup>20</sup>

#### Riesgo de reactivación de Tuberculosis

La introducción de la terapia biológica ha aumentado la incidencia de infecciones por tuberculosis (TB), y todos los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) se han asociado con la activación de la infección tuberculosa.<sup>14</sup>

Debe considerarse la reactivación de la tuberculosis latente (LTB) y el riesgo general de infecciones oportunistas antes del inicio del tratamiento con inhibidores del TNF-a. Varios estudios analizaron la asociación entre la administración de inhibidores de TNF-a y el riesgo de infección por Tuberculosis (TB).<sup>19</sup> Askling et al. Analizaron la cohorte sueca de registro de pacientes hospitalizados, que comprendía 62,321 pacientes e informó que 230 individuos de esta cohorte

fueron hospitalizados con TB durante el período de seguimiento 1987-2001. En particular, 15 casos de Tuberculosis recibieron inhibidores del TNF- $\alpha$ , 11 pacientes fueron tratados con infliximab, 6 con etanercept, 2 con ambos fármacos y 1 de estos 2 pacientes también recibieron adalimumab. Diez pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato (MTX) y 8 con corticoesteroides. Con respecto a la tuberculosis, no está claro si la artritis reumatoide (AR) conjuntamente con tratamientos comunes es, en sí misma, un factor de riesgo, es probable que la incidencia de TB en la Artritis reumatoide (AR) sea diferente de la de los individuos sanos.<sup>3</sup>

Recientemente, los antagonistas de TNF se han usado cada vez más en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (AS), la psoriasis y artritis psoriásica, así como en la enfermedad inflamatoria del intestino, a pesar de la efectividad del tratamiento con antagonistas de TNF, uno de los efectos secundarios más graves es un mayor riesgo asociado de desarrollar tuberculosis (TB), principalmente a través de la reactivación de la infección tuberculosa latente (ITBL).<sup>16</sup>

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal contra TNF y el etanercept, un receptor soluble de TNF, ambos son agentes neutralizantes de TNF utilizados en el tratamiento de la AR y otras afecciones inflamatorias. Por razones poco claras, el infliximab causa significativamente más complicaciones infecciosas, incluyendo la reactivación de *M. tuberculosis*, que el etanercept; esto ha sido atribuido por algunos a la capacidad diferencial de estos agentes para unirse a TNF de membrana.<sup>28</sup>

Varios estudios han encontrado que la apoptosis se produce tras la unión del infliximab al TNF de membrana en células T, monocitos y células afectadas para expresar TNF de membrana, lo que puede conducir a una reducción en el número de antimicrobianas células efectoras y/o disolución de granulomas. En contraste, el etanercept no causa apoptosis de las células que expresan el TNF de la membrana, además, las líneas celulares afectadas con TNF de membrana se han utilizado para evaluar citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y dependiente de anticuerpos, citotoxicidad mediada por células (ADCC); mientras tanto el etanercept como el infliximab conducen al ADCC, solo el infliximab induce CDC.<sup>5</sup>

Aunque el riesgo de infección por Tuberculosis parece pertenecer a los 3 agentes disponibles, se ha sugerido que infliximab y adalimumab conlleva un riesgo mayor que el Etanercept, sin embargo, la comparación directa nunca se ha informado. El riesgo estimado de TB en personas que toman antagonistas de TNF en relación con las personas sin un factor de riesgo conocido es de 1.5 a 4, en comparación, el riesgo estimado de TB para los pacientes el uso de glucocorticoides, terapia inmunosupresora y aquellos con SIDA son 4.9, 20 a 74 y 110 a 170, respectivamente.<sup>21</sup>

En diversos estudios se observó una mayor tasa estimada de TB en asociación con infliximab en comparación con etanercept (54 vs. 28 / 100,000 PY), otras infecciones granulomatosas como Histoplasmosis, coccidioidomicosis y listeriosis también fueron más frecuentes, la mediana de tiempo hasta la enfermedad fue de 12 semanas después de comenzar el tratamiento con infliximab, casi todos los casos ocurridos dentro de los 6 meses de la terapia, lo que sugiere que la mayoría de los casos fueron debido a la reactivación de la TB latente, en lugar de las nuevas infecciones, este periodo fue más corto para etanercept, y se postuló que los dos medicamentos pueden tener efectos diferenciales en los granulomas preexistentes.<sup>22</sup>

Es posible que la aparición de la tuberculosis refleje la adición de otro inmunosupresor a un régimen inmunosupresor existente, para el tratamiento de la AR, el infliximab está autorizado en EE. UU. para su uso solo con metotrexato, el etanercept puede usarse solo, sin embargo, estos pacientes también se encuentran con frecuencia con otros inmunosupresores. Los medicamentos como el metotrexato pueden sinergizar en la inmunosupresión para interferir con la integridad del granuloma, esto explica la propensión de estos agentes para reactivar la tuberculosis en comparación con otras infecciones.<sup>27</sup>

En un estudio publicado en el 2014 se describió que la eficacia del cribado y la quimioprofilaxis antituberculosa pueden explicar por qué el tiempo desde el inicio de la terapia anti-TNF hasta el inicio de la TB es mucho más alto (5-6 meses), se observó que la mediana del tiempo para desarrollar TB desde el comienzo de la terapia anti-TNF en pacientes tratados con infliximab fue de 14 semanas, cuando no se realizaron pruebas de detección ni quimioprofilaxis de la TB.<sup>23</sup>

## Diagnóstico de Tuberculosis Latente

El diagnóstico de la infección por tuberculosis (TB) se ha basado en la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) hasta una década o así lo hacía cuando *in vitro* pruebas de inmunodiagnóstico, conocidos como ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA), fueron disponibles.<sup>11</sup>

El objetivo de la detección de la infección tuberculosa es identificar y tratar a las personas en riesgo de desarrollar la enfermedad activa, cerrar-contacts de los pacientes con tuberculosis; las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes que reciben terapias inmunosupresoras, y trabajadores de la salud están en riesgo de tuberculosis activa. Por lo tanto, la detección y la quimioterapia preventiva en casos de infección deben ser consideradas en estas poblaciones.<sup>26</sup>

La prueba de la tuberculina (PPD) consiste en la inyección intradérmica de PPD-S (derivado de proteína purificada de Seibert), o el equivalente PPD-RT23 en España. Sin embargo, este contiene una mezcla de más de 200 antígenos que son compartidos por micobacterias distintas de *Mycobacterium tuberculosis*, e incluye la cepa de la vacuna de *Mycobacterium bovis* bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Por lo tanto, las personas sensibilizadas por exposición previa a micobacterias no tuberculosas (MNT) o la vacuna BCG pueden tener resultado positivo al PPD. Otra limitación importante es la pérdida de la sensibilidad de la prueba en ciertos grupos, como los pacientes inmunodeprimidos y niños pequeños, es importante recordar que una prueba de PPD negativa obtenida tiempo después del inicio de la infección por *M. tuberculosis* no excluye la infección ya que la prueba puede tardar hasta ocho semanas para emerger como positivo. Este intervalo se refiere generalmente como el “período de ventana”.<sup>11</sup>

