

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS CON
TERAPIA BIOLÓGICA. HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA, MARZO 2016.

TESIS DE GRADO

LISBETH KARINA DIAZ IZQUIERDO

CARNET 13001-09

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2017
CAMPUS CENTRAL

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS CON
TERAPIA BIOLÓGICA. HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA, MARZO 2016.

TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

POR
LISBETH KARINA DIAZ IZQUIERDO

PREVIO A CONFERÍRSELE
EL TÍTULO DE MÉDICA Y CIRUJANA EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADA

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2017
CAMPUS CENTRAL

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR

RECTOR: P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.

VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO

VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS

SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DECANO: DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ

SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN

DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

LIC. NANCY VIRGINIA SANDOVAL PAIZ

TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN

MGTR. EDGAR ENRIQUE CHAVEZ BARILLAS

LIC. JOHANNA DEL ROSARIO MELENDEZ MOLLINEDO

LIC. SAMUEL ALEJANDRO JOVEL BANEGAS



**VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS
ASESOR DE INVESTIGACION**

Guatemala, 14 de marzo de 2016

Comité de Tesis
Departamento de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: ***Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes reumatológicos con terapia biológica. Hospital Roosevelt, Guatemala marzo 2016***, del estudiante ***Lisbeth Karina Díaz Izquierdo*** con ***carné N° 1300109***, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,



Dra. Nancy Virginia Sandoval Paiz
Medicina Interna - Infectología
Col. 12,340

Nancy Virginia Sandoval Paiz
Asesor de Investigación
(Firma y Sello Profesional)

Cc/

- Archivo
- Gestor Académico de FCS



Universidad
Rafael Landívar
Tradición Jesuita en Guatemala

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
No. 09672-2017

Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado de la estudiante LISBETH KARINA DIAZ IZQUIERDO, Carnet 13001-09 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09307-2017 de fecha 19 de abril de 2017, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS CON TERAPIA BIOLÓGICA. HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA, MARZO 2016.

Previo a conferírsele el título de MÉDICA Y CIRUJANA en el grado académico de LICENCIADA.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 25 días del mes de abril del año 2017.

LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA
CIENCIAS DE LA SALUD
Universidad Rafael Landívar

DEDICATORIA:

A Dios por permitirme realizar un sueño, por darme sabiduría e inteligencia.

A mis padres por su ayuda incondicional, su apoyo, amor y sacrificio para que pudiera culminar una de las etapas más importantes de mi vida, sobre todo por apoyarme y aconsejarme en cada paso y por no dejar que me rindiera nunca.

A toda mi familia que de una manera u otra siempre me apoyaron y estuvieron presentes en mi formación académica.

AGRADECIMIENTO:

Universidad Rafael Landívar, en especial al departamento de ciencias de la Salud, por brindarme las herramientas necesarias para mi formación médica, y así poder ayudar al prójimo de la mejor manera.

Dra. Nancy Virginia Sandoval, por su apoyo a lo largo de la realización de esta tesis, por su asesoramiento y dedicación para fortalecer mi formación académica.

Clínica de Enfermedades Infecciosas, en especial al Dr. Carlos Rodolfo Mejía, Lic. Sabrina Navas, Lic. Cristina Quintana, Lic. André Choco. Por su apoyo en gestión de pruebas, realización de las mismas, así como su apoyo a lo largo de todo el proceso de la investigación tanto científica como experimental.

Departamento de Radiología del Hospital Roosevelt, en especial a la Dra. María Fonseca López, así como a los médicos radiólogos y técnicos en radiología que apoyaron en la toma e interpretación de las placas de rayos X.

Unidad de Reumatología Hospital Roosevelt, en especial al Dr. Mynor Herrera, Dr. Alejandro Jovel por brindarme su apoyo y permitirme realizar la investigación en dicha unidad

En especial a los pacientes de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, que participaron en la realización de la investigación sin ellos este trabajo no hubiese sido posible realizar.

RESUMEN

Antecedentes: La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial. En el 90% de las personas el sistema inmune inhibe la multiplicación del *Mycobacterium tuberculosis*. El 40% de los bacilos no mueren, sino que permanecen en un estado latente, generando así la Infección Tuberculosis Latente (ITL). Los pacientes con enfermedad reumatológica pueden desarrollar tuberculosis tras la incorporación de la terapia biológica esto debido al déficit del complemento, alteración del sistema fagocítico, déficit en la actividad de las células T, con disminución de células T citotóxicas y células T supresoras. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de infección tuberculosa latente en pacientes con terapia biológica en reumatología **Diseño:** Descriptivo, transversal, prospectivo. **Metodología:** Se identificó ITL con el test de QuantiFERON y como método de apoyo radiografía de tórax. **Resultados:** Se evaluaron a 32 pacientes, de los cuales 28 (88%) fueron de sexo femenino y 4 (12%) de sexo masculino. De estos 27 (84%) están actualmente con terapia biológica de los cuales a 2 (7%) se les diagnosticó ITL y 5 (16%) tuvieron terapia biológica y de ellos 2 (40%) tienen ITL. Teniendo una prevalencia de 12% (IC 3.5-29.0) **Conclusión:** La prevalencia en marzo a junio del 2015 de infección tuberculosa latente en los pacientes reumatológicos que recibieron terapia biológica es del 12%, con QuantiFERON y la mayoría de pacientes pertenecen al sexo femenino.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE	3
2.1.1. Etiología	4
2.1.2. Epidemiología	5
2.1.3. COMBE.....	6
2.1.4. Patogénesis de la infección por micobacterias.....	6
2.1.5. Desarrollo de la inmunidad celular.	7
2.2. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.	10
2.3. CUADRO CLÍNICO.	11
2.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	12
2.4.1. Prueba del Derivado Proteico Purificado (PPD).....	12
2.4.1.1. Mecanismo inmunológico	12
2.4.1.2. Dosificación y técnica de administración.....	12
2.4.1.3. Valoración de la reacción cutánea	14
2.4.1.4. Efecto booster	14
2.4.2. Interferon Gamma Realease Assays (IGRA)	15
2.4.2.1. Respuesta inmune al interferón gamma realease assays (IGRA).....	15
2.4.2.2 Eficacia/efectividad:	16
2.4.2.3. Principios del ensayo inmunitario	16
2.4.3. Rayos X de Tórax	18
2.5. TRATAMIENTO.....	18
2.6. TERAPIA BIOLÓGICA.....	21
2.6.1. Mecanismo de Acción.....	22
2.6.2. Efectos Adversos.....	22
2.7. FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y RIESGO DE TUBERCULOSIS.....	24
3. OBJETIVOS.....	27
4. METODOLOGÍA.	27
5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	28
6. INSTRUMENTOS	29
7. PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	29

8. PROCEDIMIENTO.....	30
9. RESULTADOS.....	32
10. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	35
11. CONCLUSIONES.....	39
12. RECOMENDACIONES	39
13. BIBLIOGRAFÍA.....	40
14. ANEXO.....	46
Anexo 1.....	46
Anexo 2.....	46
Anexo 3.....	47
Anexo 4.....	49

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, se ha estimado que anualmente en todo el mundo 9 millones de personas contraen tuberculosis y 2 millones mueren debido a ésta. (7)

Durante la exposición al *Mycobacterium tuberculosis* en un 90% de las personas el sistema inmune tiende a inhibir la multiplicación del bacilo, sin embargo, en el 10% restante tiende a causar la enfermedad. Durante la exposición el 40% de los bacilos no son muertos, permaneciendo en una condición que no les permite replicarse, generándose así la Infección Tuberculosis Latente (ITL), por lo que los bacilos inactivos pueden recuperar su capacidad de replicación y causar una tuberculosis activa, si la respuesta inmune está alterada. (7)

Los pacientes con enfermedad reumática inflamatoria crónica tienen un elevado riesgo de desarrollar tuberculosis, la cual se ha incrementado tras la incorporación de la terapia biológica. En la mayoría de los casos la enfermedad se produce como consecuencia de la reactivación de una infección latente, de ahí que su incidencia varía considerablemente en función de la prevalencia de infección. La práctica de tamizaje sistemático tanto de infección como de enfermedad tuberculosa previo al inicio de terapia biológica ha permitido reducir la incidencia de tuberculosis en esta población. La experiencia de la cohorte española de pacientes tratados con agentes biológicos (BIOBADASER), de la Sociedad Española de Reumatología, muestra una reducción de los casos de tuberculosis desde la implementación de recomendaciones en el 2012 tales como: instaurar tratamiento para ITL en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con pacientes con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c) test de PPD o IGRA positivo; d) lesiones residuales en la radiografía de tórax. La pauta de elección para el tratamiento de la ITL establecida es isoniacida (5mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B6, durante 9 meses. (5,10)

El estudio realizado por Van y colaboradores en el 2006 reportó los efectos adversos del uso de terapia biológica en pacientes reumatológicos como principales el dolor y eritema en el sitio de la punción, lumbalgia, rinitis, cefalea, infecciones en las vías respiratorias altas, entre ellas cuadros gripales. Reportó además una tasa de infecciones graves de 5.1 por cada 100 pacientes al año, entre ellos casos de tuberculosis en pacientes que reciben terapia combinada con metotrexate y adalimumab, con una tasa de 1.3/100 pacientes al año; sin embargo, evidenció que cuando el escrutinio previo al inicio del tratamiento con terapia biológica es riguroso, la tasa disminuye a 0.3 por cada 100 pacientes al año. (8)

La reactivación de la Infección Tuberculosa Latente en pacientes reumatológicos se debe en gran parte a la pérdida de la estructura y función del granuloma, elemento clave en la

contención inmunológica de los microorganismos latentes en el huésped. Por lo que es importante en la detección de la ITL, incluir una anamnesis dirigida, exploración física completa, prueba de Mantoux, estudio de efecto booster, radiografía de tórax, detección cuantificada del grado de liberación de interferón gamma [IFN- γ] ante antígenos específicos del *Mycobacterium sp.*, para prevenir así la reactivación de la misma. (9)

La importancia del estudio de la ITL en estos pacientes radica en el riesgo de reactivar la infección, debido a la supresión del sistema inmunológico; también se ha visto que la falta de conocimiento del metabolismo del bacilo en estado latente, su relación con la inmunidad del hospedero, el uso de terapia biológica, y la identificación de antígenos como marcadores diagnósticos de infección subclínica latente, genera la falta de programas de diagnóstico y preventivos de tuberculosis en pacientes reumatológicos.

Lo anterior evidencia la relevancia de este estudio, el cual ayudara a determinar la prevalencia de la infección tuberculosa latente en pacientes reumatológicos bajo terapia biológica del Hospital Roosevelt en el año 2016, con el objetivo de sentar bases enfocadas a dirigir estrategias y medidas de profilaxis para los pacientes con terapia biológica e infección tuberculosa latente y así prevenir su desarrollo en el futuro.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

La infección tuberculosa latente, (ITL) se caracteriza por la presencia de bacilos del *Mycobacterium tuberculosis* vivos en tejidos del huésped, con ausencia de signos y síntomas clínicos. La micobacteria puede adaptar su metabolismo para mantenerse viva con baja o nula replicación, dificultando su eliminación de los tejidos por los fármacos antituberculosos y permaneciendo inadvertida al reconocimiento y eliminación por el sistema inmunológico. (1)

La tuberculosis latente no siempre produce sintomatología, ni es transmisible debido a la respuesta inmune que contiene el crecimiento de la micobacteria, donde esta no es eliminada por los macrófagos alveolares por lo que permanece con baja o nula actividad en el organismo; la presencia del ADN de la micobacteria en el tejido pulmonar (donde histológicamente es localizado en las células epiteliales del pulmón los neumocitos tipo II, células endoteliales y fibroblastos), deja en evidencia la infección por *M. tuberculosis* en células no fagocíticas y demuestra el proceso de evasión inmunológica del mismo. (1)

La tuberculosis tiende a tener dos focos de infección: uno primario y uno secundario o reactivación de la tuberculosis latente; el foco primario cura por encapsulamiento, con posible caseificación y calcificación central y cuando el foco es pequeño, mediante resorción o caseificación progresiva, cuando no se forma un borde periférico. El complejo primario subsiguiente cura casi siempre dejando una cicatriz fibrosa. Si se rompe la barrera de los nódulos linfáticos, puede producirse una generalización precoz, como tuberculosis miliar. La tuberculosis secundaria, es producida cuando el microorganismo en estado de latencia se reactiva debido a que el sistema inmunológico del hospedero se reduce, o bien por reinfección exógena o endógena, por exacerbación, con reactivación de los focos primarios inactivos, partiendo con frecuencia de focos de Simon. El despliegue total pasa por un crecimiento perifocal por contacto con, posible caseificación y difusión linfohematógena e intracanicular, afectando en forma más o menos limitada a todo un órgano. (11)

Tabla 1. Comparación entre la enfermedad progresiva y la infección latente.

	Enfermedad progresiva	Latente
Prevalencia mundial	206x10 ⁵ de nuevos casos/año	2000 millones de personas
Evolución de la enfermedad	2-4 semanas después de la exposición a <i>M. tuberculosis</i>	Una vez resuelta la primoinfección
Diagnóstico	Baciloscopia, radiografía de tórax, identificación del bacilo en cultivo	Radiografía de tórax, PPD, ELISpot, QuantiFERON-TB
Cuadro clínico	Tos crónica, expectoración hemoptoica, baja de peso, fiebre, altamente infecciosa	Asintomática, no infecciosa
Respuesta Inmune	Disminución de la producción de INF- γ , incremento en la producción de IL-4, IL-10, TGF- β	Predominio de respuesta Th 1, alta producción de TNF- α e iNOS

Extraído de: Barrios J., Castañón M., Flores M., Hernández R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. Salud pública de México (revista en línea). 2010 (accesado 29 de abril 2014); 52(1): (9 paginas).