En la última década, se han desarrollado pruebas de inmunodiagnóstico *in vitro* para superar las deficiencias del PPD, incluyen la cuantificación de la respuesta inmune celular IGRAs, detección de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) la liberación por las células T sensibilizadas después de la estimulación con antígenos específicos de *M. tuberculosis*, los IGRA se han introducido para el diagnóstico de infección latente con *Mycobacterium tuberculosis*, la sensibilidad de IGRA para la detección de infección latente es generalmente superior a la prueba cutánea de tuberculina ya que está ausente

el *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin (BCG), y es más evidente en individuos inmunocomprometidos, con algunas excepciones, las respuestas inmunes que se analizan a través de los IGRA no son afectados por infecciones de micobacterias no tuberculosas.<sup>18</sup>

Los dos principales antígenos utilizados son la proteína *M. tuberculosis* 6-kD diana antigénica secretada temprano (ESAT-6) y la proteína 10-kD filtrado de cultivo (CFP-10), codificado en la región de diferencia 1 (RD1), que está presente en *M. tuberculosis* pero no en BCG. Actualmente hay dos ensayos disponibles en el mercado: el QuantiFERON Gold ensayo TB (QFT-G) (Qiagen, Hilden, Alemania) y el ensayo T-SPOT. El T-SPOT.TB detecta el número de células T productoras de IFN- $\gamma$  después de la estimulación de un número definido de células mononucleares de sangre periférica aisladas con ESAT-6 y CFP-10, por separado, utilizando un ensayo inmunospot ligado a enzimas. Ambas pruebas incluyen un control positivo que detecta la capacidad de las células T para producir IFN- $\gamma$  a la estimulación con un mitógeno. Al igual que el PPD, los IGRAs tienen un período de ventana de conversión después de la exposición a *M. tuberculosis*, pero la duración de esta ventana no se ha determinado con claridad.<sup>11</sup>

#### Clasificación de la reacción la prueba cutánea de la tuberculina

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

- Personas infectada por el VIH
- Una persona que tuvo contacto reciente con otra persona enferma de tuberculosis.
- Personas con cambios fibróticos que se observen en la radiografía de tórax indicativos de una tuberculosis previa.
- Pacientes que hayan recibido trasplante de órganos.
- Personas inmunodeprimidas por otras razones: esteroide >15 mg/día de prednisona durante 1 mes, o Anti- TNF.<sup>12</sup>

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

- Inmigrantes recién llegados a los Estados Unidos (< 5 años) provenientes de países con alta prevalencia.
- Usuarios de drogas inyectables.
- Residentes y empleados de establecimientos o instituciones que congregan a grupos de alto riesgo.
- Personal de laboratorio de análisis micobacteriológico.
- Personas con afecciones o trastornos que las predispongan a un riesgo elevado.
- Niños < 4 años de edad. <sup>12</sup>

En algunos lugares, como Brasil, donde el uso de la vacuna BCG está muy extendido, la prueba pierde gran parte de su ya bajo poder diagnóstico y lo mismo sucede en lugares con prevalencia de infecciones subclínicas de otras micobacterias, aun así, las reacciones fuertes sugieren infección por Mycobacterium tuberculosis, pero su ausencia no significa que el paciente no sea portador de este microorganismo. Las nuevas técnicas de diagnóstico, como la medición de la producción de interferón gamma, ya sea por ELISA (Quantiferon Gold) o ELISPOT tienen la ventaja de no ser positivas por la vacuna BCG, sino solo por Mycobacterium tuberculosis, la sensibilidad de la prueba tampoco es excelente. Las pruebas cutáneas pueden ser anormales en pacientes que usan corticosteroides, como en aquellos que ya hayan sido tratados con anticuerpos monoclonales anti-TNF. <sup>25</sup>

#### Tratamiento y seguimiento de Infección por Tuberculosis

Las pautas de tratamiento actuales recomiendan la suspensión de los inhibidores del TNF- $\alpha$  cuando ocurre la TB activa, sin embargo, no hay directrices sobre la seguridad y en el momento más apropiado para la reintroducción de los inhibidores del TNF- $\alpha$ . Masia et al. Se ha descrito que en aquellos pacientes que desarrollaron tuberculosis pulmonar mientras estaban en tratamiento con adalimumab, se interrumpe el tratamiento con adalimumab y se inicia régimen antituberculoso de cuatro fármacos durante 2 meses, hasta lograr recuperación clínica y radiológica completa. La reintroducción de los inhibidores del TNF- $\alpha$  debe retrasarse hasta completar el tratamiento anti-TB, un paciente elegible para el tratamiento con anti-FNT- $\alpha$  debe someterse a un historial médico

cuidadoso que incluya factores de riesgo de TB como nacimiento o residencia en una región de alta prevalencia de tuberculosis, tuberculosis previa u otros factores de riesgo que puedan facilitar la adquisición de TB (es decir, antes de iniciar el tratamiento debe realizarse un cribado apropiado con la prueba de Mantoux y la radiografía de tórax).<sup>3</sup>

La induración de la piel de 5 mm o mayor debe interpretarse como un resultado positivo para la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier paciente considerado para el tratamiento con inhibidores de TNF-a, sin embargo, la prueba Mantoux negativa debe ser interpretada con precaución en cualquier paciente que esté bajo tratamiento con agentes inmunosupresores, ya que son más propensos a tener resultados falsos negativos, en consecuencia, un número de casos de tuberculosis se produjo en los sujetos que tenían el test de Mantoux negativo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de TNF-a. El tratamiento activa o ILTB debe tratarse con un régimen antituberculoso estándar antes de iniciar el tratamiento con inhibidores del TNF-a. En Estados Unidos, el tratamiento con LTB preferido se basa en la administración de isoniazida durante 9 meses y, como régimen alternativo, rifampicina durante 4 meses ya sea solo o en combinación con isoniazida. El inicio del tratamiento anti-TNF generalmente se recomienda después de 3-4 semanas de tratamiento con LTB. Según las directrices del Reino Unido, el tratamiento con antagonistas del TNF se recomienda después de completar el tratamiento para ILTB y si espontáneamente las lesiones de TB que se muestran en la radiografía de tórax han curado, sin embargo, estas recomendaciones no están basadas en la evidencia, sino que reflejan sólo la opinión de expertos.<sup>4</sup> Desde la introducción de los productos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA), artritis psoriásica (PSA), espondilitis anquilosante (AS), y la psoriasis (PSO) un mayor riesgo de reactivación de la tuberculosis (TB) en pacientes con infección por tuberculosis latente (LTBI) ha sido grabado para los agentes anti-TNF, mientras que un riesgo bajo o ausente se asocia con los productos biológicos no anti-TNF específicos, para reducir este riesgo, varios conjuntos de recomendaciones se han publicado más de tiempo, pero en la mayoría de ellos el riesgo relacionado con el huésped, y el papel de predisposición a la reactivación de tuberculosis ejercida por los corticosteroides y los fármacos tradicionales antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) no ha sido abordado

adecuadamente.<sup>6</sup> El panel recomienda el uso de la IGRA sobre prueba de la tuberculina (PPD) en pacientes que habían recibido previamente la vacuna BCG, debido a las altas tasas de falsos positivos para el PPD, debido a las discrepancias entre PPD y los resultados del IGRA, y los datos recientes sobre el mejor desempeño de PPD y el IGRA combinado en la detección de ILTB. En pacientes que no están vacunados con BCG, el panel recomienda el uso combinado de IGRA y PPD como las pruebas iniciales en todos los pacientes antes de iniciar los agentes biológicos, el PPD puede aumentar los resultados IGRA, la determinación de IGRA debe preceder a la realización del PPD.<sup>15</sup>

Los pacientes con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, psoriasis (Pso), espondilitis anquilosante (AS) y con PPD positivo ( $\geq 5$  mm no vacunados con BCG) o IGRA (QFT-GIT  $\geq 0,35$  UI / ml; T-SPOTB cuando al menos uno de los antígenos tiene  $\geq 6$  puntos) deben tener una radiografía de tórax y, si es sugestiva de tuberculosis activa, un examen de esputo posteriores para evaluar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis y AS con una PPD de cribado negativo o IGRA pueden no necesitar una evaluación adicional en ausencia de factores de riesgo y / o ausencia de sospecha clínica de tuberculosis en los países de bajo riesgo de TB. El panel recomienda la prueba anual para la infección por TB latente en pacientes con AR, APs, AS y Pso con cribado de PPD negativo o IGRA al inicio del estudio si viven, los viajes, o el trabajo en situaciones donde es probable exposición a la tuberculosis, mientras continúan el tratamiento con agentes biológicos. Tras la proyección, si los resultados de pacientes con tuberculosis activa, el panel recomienda el tratamiento anti-TB apropiado. Para los casos definidos como ILTB, el tratamiento con agentes biológicos se puede iniciar o reanudar después de 1 mes de tratamiento LTBI con medicamentos anti-TB (Isoniazida (INH) durante 9 meses, o INH + rifampicina (RFP) durante 3 meses o RFP para 4 meses) y después de la finalización del tratamiento de la tuberculosis activa, según corresponda. Los pacientes con ITBL que se clasificaron como positivos a PPD o IGRA al inicio del estudio pueden seguir siendo positivo a estas pruebas, incluso después de tratamiento preventivo con éxito de TBC, estos pacientes tienen que vigilar los signos y síntomas clínicos de tuberculosis activa, ya que la repetición de PPD o IGRA no ayudarán en el diagnóstico de la reactivación de tuberculosis.<sup>6</sup>

Las personas que están en alto riesgo de infección por tuberculosis y aquellos con alto riesgo de progresión de infección latente de TB a TB activa, incluidas las personas que viven en contacto cercano con personas con sospecha de TB o activa, nacido en países de alto riesgo de TB, los viajeros que hacen visitas frecuentes y prolongadas en zonas con una alta prevalencia de tuberculosis activa, las personas que trabajan en estrecho contacto con los sujetos con mayor riesgo de tuberculosis activa, las poblaciones carentes de servicios médicos de bajos ingresos, consumidores de drogas o alcohol, y los lactantes, niños y adolescentes expuestos a adultos en riesgo alto de TB. Los pacientes definidos con LTBI, pueden tener un mayor riesgo de reactivación de TB basado en la edad, el estado socioeconómico, estilo de vida, la malnutrición, las condiciones de inmunosupresión y comorbilidades. Además, la propia enfermedad autoinmune subyacente se asocia con un riesgo más alto de TB, que van desde 2,0 hasta 8,9 en pacientes con AR que no reciben terapias biológicas y también se reportaron resultados similares en la artritis psoriásica y Psoriasis.<sup>6</sup> La terapia de primera línea para los pacientes con AR y PSA se basa en el uso de corticosteroides (CS) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que incluyen metotrexato (MTX), hidroxycloquina (HCQ), leflunomida (LEF), sulfasalazina (SSZ), azatioprina (AZA), y ciclosporina A (CsA). Este enfoque también es válido para Pso incluso si los DMARDs utilizados son predominantemente MTX y CsA, mientras que los DMARD tradicionales no se recomiendan para el tratamiento de la EA. Se ha reconocido que en pacientes con ILTB una terapia CS prolongado, o dosis de prednisona de 15 mg/día, o equivalente, dados para 1 mes o más predisponer a la reactivación de TB. En un reciente estudio británico se observó un aumento de 3 veces el riesgo de TB activa en pacientes que toman una dosis de prednisona 7,5 mg día. El riesgo más alto como resultado de LEF (RR: 11,7), casi igual al riesgo de MTX y CsA (RR: 3,4 y 3,8, respectivamente), mientras que no se aumentó el riesgo para HCQ, SSZ, y AZA. El uso combinado de agentes anti-TNF y DMARDs tradicionales expone a un mayor riesgo de reactivación de la tuberculosis en sujetos con LTBI en comparación con los pacientes tratados con anti-TNF como monoterapia.<sup>6</sup>

### **III. JUSTIFICACIÓN**

#### **Relevancia Científica**

En vista de la alta prevalencia de Tuberculosis latente, estimada actualmente en 33% a nivel mundial, que se ha descrito más alto en México , en estudios clínicos y epidemiológicos se ha determinado que el uso de la Terapia biológica ha aumentado la incidencia de infección por Tuberculosis (TB) y que todos los antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) están estrechamente relacionados con la reactivación de Tuberculosis latente, y se debe realizar el monitoreo regular durante la terapia con antagonistas del TNF a largo plazo en países con carga de Tuberculosis con prevalencia intermedia y alta. En diversos estudios se ha utilizado el PPD para el diagnóstico de Tuberculosis latente, otro método diagnóstico utilizado es el ensayo de liberación de Interferón gamma (IGRA) que tiene mayor sensibilidad y especificidad en comparación con el PPD, y elimina el factor de vacunación de Tuberculosis, sin embargo en este Hospital solo se cuenta con determinación de PPD, y es la herramienta que se utiliza.