2.1.1. Etiología

La infección inicial causada por el bacilo de *Mycobacterium tuberculosis*, se transmite principalmente por macropartículas siendo estas de tamaño suficientemente pequeño (menos de 5 μ m), para penetrar en los alveolos, donde serán ingeridos por macrófagos alveolares, como estos están inactivados los monocitos que llegan al sitio de infección no pueden neutralizar la *M. tuberculosis* intracelular, e inicia su duplicación dentro de los macrófagos. Durante este periodo antes del desarrollo de la inmunidad específica, es cuando los microorganismos se diseminan a ganglios linfáticos y sobreviene la bacteriemia o diseminación hematogena. (12)

Varias semanas después del crecimiento no inhibido del *M. tuberculosis*, se da una reacción inmunológica que resulta por interrupción del crecimiento bacteriano este puede ser eliminado por completo en el sitio de infección inicial a lo que se llama primoinfección, sin embargo en los sitios de diseminación por vía hematogena las bacterias tienden a persistir con crecimiento lento, meses a años después, este microorganismo inicia a reproducirse con mayor rapidez y da por resultado el desarrollar tuberculosis sintomática, y tiende a localizarse en los ápices pulmonares, huesos, ganglios linfáticos, meninges y riñones. (12)

El riesgo de infección se determina por el número de fuentes de contagio que existen en la comunidad e influye en las condiciones de vida de la comunidad: social, económica y cultural (por ejemplo: hacinamiento, nutrición, infección VIH y enfermedades de base). Por lo general el paso de infección a enfermedad sucede cuando por alguna razón la inmunidad del hospedero se ve comprometida, sucede que este individuo presenta el cuadro clínico e

imagenológico y antecedentes epidemiológicos compatibles con el diagnóstico de tuberculosis entonces es considerado como caso sospechoso de la enfermedad. (30)

La susceptibilidad del huésped depende de varios mecanismos entre ellos su resistencia inmune, la edad, y entre los más vulnerables están los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 65-70 años, los varones son un poco más susceptibles que las mujeres. (31)

2.1.2. Epidemiología

La epidemia de la tuberculosis alcanzo su punto máximo a finales del siglo XVIII en Inglaterra, a principios del siglo XIX en Europa occidental y a finales del siglo XIX en Europa oriental, América del Norte y Sur. Cuando las enfermedades infecciosas de evolución corta aparecen en poblaciones sencillas, se da un aumento en la epidemiología en cuanto a la tasa de morbilidad y mortalidad, es por ello que los países pobres con alta tasa de incidencia de tuberculosis presentan casos entre la población joven con una elevada proporción de tuberculosis pulmonar primaria; los países más avanzados tienen menor incidencia de TB. Esta afecta predominantemente a las personas de mayor edad, existiendo una mayor proporción de tuberculosis post-primaria y se presentan bajas tasas de enfermedad e infección tuberculosa latente en niños. (31)

“La Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de la población mundial presenta actualmente infección tuberculosa latente. En 2005, hubo en el mundo más de 8.800.000 casos nuevos de tuberculosis, con una prevalencia de más de 14 millones de personas y casi 1,6 millones de muertes, lo que supone una letalidad del 18%. Las mayores tasas de incidencia y mortalidad se produjeron en África: 343/100.000 y 74/100.000 habitantes respectivamente. La OMS considera que a nivel mundial la tasa de incidencia de TB ha alcanzado su pico alrededor de año 2002 y a partir del mismo se ha estabilizado o ha comenzado a declinar la infección tuberculosa, pero este hecho está contrarrestado por el aumento de la población lo que hace que el número de nuevos casos aumente todavía a nivel global y en las regiones de África, Mediterráneo Oriental y Asia Sudoriental.” (31)

2.1.3. COMBE

Esta es una clasificación propuesta en 1976 por la American Lung Association, con respecto de la evaluación de aspectos epidemiológicos, inmunológicos, clínicos y de tratamiento de los grupos con mayor probabilidad de desarrollar tuberculosis. (12)

Tabla 2. Clasificación de Combe

Clase	Criterio
I	Contacto esporádico con personas con tuberculosis
II	Contacto frecuente con familia o amigos con diagnóstico de tuberculosis
III	Contacto dentro del núcleo familiar o de trabajo con personas con tuberculosis.

Extraído de: Medina R.F. Terapia biológica e infecciones. Unidad de Investigación en enfermedades autoinmunes. Centro médico nacional siglo XXI. Instituto mexicano del seguro social. México DF. 2006; (6): 302-12.

2.1.4. Patogénesis de la infección por micobacterias.

Las micobacterias contienen múltiples antígenos, tanto en la pared celular como en el citoplasma, algunos pueden ser inmunosupresores y otros pueden inducir o estimular la formación de granulomas, la activación de los macrófagos y la toxicidad hacia el huésped. (13)

“Seibert demostró cuatro distintas proteínas y dos polisacáridos. Designo a las proteínas como A, B, C, y D y a los polisacáridos como I y II.” (13)

“El potencial inmunorreactivo de estas fue demostrado mediante experimentos, estos evidenciaron que las proteínas A, B y C son capaces de producir las reacciones cutáneas positivas a la tuberculina en los humanos ya que estos péptidos se pueden comportar como áptenos y desencadenar reacciones de hipersensibilidad tardía (DHT), el polisacárido I también produce reacción cutánea tardía, mientras que el polisacárido II tiene actividad serológica. (14)

La infección tuberculosa se caracteriza por ser asintomática y sucede después del contacto del huésped con el *M. tuberculosis*, por inhalación de partículas las cuales llegan hasta los alveolos o se alojan en algún órgano diana, en el pulmón estas son ingeridas por los macrófagos alveolares y pueden permanecer por años sin iniciar un proceso infeccioso secundario o pueden desencadenar la infección rápidamente, este último dependerá exclusivamente de las condiciones del hospedero de la bacteriemia y la habilidad microbicida inherente del macrófago alveolar que lo ingiere.(15)

2.1.5. Desarrollo de la inmunidad celular.

“Poco después de la infección con *M. tuberculosis*, puede resultar una respuesta inflamatoria o exudativa en el parénquima pulmonar, caracterizada por la vasodilatación, edema, exudado fibrinoso y la presencia de leucocitos, que incluyen a los polimorfo nucleares, linfocitos y monocitos”. (16)

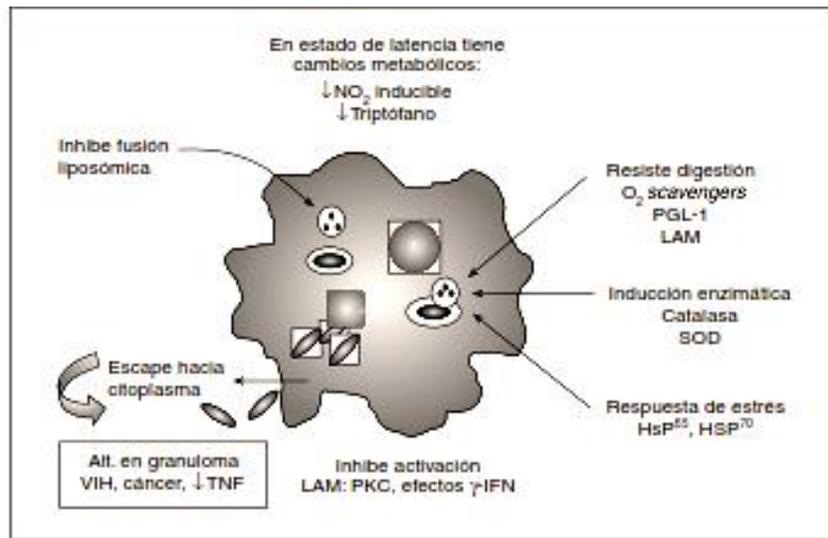
La interacción de las micobacterias con el macrófago inicia con la unión de la bacteria (o de sus componentes) a los receptores que reconocen patrones moleculares (RRPM), los cual se traducen en la entrada de la micobacteria a la célula huésped, así como también en la activación de cascadas intracelulares que conllevan a la producción de citosinas. “Las citosinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) se producen en las etapas iniciales de la infección, atraen los neutrófilos, linfocitos y macrófagos para que fagociten los bacilos extracelulares, y además generan un foco inflamatorio. Posteriormente, los linfocitos T CD4 específicos se transforman en linfocitos Th1 bajo la influencia de IL-12 secretada por los macrófagos”. Estos linfocitos tras su activación secretan otras citosinas, principalmente interferón-gamma (IFN- γ), el cual activará los macrófagos infectados, inducirá la producción de intermediarios reactivos de nitrógeno y favorecerá la eliminación de la bacteria. Sin embargo, mientras se desencadena esta respuesta inmune innata, los bacilos se van diseminando hacia los nódulos linfáticos regionales y los vasos sanguíneos (ver figura 1). (17)

“Se ha atribuido un papel importante en la resolución de la infección a las citosinas de Th1, mientras que las de células T cooperadoras tipo 2 (Th2) como la interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) no se han visto asociación con la resolución de la infección, pero si en el control del proceso inflamatorio que podría afectar al hospedero, causando hasta la muerte”. (18)

La orientación hacia una respuesta inmune tipo TH1 o TH2, parece estar relacionada, con la naturaleza del ligando bacteriano y/o por la vía del receptor de entrada a la célula fagocítica. (18)

“Investigaciones realizadas por la UNAM establece que al estimular células mononucleares (CMN) de individuos PPD (-) con dosis bajas y altas de *M. tuberculosis* H37Rv y sus fracciones, identificaron que las proteínas intracelulares son excelentes inductores de TNF- α , IL-2 e IFN- γ , mientras que los polisacáridos inducen una respuesta de Th2, representada por IL-10”. (19)

Figura 1. Mecanismos de escape de *Mycobacterium sp.*



Extraído de: Medina Rodríguez F. Terapia biológica e infecciones. Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes. Centro médico nacional Siglo XXI. Instituto mexicano del Seguro social. México DF. 2006; (6): 302-12

La habilidad que posea el huésped para controlar la infección tuberculosa residirá en la facilidad para generar una respuesta inmunitaria celular (CM) eficaz. Esta se relaciona con el desarrollo de los linfocitos T los cuales son sensibilizados ante un antígeno específico, que posteriormente liberan a los mediadores que modulan la función del macrófago. La especificidad el complejo mayor de histocompatibilidad depende de la producción de macrófagos activados, capaces de contener en su interior o de matar al bacilo tuberculoso. (20)

Se puede originar una hipersensibilidad de tipo tardío (DTH) el cual determinara la reacción inmunológica del huésped ante la infección tuberculosa, responsable de una prueba positiva de tuberculina, pero además de muchos de los efectos deletéreos de la enfermedad tuberculosa especialmente si el antígeno está presente en grandes cantidades. (21)

Una vez que el bacilo ha sido degradado por procesos fago lisosomales, el macrófago presenta los antígenos a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II a las células T CD4. (22)

“Las células T CD4 son importantes en el control de la tuberculosis, especialmente la subclase Th1, estas células producen citosinas tales como IFN-γ que inducen la actividad antimicrobiana en el macrófago”. (22)

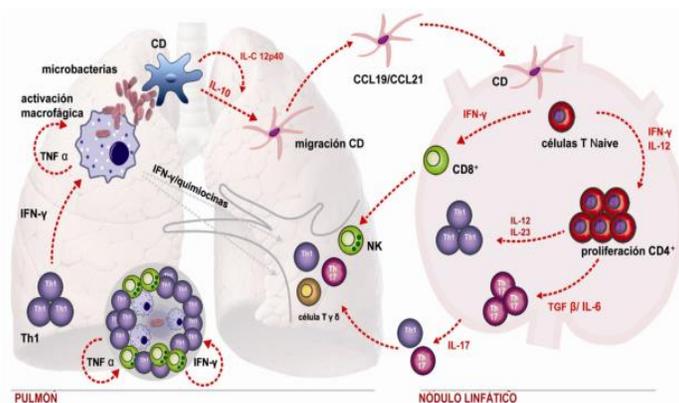
La interacción de TCD4 a través de su CD40L con CD40 expresado sobre la superficie del macrófago y células dendríticas incrementa la presentación de antígeno, esto induce la liberación de quimiocinas y regula la respuesta inmune celular. “Las células T CD4 pueden inducir apoptosis (FasL, principalmente) o lisis (perforinas y granulinas) de las células

infectadas lo cual resulta de gran importancia en el control de la infección. Estudios han demostrado que las células presentadoras de antígenos pueden contribuir a un defecto en la estimulación de células T, esto a través de la producción de citosinas inmunoregulatoras, tales como TGF- β , IL-6 o IL-10”. (23) La falla en la eliminación de la micobacteria, a través de mecanismos de escape desarrollados por la misma, se produce por la falta de respuesta de células T CD4. (22)

Las funciones efectoras de las células T CD8 se caracterizan por la secreción de IFN- γ o por su respuesta citotóxica contra macrófagos infectados. “La activación de las CD8 está restringida por el reconocimiento de antígenos micobacterianos en el contexto de clase I (o clásica) y en el contexto de CD1 (no-clásica) en la célula presentadora de antígeno”. (23)

La lisis celular mediada por células T CD8 es dependiente de las vías de Fas-FasL. Existe evidencia donde células T CD8 restringidas a CD1 y MHC-I pueden lisar células dendríticas y macrófagos humanos infectados. Lo anterior, demostró que la perforina es la responsable de formar el poro y la granulosa es la responsable de la muerte de la micobacteria. (24)

Figura 2. Respuesta innata y adaptativa frente al *M. tuberculosis*.