#### **Relevancia Social**

México es considerado un país con alta prevalencia y durante el advenimiento de la Terapia Anti-TNF se ha descrito en estudios extranjeros un incremento considerable en los casos de infección latente y/o activa asociado a estos agentes, por lo que, es necesario realizar políticas de vigilancia, para realizar un exhaustivo monitoreo en los pacientes que usan anti-TNF y ser consciente del riesgo de Tuberculosis en diferentes situaciones clínicas. Es importante conocer la prevalencia de infección por Tuberculosis activa o latente, ya que en México no existen estudios aún que describan la magnitud de este problema, además de permitir conocer de manera indirecta los factores que incrementan el riesgo de desarrollar infección por Tuberculosis, en asociación con el uso de Anti-TNF.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El factor de necrosis tumoral (TNF) y los receptores de TNF desempeñan un papel importante en la mediación del sistema inmune y los sistemas inflamatorios. Recientemente, los antagonistas de FNT se han usado cada vez más en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (AS) la psoriasis y artritis psoriásica. A pesar de la efectividad del tratamiento con antagonistas de TNF, uno de los efectos secundarios más graves es un mayor riesgo asociado de desarrollar tuberculosis (TB), principalmente a través de la reactivación de la infección tuberculosa latente (ITBL). La mayoría de las guías sugieren que la ITBL debe ser examinada antes del inicio de la terapia con antagonistas de TNF, y recomendar el tratamiento de ITBL. Sin embargo, las estrategias de detección y los regímenes de tratamiento difieren según los países, México ha sido clasificado como un país con mayor incidencia y prevalencia de Tuberculosis, sin embargo existe un importante subregistro en la descripción del número de casos reales que se presentan cada año, los pacientes con enfermedades reumáticas tienen un aumento cuádruple riesgo de infección de Tuberculosis en comparación con la población general, considerando es necesario el seguimiento estrecho en este grupo de pacientes. Los estudios que investigan la incidencia y las características de la TB activa en pacientes sometidos a terapia con antagonistas del TNF según la ITB inicial son importantes en países con una carga de Tuberculosis relativamente alta, por lo que la importancia de realizar esta investigación radica en la necesidad de tener un registro de los casos de infección por Mycobacterium Tuberculosis que se presentan en asociación con el uso de Anti-TNF, y de manera indirecta evaluar los factores asociados a un incremento en la prevalencia de esta infección y poder incidir en ellos de manera oportuna y a largo plazo disminuir el número de casos y lograr disminución de la morbilidad y mortalidad asociada a esta infección.

## **V. OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Describir la prevalencia de infección latente y activa por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben terapia anti-factor de necrosis tumoral (Anti-TNF) del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI).

### **OBJETIVO ESPECIFICO:**

En pacientes que reciben terapia Anti TNF por enfermedades reumatológicas en el CMN SXXI del IMSS:

Describir las características de la población que desarrollaron infección por tuberculosis: género, edad, fármacos asociados, comorbilidades.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes que reciben terapia anti TNF por enfermedades reumatológicas en el HE CMN SXXI del IMSS:

**¿Cuál es la prevalencia de infección por Tuberculosis latente y activa?**

## **VII. HIPOTESIS:**

### **Hipótesis afirmativa**

La prevalencia de infección por Mycobacterium Tuberculosis en asociación con el uso de Anti-TNF es de un 20%.

### **Hipótesis de Nulidad:**

La prevalencia de infección por Mycobacterium Tuberculosis en asociación con el uso de Anti-TNF es menos del 20%.

## VIII. MATERIAL Y METODO:

### Diseño del Estudio:

- a. Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
- b. Por la obtención de la información: Retrolectivo
- c. Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal
- d. Se trata de un estudio transversal, descriptivo.

- **Población blanco:**

- ✓ Todos los pacientes  $\geq$  18 años que recibieron terapia biológica Anti-TNF durante enero 2000 hasta diciembre 2017 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI.

- **Población accesible:**

- ✓ Todos los pacientes  $\geq$  18 años con enfermedades reumatológicas del servicio de Reumatología del CMN SXXI del IMSS que recibieron terapia biológica Anti-TNF durante enero 2000 hasta diciembre 2017, que cumplan con los criterios de inclusión.

- **Muestreo:**

- ✓ Tipo de muestreo por conveniencia:
  - Tamaño de la muestra: Dado que es un estudio descriptivo, no se estableció un tamaño de muestra, y se incluyó todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo señalado, siendo un total de 2018.

### Lugar de realización del estudio:

Se realiza en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con el apoyo del servicio de Reumatología quienes proporcionan la lista de pacientes que usan Anti-TNF, y del archivo clínico, quienes proporcionan los expedientes clínicos, para su revisión.

## **Criterios de Selección:**

### Criterios de inclusión:

- Pacientes  $\geq$  18 años
- Paciente con diagnóstico de enfermedad reumatológica que reciba tratamiento con Anti TNF.
- Paciente con PPD basal negativo.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes  $\leq$  18 años
- Pacientes que no cuenten con diagnóstico reumatológico.
- Pacientes que no reciban tratamiento con Anti TNF.
- Infección documentada por Mycobacterium Tuberculosis (latente y/o activa).

### Criterios de eliminación:

- Expediente clínico incompleto.

## **Variables de estudio:**

### Independiente:

- Uso de terapia biológica Anti- FNT
- Edad
- Genero
- Comorbilidades: Diabetes Mellitus, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), desnutrición.
- Fármacos asociados: Prednisona, FARMES: Metotrexate, Leflunomide, Sulfasalazina, hidroxicloroquina, azatioprina.

Dependiente:

- Desarrollo de infección por Mycobacterium Tuberculosis

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

A partir de la base de datos, se seleccionó una muestra con los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Esta muestra está conformada por todos los pacientes que usan Anti-TNF por enfermedad reumatológica, una vez que se obtuvo la muestra seleccionada, se procedió a extraer los datos solicitados en la hoja de recolección de datos, que consistió en revisar el PPD basal y el PPD de control durante su seguimiento en la consulta externa, así como la revisión de baciloscopias y cultivo de expectoración en aquellos pacientes que presentaron manifestaciones clínicas durante la terapia biológica.

## **ANALISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se almacenaron en una base de datos para su análisis, se utilizó estadística descriptiva para las variables cualitativas; en el caso de las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal, se calculó la media,  $\pm$  desviación estándar (DE). Para la comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba no paramétrica de Chi-cuadrada.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el software para Windows (IBM-SPSS VERSIÓN 23.0.0).

**OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:**

<b>VARIABLES INDEPENDIENTES:</b>				
<u>VARIABLE</u>	<u>DEFINICIÓN</u> <u>CONCEPTUAL</u>	<u>DEFINICIÓN</u> <u>OPERACIONAL</u>	<u>TIPO DE</u> <u>VARIABLE</u> <u>Y NIVEL</u> <u>DE</u> <u>MEDICIÓN</u>	<u>UNIDADES DE</u> <u>MEDICION O</u> <u>CATEGORIAS</u>
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se comprobara la edad del paciente mediante la presentación de una credencial oficial	Cuantitativa discreta	Años
Genero	Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina.	Se clasificará de acuerdo a las características fenotípicas del sujeto	Cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino

Anti-TNF	Sustancia que actúa como inhibidora del Factor de necrosis tumoral (TNF).	Infliximab, anticuerpo anti FNT monoclonal quimérico, que consta de una porción variable de origen murino, y un constante de origen humano.  Etarnecept, proteína dimérica de fusión, de 75kdaltons, constituida por la porción p75 del FNT.  Adalimumab, anticuerpo monoclonal humano recombinante consiste en 1330 aminoácidos de 148kdaltons.	Cualitativa	Tipo de Terapia biológica empleada.
Diabetes Mellitus	Es un grupo de enfermedades metabólicas	Diabetes Mellitus tipo 1: destrucción	Cualitativa	Presente/Ausente

	<p>caracterizadas por hiperglucemia. Ésta puede ser consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas.</p>	<p>de las células beta que genera un déficit absoluto de insulina.</p> <p>Diabetes Mellitus tipo 2: proceso de resistencia a la insulina que va generando un déficit progresivo de su secreción.</p>		
Desnutrición	<p>Es un trastorno inicial único, con todo el variado cortejo sintomático de sus distintos grados, que señala toda pérdida anormal de peso del organismo, desde la más ligera hasta la más grave.</p>	<p><u>Primer grado:</u> Toda pérdida de peso que no pase del 25% del peso que el paciente debería tener para su edad.</p> <p><u>Desnutrición de segundo grado:</u> Pérdida de peso fluctúa entre el 25 y el 40%.</p> <p><u>Desnutrición de tercer grado:</u> Pérdida de peso del organismo más del 40%.</p>	Cualitativa ordinal	<p>Grados:</p> <p>Primer grado</p> <p>Segundo grado</p> <p>Tercer grado</p>

<p>Infección por Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</p>	<p>Infección caracterizada por la inmunosupresión y la activación inmune, secundaria a la afección de Linfocitos T CD4+.</p>	<p>Presencia de inmunosupresión asociada a la afección de células CD4+, principalmente Linfocitos T CD4.</p>	<p>Cualitativa discreta</p>	<p>Presente/ausente</p>
<p>Antiinflamatorios Esteroides</p>	<p>Son hormonas producidas por la corteza adrenal o semisintéticos.</p>	<p>Prednisona: es un corticoesteroide que ejerce su acción en el organismo después de ser metabolizado a prednisolona que es su metabolito activo</p>	<p>Cualitativa discreta</p>	<p>Ausente/Presente</p>
<p>Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.</p>	<p>Son fármacos que actúan haciendo más lento o quizás hasta deteniendo la evolución de la enfermedad</p>	<p><b><u>Metotrexate:</u></b> Es un análogo estructural del ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa, actuando como</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ausente/Presente</p>

		<p>antimetabolito sobre la proliferación celular. Posee propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias.</p> <p><b><u>Sulfasalazina:</u></b></p> <p>Aminosalicilato clásico formado por sulfapiridina, que actúa en la inhibición de la vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción del leucotrieno B4.</p> <p><b><u>Azatioprina:</u></b></p> <p>Inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina.</p> <p>Inhibe la síntesis de</p>		
--	--	--	--	--

		<p>ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B.</p> <p><b><u>Leflunomide:</u></b> Es un agente inmunomodulador isoxazólico que inhibe la dihidrooroato deshidrogenasa, e inhibe de forma reversible la proliferación de los linfocitos autoinmunes y activados.</p> <p><b><u>Hidroxiclороquina:</u></b> Antirreumático de acción lenta, que inhibe la locomoción de los neutrófilos y la quimiotaxis de los eosinófilos. Impide las reacciones antígeno-</p>		
--	--	---	--	--

		anticuerpo dependientes del complemento.		
<b>Variable dependiente</b>				
Tuberculosis	Enfermedad infecciosa causada por bacilos del género <i>Mycobacterium</i> , incluidos en el denominado complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ( <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> y <i>M. africanum</i> ) y por otras especies de micobacterias oportunistas potencialmente patógenas para el hombre.	Infección latente: Es la presencia de respuesta inmunológica al bacilo, sin tener la enfermedad (presencia de signos y síntomas y/o hallazgos radiológicos).  Infección activa: Es la presencia de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que sugieren enfermedad activa por <i>M. Tuberculosis</i> .	Cualitativa discreta	Presente/Ausente

## IX. ASPECTOS ÉTICOS

Con base a la Ley General de Salud, capítulo II, artículos 32 y 33, el presente protocolo de investigación cumple con los requisitos señalados en términos de legislación. La información presente en este proyecto de investigación se recaba de manera confidencial, previa autorización de directivos, consentimiento informado y con fines académicos.

Se realiza de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki, no se realizan pruebas invasivas que pongan en riesgo la salud del paciente.

**Riesgo de la investigación:** Esta investigación por ser de tipo observacional y debido a que se realizara la revisión de expedientes, no implica ningún riesgo para el paciente, se considera sin riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

**Contribuciones y Potenciales Beneficios:** Los sujetos incluidos, no reciben ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. La información obtenida se utilizará con fines epidemiológicos, que permitan posteriormente crear políticas de vigilancia en pacientes que usan terapia Anti-TNF con el fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada a infección por Tuberculosis.

**Confidencialidad:** Se otorga la seguridad al participante de que no se identifican sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

Al momento de la invitación se le explica, a cada participante, mediante un oficio firmado por el investigador responsable del proyecto y las autoridades institucionales de cada centro participante, el carácter voluntario de su participación, y el carácter estrictamente confidencial que tiene la información obtenida. Este carácter de confidencialidad se asegura con la utilización de un lector

de tipo óptico para la captura de las respuestas obtenidas en el cuestionario, y para la lectura de un número de identificación existente en la parte interior de éste; toda la información, se maneja con medidas básicas de seguridad, con acceso permitido únicamente a los investigadores responsables del estudio.

**Consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado se solicita a cada uno de los participantes al momento de ingresar a la Cohorte de los Trabajadores de la Salud, en ésta se especifica puntualmente, que la información recabada y las muestras otorgadas por los participantes podrán ser empleados para otros proyectos de investigación. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

## **X. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **RECURSOS:**

- Recurso humano:
  - Una enfermera encargada de la aplicación e interpretación de la prueba de PPD en pacientes en los cuáles se iniciaría la terapia biológica Anti-TNF.
  - Médicos adscritos del servicio de Reumatología quienes solicitaron el PPD durante el seguimiento de estos pacientes.
  - Médico residente tesista encargado de la recolección de datos, análisis de resultados.
  - Tutor de tesis, medico Infectologo responsable del diseño de estudio y análisis de resultados.
- Recursos materiales:
  - Se utilizaron expedientes clínicos del Hospital de Especialidades CMN SXXI.
  - Equipo de cómputo y software (2016) para la captura de datos, codificación a la base de datos y el análisis de los resultados.
  - Hojas, lápices y bolígrafos; proporcionados por el alumno del posgrado.
  - Impresora
- Recursos económicos:
  - Con los que cuenta la unidad hospitalaria.

### **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:**

No aplica.

**FINANCIAMIENTO:** Esta investigación no necesita financiamiento por ningún laboratorio, ya que solo se describe la prevalencia de infección de Tuberculosis, se determina PPD, que es un estudio con el cual se cuenta en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI, y se realiza la revisión de expedientes clínicos, no se requiere estudios extras.

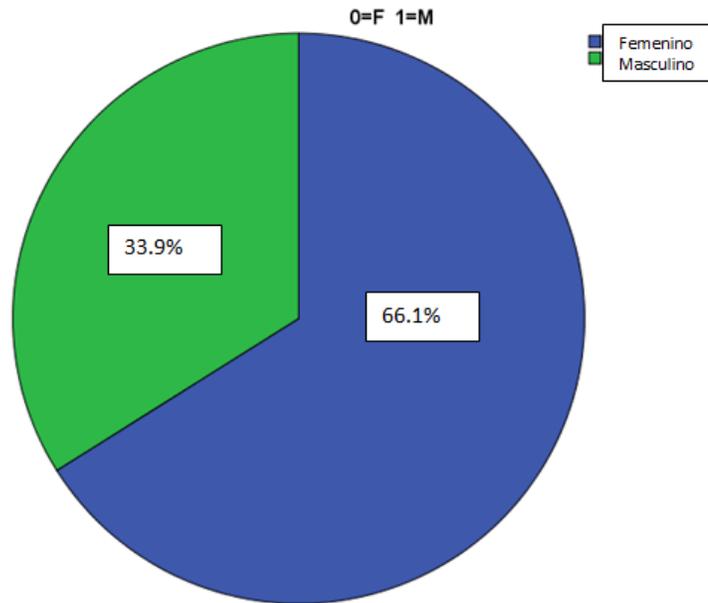
**FACTIBILIDAD:** Es factible realizar esta investigación, ya que en este hospital se cuenta con el recurso humano y material, así como se cuenta con un gran número de pacientes del servicio de Reumatología que utilizan terapia Anti-TNF por indicación correcta.

## XI. RESULTADOS

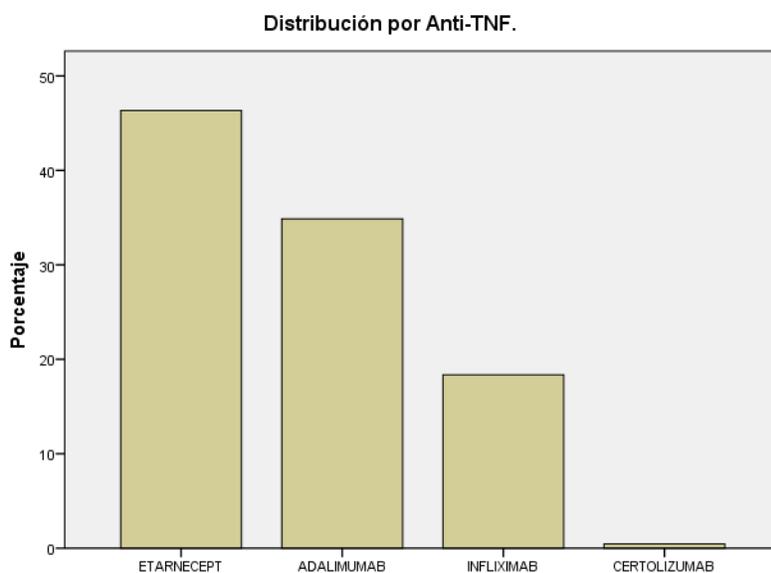
Se capturaron un total de 218 pacientes del servicio de Reumatología con diagnóstico de enfermedad autoinmune, con una media de edad de 50.64, desviación estándar de  $\pm 13.27$ , en la tabla 1 se describe el número de total de la muestra.

Tabla 1. Número de casos						
	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Número de casos	218	100.0%	0	0.0%	218	100.0%

En la tabla No. 2, se muestra la distribución de la población por género, el 66.1% corresponde al género femenino y el 33.9% al género masculino.



En el siguiente gráfico se muestra la distribución del uso de Anti-TNF en la población, observando el uso de Etarnecept en el 46.3% al, 34.9% Adalimumab, Infliximab 18.3%, certolizumab el 0.5%.



Se puede observar en la tabla 4, que de un total de 218 pacientes, sólo 14 pacientes presentaron infección por Mycobacterium Tuberculosis durante el tratamiento con Anti-TNF, de esos 14 pacientes, 13 (6%) corresponden a Tuberculosis latente y 1 (0.5%) a Tuberculosis activa.

<b>Tabla 4. Prevalencia de Infección por Mycobacterium Tuberculosis</b>		
Infección Tb	Frecuencia	Porcentaje acumulado
No	204	93.6
TB Latente	13	6.0
TB Activa	1	.5
Total	218	100.0

En la tabla 5, se muestra, que de los 14 pacientes diagnosticados con Infección por Tuberculosis durante el tratamiento con Anti-TNF, 9 son mujeres y 5 son hombres, no encontrándose asociación significativa.

Género	Infección por Tuberculosis			Total
	No Tb	Tb latente	Tb activa	
Femenino	135	8	1	144
Masculino	69	5	0	74
Total	204	13	1	218

En la tabla 6 se muestra la distribución de pacientes con Infección por M. Tuberculosis por Tipo de Anti-TNF, se observa que en el grupo de Adalimumab 6 pacientes desarrollaron la infección, 4 en el grupo de Etanercept y 4 con infliximab, de acuerdo al cálculo de Chi cuadrada de .617, no se encontró una asociación significativa entre el tipo de Anti-TNF y el riesgo de infección por Tuberculosis, considerando similar el riesgo entre los diferentes Anti-TNF.