“Los macrófagos alveolares residentes son el primer tipo celular involucrado en la fagocitosis de *M. tuberculosis*. Tras el reconocimiento inicial y la presentación del patógeno a las células dendríticas (CD) se sucede una respuesta inflamatoria local no específica mediada por citoquinas y quimiocinas que son producidos por macrófagos ($TNF-\alpha$) o células dendríticas, células NK o células T gamma-delta ($CT-\gamma\delta$). El transporte de los antígenos micobacterianos desde los pulmones hacia el ganglio linfático es mediado por las CD. En las CD, *M. tuberculosis* estimula la producción de IL-12 e Interferon gamma ($INF-\gamma$), que activa a la diferenciación de las células naive o células T CD8 o citotóxicas (NK) y células T CD4, creando un sistema de retroalimentación positiva que favorece la polarización predominante de Th1 y en menor medida de Th 17. Además, las células T DC8 contribuyen a la respuesta inmune frente al bacilo tuberculoso mediante: la secreción de $INF-\gamma$, la lisis de células infectadas por la interacción Fas/ Fas-ligando o por las acciones de perforinas y grazimas, y actividad micobactericida directa. Así, el $INF-\gamma$ es la principal citoquina activadora de macrófagos y junto con el $TNF-\alpha$ mantienen la estructura del granuloma y estimulan la producción de la oxido nítrico sintetasa inducible, que poseen funciones bactericidas frente a *M. tuberculosis*”.

Extraído de: Sánchez M. A. Infección y enfermedad tuberculosa en el paciente con psoriasis en tratamiento biológico hospital universitario de la Princesa, España, 2012. (Trabajo de posgrado) Madrid; Universidad Autónoma de Madrid. Facultad Medicina, departamento Medicina. 2012.

2.2. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina pro inflamatoria con un papel clave en la patogénesis de enfermedades inflamatorias o autoinmunes, el cual interviene en muchos procesos fisiológicos como la apoptosis, la activación celular y la inducción de otras citoquinas inflamatorias. (37)

El TNF es importante en el desarrollo de la respuesta inmunitaria, particularmente a microorganismos intracelulares, debido a que es una citosina proinflamatoria producida y liberada en forma primaria por los monocitos y macrófagos en respuesta a estímulos por bacterias gramnegativas y grampositivas, lipopolisacáridos y virus. (7,25)

El TNF- α induce la formación de granuloma (lesión patogénica en donde *Mycobacterium sp.*, algunos hongos y bacterias son confinados y mantenidos en estado de latencia). (25)

El TNF estimula la producción de quimiocinas (CCL-2,-3,-4,-5 y -8), así como la expresión de moléculas de adhesión (CD54, ICAM-1) importantes para el reclutamiento celular, cuando falla el mantenimiento adecuado del granuloma, se produce necrosis, ruptura y disolución, con escape del microorganismo y activación de la enfermedad. Otras interleucinas han sido estudiadas en la respuesta del huésped frente a la tuberculosis, incluyendo la proteína-1 que no es atractiva por los monocitos (MCP-1) y la reguladora de la secreción y expresión normal de la célula T, las cuales están disminuidas en la fase de convalecencia durante el período de tratamiento de la tuberculosis. La habilidad del macrófago para inhibir el desarrollo del M. tuberculosis parece depender de su grado de activación, el que dependería del TNF- γ y de la IL-10, y una vez activado una serie de mecanismos. (26,25)

“Kuo y colaboradores han encontrado que el líquido de revestimiento epitelial bronquial obtenido por lavado bronco alveolar de enfermos de tuberculosis presenta niveles elevados de TNF- α , considerando que hay liberación local del mismo y de la interleucina-1 β , que correlacionan con el estado de actividad de la enfermedad”. (26)

“Hay un posible rol de los intermediarios reactivos de oxígeno, como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. Además, la actividad de los macrófagos parece correlacionar con la inducción de producción de L-arginina, de la que depende la producción de especies de nitrógeno, como el óxido nítrico (ON), el NO₂ y el HNO₂”. (26)

Kuo y col señalan que el ON está implicado en los mecanismos de defensa del huésped en tuberculosis, incluyendo la citotoxicidad. La producción de NO está aumentada en los macrófagos alveolares de pacientes con tuberculosis pulmonar a través de una sobre regulación de la actividad de la sintasa inducible del ON. También el NO regula la síntesis y la liberación de varias citoquinas inflamatorias, incluyendo la IL-1 β , TNF- α e IL-8, los que podrían hacerse a través de la activación del factor nuclear NF- γ β (Kuo y col). (26)

2.3. CUADRO CLÍNICO.

Si la tuberculosis aparece al menos dos años después de contraer la infección, se habla de enfermedad post-primaria. Esto indica que la infección permanecía latente, por lo que es más agresiva que la primaria, provoca lesiones pulmonares graves y se disemina más fácilmente por el resto del cuerpo. (27)

“La tuberculosis pulmonar de reactivación o pos-primaria suele desarrollarse después de un periodo de latencia y se origina a partir de los sitios de diseminación hematogena, por tanto, la infección inicial por el bacilo de la tuberculosis a menudo carece de importancia clínica e inadvertida, en la mayoría de los pacientes la enfermedad se conserva latente por tiempo indefinido o durante muchos años, y cuando sobreviene un momento de debilitamiento puede ser secundaria a disminución de la inmunidad corporal”(12)

El cuadro inicia afectando la periferia del pulmón, estableciendo una infección localizada, que da por resultado pocos o ningún síntoma o signos clínicos dependiendo del estado inmunológico del infectado. Suele haber diseminación local a ganglios linfáticos hiliares y desde ahí los microorganismos suelen ingresar a la sangre y diseminarse hacia otras partes del cuerpo, esto produce como resultado focos pulmonares y extra pulmonares que originan las manifestaciones clínicas principales de la tuberculosis; al inicio hay aumento de linfonodos en la radiografía, calcificación tanto de linfonodos como lesión parenquimatosa formándose así el complejo de Ghon, que sugiere una infección tuberculosa antigua.(12)

Los síntomas más frecuentes son el cansancio intenso, malestar general, sudoración abundante, especialmente al caer el día, pérdida de peso, y sangre en los esputos. También se puede presentar con una tos seca, persistente, con una temperatura corporal que oscila entre los 37 y 37,5 grados centígrados. No obstante, en ocasiones no aparece ningún síntoma. (27)

Durante la exploración física del tórax hay zonas de infiltración que se evidencian como estertores finos durante la inspiración; generalmente se auscultan en los vértices de los pulmones. Conforme progresa la enfermedad se encuentran datos más amplios; que corresponden a las regiones de afección y al tipo de trastorno patológico. (12)

Durante la infección tuberculosa latente pueden sobrevenir manifestaciones alérgicas, que suele desarrollarse en el momento en que se inicia la reactivación de la infección, entre ellas eritema nodoso y conjuntivitis flictenular. El eritema nodoso se debe a complejos inmunitarios circulantes, con lesión vascular localizada, al principio el eritema nodoso se produce en la parte más baja del cuerpo, y si la reacción es de gravedad suficiente, puede ir seguida por un proceso diseminado. (12)

“La radiografía de tórax es el estudio único de mayor utilidad para sugerir el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. El aspecto de la radiografía difiere en relación a la tuberculosis primaria y en la post primaria o de reactivación”. (12)

El aspecto radiográfico más frecuente de la tuberculosis pulmonar primaria es normal. En contraste con la tuberculosis de reactivación, que suele abarcar a los segmentos superiores y posteriores. En la tuberculosis primaria la afección parenquimatosa puede ocurrir en cualquier segmento del pulmón. (12)

“El patrón parenquimatoso característico de tuberculosis de reactivación es la consolidación de los espacios aéreos de naturaleza confluyente. A menudo se encuentran densidades lineales que establecen conexión con el hilio ipsilateral, no es rara la cavitación, pero sí lo es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Conforme las lesiones se vuelven más crónicas, se circunscriben de manera más precisa con contorno irregular, la fibrosis producirá pérdida de volumen en el pulmón afectado. La combinación de neumonitis en manchas, fibrosis y calcificación sugiere enfermedad granulomatosa crónica, por lo general tuberculosis”. (12)

2.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

2.4.1. Prueba del Derivado Proteico Purificado (PPD)

El derivado proteico purificado (PPD) se obtiene por fraccionamiento químico de la tuberculina antigua y esta es un filtrado concentrado de caldo en que han proliferado durante 6 semanas bacilos tuberculosos.” (28)

“El PPD se obtiene de la precipitación de un filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* con sulfato de amonio o ácido tricloroacético.” (29)

2.4.1.1. Mecanismo inmunológico

Luego que el *M. tuberculosis* llega al pulmón, donde la actividad de los macrófagos alveolares es baja, ocurre una hipersensibilidad retardada a las tubérculo-proteínas, esta se produce porque los macrófagos que fagocitaron el bacilo tuberculoso procesaron los antígenos de la micobacteria y los presentaron a los linfocitos T de memoria, los cuales produjeron citocinas que actuaron como factores quimiotáxicos y factores de crecimiento para otros linfocitos y macrófagos. Ahí es donde el huésped es capaz de manifestar positividad ante la prueba de la tuberculina. La reacción positiva aparece por primera vez a las 3-6 semanas; aunque, puede llegar a producirse hasta 3 meses después de la infección inicial (39)

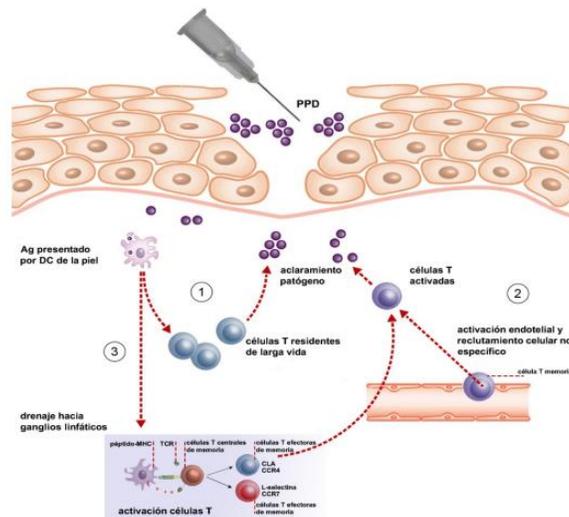
2.4.1.2. Dosificación y técnica de administración

Para la realización de la técnica, se utiliza una jeringa graduada en centésimas de mililitro, con aguja fina de 25-27 G, de 10-12 mm de largo para la inyección en la dermis superficial, inoculando con el bisel hacia arriba. Puede realizarse en cualquier sitio, de forma convencional se aplica en la superficie flexora del antebrazo izquierdo, de preferencia en la unión del tercio superior con el tercio medio, ya que es una zona expuesta y las regiones proximales son más sensibles que las distales. Por lo general, la dosis utilizada es de 0.1 cc,

se debe obtener un levantamiento circunscrito de la piel de coloración pálida, con orificios foliculares dilatados, dando un aspecto de “piel de naranja” de 5-10 mm, lo que asegura que se ha inoculado de manera correcta el antígeno en la dermis. Estirar ligeramente la piel e insertar la punta de la aguja (sujetada casi paralelamente a la superficie de la piel con el bisel hacia arriba) en la capa superficial de la dermis. La aguja debe ser visible a través de epidermis durante la inserción. Inyectar lentamente la solución. Se irá produciendo una pequeña pápula de un diámetro de 8-10 mm que permanecerá durante unos 10 minutos. Si se da, que no aparece una pápula, la solución se ha inyectado a un nivel demasiado profundo y la prueba debe repetirse en el otro brazo. Si se utiliza el mismo brazo, el lugar de inyección debe situarse a 4 cm como mínimo del primer lugar de inyección. Horas después de la inyección. La inyección puede producir una induración rodeada por una zona de eritema unas cuantas horas después de la inyección. (29)

Para identificar hipersensibilidad, se mide el diámetro transversal de la induración en milímetros y para delimitar los bordes de la misma se utiliza la técnica de Sokal; Esta consiste en utilizar un bolígrafo deslizando su punta de la periferia hacia el centro del eritema y al llegar al borde de la lesión por lo general, la lectura se realiza a las 48 horas, mediante una regla se detecta un “obstáculo”, en este sitio se realiza una marcación. El mismo procedimiento se realiza a ambos lados de la induración, en el diámetro transversal mayor y se mide la distancia entre ambos puntos marcados. (29)

Figura 3. Mecanismo inmunológico del PPD.



Mecanismo Inmunológico, reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV. Reacción a la prueba de la tuberculina. Antígeno de linfocito cutáneo; células dendríticas, PPD: proteína purificada péptido MHC. Complejo mayor de histocompatibilidad-péptido; TCR: Receptor de linfocitos T.

Extraído de: Sánchez M. A. Infección y enfermedad tuberculosa en el paciente con psoriasis en tratamiento biológico hospital universitario de la Princesa, España, 2012. (trabajo de posgrado) Madrid; Universidad Autónoma de Madrid. Facultad Medicina, departamento Medicina. 2012.

2.4.1.3. Valoración de la reacción cutánea

La reacción deberá valorarse a las 48-72 horas de la inyección, Una reacción positiva a Tuberculina PPD se define como una induración plana, irregular y ligeramente elevada con un diámetro de 10 mm o más, rodeada por una zona de enrojecimiento más o menos definida se valora únicamente la induración. (29)

Medir el diámetro de la induración en milímetros transversalmente al eje longitudinal del antebrazo con una regla de plástico transparente y flexible, una reacción positiva indica una respuesta del sistema inmunitario causada por uno o varios de los siguientes factores: (29)

- Infección con complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* o *M. microti*).
- Infección con micobacterias no tuberculosas.
- Vacuna BCG anterior (las personas vacunadas con BCG normalmente muestran reacción positiva a la PPD).

Tabla. 3 Falsos negativos a la Prueba de Tuberculina.

Falsos Positivos de la Prueba de la tuberculina
<ul style="list-style-type: none">• Individuos vacunados con BCG (cepas atenuadas de M. Bovis)• Infección por Micobacterias ambientales oportunistas• Individuos no sensibilizados a M. tuberculosis que recientemente han recibido transfusiones sanguíneas de donantes sensibilizados.• Rotura de vaso o infección en la zona de inyección

Extraído de: Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patient to smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999 Feb ;353(9151):444-449.