Infección por Tb	Anti-TNF				Total
	Etanercept	Adalimumab	Infliximab	Certolizumab	
No	97	70	36	1	204
Tb Latente	3	6	4	0	13
Tb Activa	1	0	0	0	1
Total	101	76	40	1	218

En la tabla 7 se muestra la distribución de infección por Tuberculosis y enfermedad reumatológica, se observó que de los 14 pacientes que desarrollaron la infección, 6 tienen diagnóstico de Artritis reumatoide, 6 Espondilitis anquilosante y 2 con Artritis psoriásica, no encontrándose asociación significativa entre el tipo de enfermedad reumatológica y el incremento del riesgo de Tuberculosis asociado al uso de Anti-TNF.

**Tabla 7. Infección por M. Tuberculosis y enfermedad reumatológica.**

Infección por Tb	Comorbilidades				Total
	Artritis reumatoide	Espondilitis Anquilosante	Artritis psoriásica	Otro	
	No	134	51	18	
Tb latente	6	5	2	0	13
Tb activa	0	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>57</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>218</b>

En la tabla 8 se muestra la distribución de Infección por M. Tuberculosis con uso concomitante de Anti-TNF y esteroide, del total de los 14 pacientes con infección por Tuberculosis sólo 6 se encontraban con tratamiento esteroideo concomitante al uso de Anti-TNF.

**Tabla 8. Infección por Tuberculosis en asociación con uso de Anti-TNF y esteroide.**

Infección por Tb	Uso de esteroide		Total
	NO	SI	
No	172	32	204
Tb latente	8	5	13
Tb Activa	0	1	1
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>38</b>	<b>218</b>

En la tabla 9 se muestra la distribución de Infección por M. Tuberculosis con uso concomitante de Anti-TNF y FARME, del total de los 14 pacientes con infección por Tuberculosis, 9 se encontraban con algún FARME de manera concomitante al uso de Anti-TNF, sin embargo no se considera significativa la asociación (Chi Cuadrada de 0.733).

**Tabla 9. Infección por Tuberculosis en asociación con uso de Anti-TNF y FARME**

Infección por Tb		Uso de FARME		Total
		NO	SI	
	No	70	134	204
	Tb latente	5	8	13
	Tb activa	0	1	1
Total		75	143	218

En la tabla 10, se muestran la asociación entre comorbilidades que incrementan el riesgo de infección por Tuberculosis, no observando asociación, ya que de lo únicos 2 pacientes que tenían otra comorbilidad (DM2), ninguno desarrollo la infección.

**Tabla 10. Infección por Tuberculosis por Anti-TNF y comorbilidades.**

Infección por Tb		Comorbilidades		Total
		No	DM2	
	No	199	5	204
	Tb latente	13	0	13
	Tb activa	1	0	1
Total		213	5	218

## XII. DISCUSIÓN

En este estudio donde se describe la prevalencia de infección por M. Tuberculosis en asociación con Anti-TNF en pacientes con enfermedades reumatológicas, donde se estudió un total de 218 pacientes, el 66.1% corresponde al género femenino y 33.9% al género masculino, con una media de edad de 50.64, desviación estándar de  $\pm 13.27$ . En la distribución por Anti-TNF el 46.3% utilizó Etarnecept, el 34.9% Adalimumab, el 18.3% Infliximab, el 0.5% certolizumab.

De un total de 218 pacientes, sólo 14 (6.5%) pacientes presentaron infección por Mycobacterium Tuberculosis, correspondiente 13 pacientes (6%) a Tuberculosis latente y 1 paciente (0.5%) con Tuberculosis activa (Cutánea) diagnosticado por biopsia de piel, de ese total de pacientes, 9 corresponden al género femenino y 5 al género masculino. en comparación con un estudio de Bochino et. Al "Performance of two comercial blood IFN gamma reléase assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti TNF alpha treatment" donde se encontró con tuberculosis latente a 12% de la muestra estudiada.

En la distribución de infección por Tuberculosis y tipo de Anti-TNF se encontró mayor asociación con el Adalimumab, que contrasta con estudio realizado en España en el periodo de 2000 al 2001 donde se describió un mayor número de casos de infección por M. Tuberculosis en asociación con el Infliximab en un 22%, 16% Adalimumab y el 31% recibieron ambos Anti-TNF. En otro estudio realizado durante el período de 1987-2001, se encontraron 15 pacientes con infección por Tuberculosis, y 11 de ellos con uso de Infliximab, 6 con etarnecept y 1 con Adalimumab, sin embargo en este estudio, de acuerdo a la Chi cuadrada calculada de 0.617, se considerada no considera significativa.

Del total de pacientes, 140 tienen diagnóstico de Artritis reumatoide, 57 Espondilitis anquilosante, 18 Artritis psoriásica, y 1 con Enfermedad de Still, con mayor prevalencia en pacientes con Artritis reumatoide y Espondilitis anquilosante, de los cuales 6 pacientes tienen Artritis reumatoide con Tb latente y 6 pacientes con Espondilitis anquilosante (1 con Tb activa) y 2 pacientes con Artritis psoriásica, no encontrando una asociación significativa entre enfermedad reumatológica y riesgo de infección por Tuberculosis. En la revisión de la literatura no está claro si la Artritis reumatoide

(AR) conjuntamente con tratamientos comunes es, en sí misma, un factor de riesgo, considerando que la incidencia de Tuberculosis en la Artritis reumatoide (AR) es diferente de la de los individuos sanos.

Se buscó como objetivo secundario la asociación de infección por Tuberculosis por uso de Anti-TNF con el usos concomitante de esteroide y FARME, no encontrándose ninguna asociación, calculando una Chi cuadrada de 0.010 para esteroide, y .733 para FARME, comparado con un estudio realizado en el periodo de 1987 a 2001, se encontró un total de diez pacientes con Tuberculosis que estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato (MTX) y 8 con corticoesteroides.

En la distribución de comorbilidades como factor de riesgo en asociación con Anti-TNF, no se encontró asociación con Chi cuadrada de (.839).

### XIII. CONCLUSIÓN

La prevalencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (latente y/o activa) fue del 6.5%, 6% (n=13) a Tuberculosis latente y 0.5% (n=1) a Tuberculosis activa (cutánea).

Se describe mayor prevalencia en asociación con el uso de Adalimumab (n=6), no encontrándose asociación significativa.

No se encontró asociación significativa entre la presencia de infección por Tuberculosis por uso de Anti-TNF, en asociación con el uso de esteroide y/o FARME, ni se encontró mayor riesgo en asociación con comorbilidades (DM2, VIH, o desnutrición), ya que sólo 2 pacientes tenían DM2 y ninguno de ellos presentó Tuberculosis.

Es necesario realizar un screening inicial para Tuberculosis, para disminuir el número de casos de infección en asociación con Anti-TNF, y seguimiento anual para diagnóstico oportuno de infección por Tuberculosis en caso de reactivación secundario al uso de Anti-TNF.