2.4.1.4. Efecto booster

Las pruebas cutáneas repetidas de tuberculina en personas vacunadas con BCG pueden ser complicadas por este efecto; por lo que deberá evitarse la repetición de la prueba cutánea dentro de un período inferior a 1 año ya que pueden crearse conversiones aparentes de la reacción de negativa a positiva. Se obtiene una reacción positiva dos a diez semanas después de la primera infección tuberculosa; hasta 95% de los pacientes que se han expuesto a esa micobacteria desarrollarán una induración mayor de 10 mm, por esto, un resultado positivo indica infección tuberculosa, activa o inactiva. Una respuesta dudosa de la prueba (induración de 5-9 mm) podría indicar infección por micobacterias atípicas. Si la induración es menor o igual a 9 mm se considera negativo. Se considera a un paciente “converso” o que la respuesta ha virado si hay un aumento de la induración en dos pruebas con un intervalo de tres meses entre cada una. (29)

2.4.2. Interferon Gamma Release Assays (IGRA)

En la última década se ha introducido un nuevo test para mejorar el diagnóstico de la infección tuberculosa, este test identifica la producción *in vitro* de IFN- γ frente a *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) el cual podría mejorar la especificidad de la prueba de la tuberculina (PPD) y su sensibilidad en inmunodeprimidos. (38)

El QuantiFERON-TB Gold In- Tube (IT) es un ensayo *in vitro* el cual es un combinado de péptidos que se hacen de las proteínas ESAT-6, CFP-10 y TB7.7(p4) para estimular células presentes en sangre entera heparinizada. La detección del interferón- γ (IFN- γ) mediante el ensayo de inmuno absorción enzimática (ELISA) sirve para detectar reacciones *in vitro* a estos antígenos peptídicos vinculados a la infección por *M. tuberculosis*. Dicha prueba es indirecta ya que está destinada a detectar la infección por *M. tuberculosis* (incluida la enfermedad). Diseñada para complementar estudios de determinación de riesgos, radiografías y otros ensayos médicos. (40)

2.4.2.1. Respuesta inmune al interferón gamma release assays (IGRA)

Los avances en la genómica y las técnicas de inmunodetección han desarrollado sistemas de diagnóstico basados en la producción de INF- γ -release assay, este consiste en la cuantificación del INF- γ producido por leucocitos de sangre total estimulados con los antígenos PPD, ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7. Estas pruebas tienen mayor especificidad, en poblaciones que tienen la vacuna con BCG. Estudios han demostrado que el QuantiFERON-TB no presenta interferencia por la vacuna BCG y diferencia la infección con *M. tuberculosis* de la sensibilización con MNTs. (1)

Los individuos infectados con bacterias del complejo *M. tuberculosis* normalmente tienen linfocitos en sangre que reconocen al antígeno este reconocimiento consiste en generar y secretar citoquina, interferón gamma (INF γ). Estudios han demostrado que estos antígenos peptídicos estimulan la producción de INF- γ en los linfocitos T de individuos infectados con el *M. tuberculosis* y no en general de personas no infectadas o vacunadas con BCG que no padezcan la enfermedad ni corran riesgo de presentar ITL. (40)

Sin embargo, los tratamientos médicos o las dolencias que entorpecen el mecanismo inmune pueden reducir la producción de INF- γ . Los pacientes que sufren determinadas infecciones micobacterianas pueden asimismo reaccionar ante las proteínas ESAT-6, CFP-10 TB7.7. (40)

Los antígenos usados son codificados por el genoma RD1, presente en la *M. tuberculosis* y ausente en la BCG y en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas. La liberación del INF γ se puede cuantificar mediante ELISA (Quanti-FERON-TB Gold in Tube, Cellestis) o ELISPOT (T-SPOT, TB, Oxford Immunotec) tras la estimulación *in vitro* de los linfocitos con los antígenos micobacterianos, donde una elevada cantidad de INF γ indica infección

tuberculosa, estos demuestran mayor sensibilidad y mayor correlación con el tiempo de exposición a un caso de tuberculosis que la prueba de tuberculina. (34)

Su uso se ha aprobado ampliamente en distintos países, principalmente para el diagnóstico de infección tuberculosa latente complementario o en sustitución a la PPD. (38).

2.4.2.2 Eficacia/efectividad:

En la práctica aun se ha podido estimar bien la sensibilidad y especificidad del QFT al no tener estándares definidos que determinen la ITL.

Un estudio estadounidense con 866 voluntarios, se extrajo sangre para el ensayo QFT durante la realización de la prueba de la PPD, así como datos demográficos y factores de riesgo de tuberculosis se determinaron mediante un cuestionario de los 432 voluntarios sin factores de riesgo conocidos para tuberculosis se obtuvieron pruebas positivas para 391 ninguno con previa vacunación con BCG. Se realizó un segundo estudio de especificidad en Japón con un grupo aproximadamente de 90% de los individuos vacunados con BCG y se obtuvo 162 pacientes con QFT positivo. (40)

En el 2009 Diel y cols publicaron un metaanálisis cuyo objetivo era determinar la efectividad de los IGRAs en el diagnóstico de la TB. Los estudios incluyeron sujetos con TB confirmada mediante PCR, cultivo microbiológico y examen histológico. Encontraron que para el diagnóstico de la TB el QFT-GIT tenía una certeza de un 81% y el T- SPOT un 87.5% superior al PPD con un 69.9%. (38)

Un estudio realizado en España por García y col. En una población de 118 pacientes con tuberculosis diagnosticada por QFG-IT demostró que de estos 94 casos fueron positivos y 17 negativos e indeterminado en 7 pacientes donde el valor medio de QFR-IT en caso de positividad fue de 8.67 UI/ml con una mediana de 5.21. Lo que demostró una sensibilidad global del QFG-IT en enfermos de tuberculosis del 79.7%. (38)

2.4.2.3. Principios del ensayo inmunitario

Una vez recolectada la muestra sanguínea en los tubos del QuantiFERON-TB Gold IT, esta es extraída de dichos tubos e incubada entre 16 y 24 horas. Posteriormente se retira el plasma para identificar la producción de INF- γ como reacción a los antígenos peptídicos. (40)

La prueba entonces es dividida en dos etapas; la primera, la toma de muestra sanguínea en cada tubo; uno de para antígenos de TB y uno para mitógeno, este último como control positivo. Estos tubos se incuban a 37°C lo antes posible, y durante 16 a 24 horas, los tubos se centrifugan, el plasma se retira y se mide la cantidad de interferón/ INF- γ (UI/ml) mediante el método ELISA. (40)

Se considera un resultado positivo si la producción de INF- γ como reacción al tubo de antígeno TB es claramente superior al valor nulo del INF γ en UI/ml. Si se utiliza plasma estimulado con mitógeno, este servirá para medir los positivos de INF γ de cada muestra. Una reacción baja al mitógeno (<0.5 UI/ml) indica un resultado indeterminado cuando la muestra de sangre presenta una reacción negativa también ante los antígenos de la tuberculosis. Esto puede deberse a la insuficiente producción de linfocitos, menor actividad del mismo o a una manipulación incorrecta de las muestras, llenado/mezclado incorrecto del tubo de mitógeno o porque los linfocitos del paciente sean incapaces de generar INF- γ . La muestra blanca/nula corrige la coloración del fondo no específico, de los efectos de anticuerpos heterófilos o interferón gamma no específico en la muestra. La cantidad de INF γ en el tubo nulo se sustrae de la cantidad de INF γ medida en el tubo de antígenos de tuberculosis y en el mitógeno. (40)

Los resultados del ensayo QuantiFERON-TB Gold IT se interpretan según los siguientes criterios

- Si solo se utilizan tubos blancos y de antígenos TB.