#### **XIV. BIBLIOGRAFIA**

1. Ling P, et al. Tumor Necrosis Factor and Tuberculosis. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2007; 12 (1); 22-25.
2. Harris J, Keane J. How blockers of tumor necrosis factors interfere with the immunity of tuberculosis. *Clinical Expert Immunology* 2010; 161(1): 1-9.
3. Anca D, Stefan K. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Seminars in Immunology* 2014; 26 (3): 203-209.
4. Murdaca G, et al. Infection risk associated with anti- TNF-a agents: a review. *Expert Opin. Drug Saf* 2015; 14 (4): 1-12.
5. Miller E, Ernst J. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *The Journal of Clinical Investigation* 2009; 119 (5): 1079-1082.
6. Cantini F, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14(6): 503-509.
7. Duarte R, et al. Position paper on tuberculosis screening in patient with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port* 2012; 37 (1): 253-259.
8. Hernandez C, et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 59 (3): 363-380.
9. Hernández R, Barrios J. Tuberculosis latente. *Revista de la facultad de Medicina de la UNAM* 2013; 56(6): 59-62.
10. Medina F. Biologic therapy and infections. *Reumatol clin* 2006; 23 (6): 302-312pp.
11. Santin M, et al. Guidelines for the use of interferon- release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34(5): 303-313.
12. Nigil H, Inman R. Infectious complications of biological therapy. *Current opinion in Rheumatology* 2009; 21(4): 397-403.

13. Kyung W, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. *Respiratory medicine* 2013; 107(11): 1797-1802.
14. Solovan C, et al. Tuberculosis infection versus anti-tumor necrosis factor therapy: screening challenges in psoriatic patients. *Journal of Drug Assessment* 2012; 1(1): 65–67.
15. Xie X, et al. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- $\alpha$  biological therapy: from bench to bedside. *Journal of microbiology, immunology and infection* 2014; 47 (4): 268-274.
16. Hye E, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Scientific reports* 2017; 7(1): 1-7.
17. Frías J. Infecciones asociadas al uso de inhibidores de alfa-TNF (anti  $\alpha$ -TNF). *Rev Sanid Milit Mex* 2010; 64(1): 37-40.
18. Solovic I, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36 (5): 1185–1206.
19. Morsch A, et al. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases under treatment with anti-tumor necrosis factor drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(2): 1446-1447.
20. Seung M, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015; 18(3):323-330.
21. Handa R, et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017; 20 (1): 1313–1325.
22. Lahiri M, Dixon W. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2015; 29(2): 290-305.
23. Rabie S, et al. Tuberculosis chemoprophylaxis in rheumatoid arthritic patients receiving tumor necrosis factor inhibitors or conventional therapy. *The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014; 64(1): 109-113.

24. Hernández E, et al. Tuberculosis in Mexico and the USA, Comparison of Trends Over Time 1990–2010. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2015; 78(3): 246-252.
25. Pasternak J. Tumor necrosis factor antagonist: structure, function and tuberculosis risk. *Einstein* 2009; 7(1):114-116.
26. Tubach F, et al. Risk of Tuberculosis Is Higher With Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60 (7): 1884-1894.
27. Keane J. TNF blocking agents and tuberculosis: the new drugs illuminate an old theme. *Rheumatology* 2005; 44(6): 714-720.
28. Borekci S, et al. Factors Affecting the Tuberculosis Risk in Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Treatment. *Respiration* 2015; 90(3): 191-198.
29. Wolfe F, et al. Tuberculosis Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(2):372–379.
30. Crawford M, Curtis J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Infection Complications. *Curr Rheumatol Rep.* 2008; 10(5): 383–389.

XV. ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Prevalencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con terapia anti-factor de necrosis tumoral.

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

Número de registro: R-2018-3601-049

Justificación y objetivo del estudio: Lo invitamos a participar en un estudio de Investigación llamado "Prevalencia de infección por *Mycobacterium Tuberculosis* en pacientes que tienen uso de Terapia biológica Anti- Factor de Necrosis tumoral (TNF)", se llevará a cabo con pacientes que se encuentran en seguimiento en el Hospital Especialidades Siglo XXI, con el objetivo de describir la prevalencia de pacientes que desarrollan Tuberculosis durante su tratamiento con Terapia biológica. Se realiza principalmente con fines epidemiológicos, y se busca que con la información obtenida se puedan realizar estrategias de detección temprana y tratamiento oportuno en caso de desarrollar Tuberculosis durante su seguimiento.

Procedimientos: Su participación consiste en dar autorización para revisar su expediente, del expediente clínico se obtendrán los siguientes datos: nombre, edad, número de afiliación, diagnóstico, comorbilidades, uso de Anti-TNF, resultado del PPD, no se realiza ninguna prueba invasiva.

Posibles riesgos y molestias: Su participación en este estudio no le confiere ningún riesgo para su salud, ya que no se realizará ninguna intervención en el manejo, no incluye ninguna maniobra ni procedimiento invasivo, no retrasará el tiempo de espera de la consulta programada, ya que los datos a utilizar se encuentran registrados en su expediente clínico, por lo cual no genera ninguna molestia de carácter físico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Su participación en este estudio ayudará a identificar a los pacientes que han cursado con tuberculosis latente y/o activa, y así con la información poder tener un mejor control epidemiológico y crear

	políticas de vigilancia para un monitoreo estrecho en este grupo de pacientes.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al finalizar el estudio se establece el compromiso de proporcionar la información actualizada sobre tratamientos alternativos actuales o que surjan durante la investigación, que puedan ocasionarle mayor beneficio en su patología.
Participación o retiro:	Durante la realización del protocolo se responderán y aclararán sus dudas. Usted se podrá retirar del estudio en cuanto lo solicite, sin afectar su atención médica en la Unidad.
Privacidad y confidencialidad:	La información obtenida a través de su expediente será con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información, se tiene como compromiso no identificar su nombre en presentaciones o publicaciones que se puedan derivar de este estudio.
En caso de colección de material biológico (No aplica):	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Durante este estudio continuará con Terapia biológica sin cambios.
Beneficios al término del estudio:	Su participación en este estudio le confiere como beneficio; Complementación diagnóstica y recibir tratamiento en caso de datos de infección por Tuberculosis.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Suria Loza Jalil médico adscrito al servicio de Infectología Hospital Especialidades CMN SXXI. Teléfono 5518568200.
Colaboradores:	Dra. Erika Casanova Bracamonte médico residente del tercer año de Medicina Interna Hospital Especialidades CMN SXXI. Matricula 98388290. Teléfono: 5564486088.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	

Nombre y firma del sujeto

Dra. Erika Casanova Bracamonte 98388290

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_

Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_

Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**