Blanco (UI/ml)	Antígenos TB menos blanco (UI/ml)	Resultado del QuantiFERON®-TB Gold IT	Informe/Interpretación.
≤ 8.0	<0.35	Negativo	Infección por <i>M. tuberculosis</i> improbable
	≥ 0.35 y < 25% del valor nulo		
	≥ 0.35 y ≥ 25% del valor nulo	Positivo¹	Infección por <i>M. tuberculosis</i> probable
>8.02	Cualquiera	Indeterminado²	Resultados inutilizables para determinación de antígeno TB

¹Si no se sospecha una infección por *M. tuberculosis*, un resultado inicialmente positivo puede confirmarse volviendo a analizar las primeras muestras de plasma por duplicado con el ELISA QuantiFERON® -TB Gold. Si el segundo análisis de una o de ambas réplicas da positivo, se considerará que el individuo ha dado positivo en el ensayo.

²En estudios clínicos realizados, menos del 0.25% de los sujetos mostraron un volumen de interferón- γ >8.0 de UI/mL en el análisis blanco.

³ En el apartado Resolución de problemas se detallan posibles causas.

Fuente: QuantiFeron-TB Gold. Ensayo del interferón gamma en sangre entera, mide la reacción a los antígenos peptídicos ESAT-6, CFD-10, TB7.7. celltestis. (Método en tubo).

- Si se utilizan tubos blancos, de antígeno TB y mitógeno.

Blanco (UI/ml)	Antígenos TB menos blanco (UI/ml)	Mitógeno menos blanco (UI/ml) ¹	Resultado del QuantiFERON®- TB Gold IT	Informe/ Interpretación
≤ 8.0	<0.35	≥ 0.5	Negativo	Infección por <i>M. tuberculosis</i> improbable
	≥ 0.35 y < 25% del valor nulo	≥ 0.5		
	≥ 0.35 y ≥ 25% del valor nulo	Cualquiera	Positivo²	Infección por <i>M. tuberculosis</i> probable

	<0.35	< 0.5	Indeterminado³	Resultados inutilizables para determinación de antígeno TB
	≥ 0.35 y < 25% del valor nulo	< 0.5		
>8.0	Cualquiera	Cualquiera		

¹Los positivos en la medición de mitógeno (y en ocasiones de antígenos TB) suelen estar fuera de los límites del lector de microplacas. Esto no afecta a los resultados.

²Si no se sospecha una infección por *M. tuberculosis*, un resultado inicialmente positivo puede confirmarse volviendo a analizar las primeras muestras de plasma por duplicado con el ELISA QuantiFERON® -TB Gold. Si el segundo análisis de una o de ambas réplicas da positivo, se considera que el individuo ha dado positivo en el ensayo.

³En el apartado Resolución de problemas se detalla posibles causas.

⁴En estudios clínicos realizados, menos del 0.25% de los sujetos mostraron un volumen de interferón- γ >8 de UI/mL en el análisis blanco.

Fuente: QuantiFERON-TB Gold. Ensayo del interferón gamma en sangre entera, mide la reacción a los antígenos peptídicos ESAT-6, CFD-10, TB7.7. celestis. (Método en tubo).

2.4.3. Rayos X de Tórax

En las guías europeas se recomienda la realización de radiografías de tórax en proyección lateral y antero posterior previo al inicio del tratamiento biológico, o durante los últimos tres meses al finalizarlo. (45)

En los pacientes con prueba de tuberculina negativa o QuantiFERON negativo puede haber lesiones indicativas de infección tuberculosa por los fenómenos de anergia cutánea en enfermos crónicos. Algunos pacientes con infección tuberculosa latente presentan anomalías sugestivas de infección tuberculosa previa, estas imágenes difieren de los cambios radiológicos producidos por enfermedad activa, en la ITL se observan pequeños nódulos con o sin cicatrices en los lóbulos superiores asociado a pérdidas de volumen. Los nódulos y las lesiones cicatriciales fibróticas pueden contener bacilos que lleguen a progresar y desarrollar una enfermedad tuberculosa. Los nódulos calcificados apicales o engrosamiento pleural basal poseen un menor riesgo a progresión tuberculosa (46)

2.5. TRATAMIENTO

La quimioterapia abarca una fase bactericida y una fase de esterilización; durante la primera los bacilos mueren con mayor rapidez, mientras que durante la fase de esterilización los bacilos se inhiben o se mueren. Los microorganismos extracelulares de multiplicación rápida que se encuentran en el ambiente hiperóxico, de pH neutro de la cavidad pulmonar son muy susceptibles a los fármacos bactericidas, otros son activos en menor grado desde el punto de vista metabólico, en el ambiente hiperóxico y ácido del material caseoso sólido el ambiente ácido de los tejidos inflamados de manera aguda muy supresor y ácido de los macrófagos activados. Estos microorganismos no son susceptibles a la acción bactericida rápida de los agentes quimioterapéuticos. En el tejido caseoso sólido (necrosis sólida no absorbida), algunos microorganismos atrapados se vuelven totalmente latentes y no se ven afectados

tanto por los antimicrobianos como por los mecanismos inmunológicos celulares, estos microorganismos persistentes pueden frenarse con seguridad solo mediante cicatrización con fibrosis y encapsulación. (12)

Tabla 4. Acciones de los agentes antituberculosos de primera línea

Agente	Actividad
Isoniacida (INH)	Bactericida contra los bacilos tanto intracelulares como extracelulares
Rifampicina (RMP)	Bactericida contra los bacilos tanto intracelulares como extracelulares: esterilizante contra los microorganismos que metabolizan con lentitud
Piracinamida (PZA)	Actividad bactericida deficiente nada más; buena actividad esterilizante al actuar de manera sinérgica con la INH y quizás otros fármacos; activa a pH ácido; máxima actividad durante los primeros meses del tratamiento.
Estreptomina (STM)	Bactericida contra los bacilos extracelulares
Etambutol (EMB)	Bactericida probablemente contra los microorganismos tanto intracelulares como extracelulares, a dosis de 25mg/kg; bacteriostático a la dosis de 15 mg.

Extraído de: Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis SS. 2000.

Antes de disponer de la rifampicina, se obtenían excelentes resultados con fármacos como isoniacida a la que se añadía etambutol durante 18 a 24 meses que se reforzaba en casos de enfermedad extensa con estreptomina durante las 6 a 12 primeras semanas de tratamiento. Los ciclos de tratamiento breves se acompañaban de tasas inaceptables de recaídas, sin embargo, las importancias de tener un régimen más cortos de tratamiento hicieron que se empleara la isoniacida y rifampicina juntas en Inglaterra y Estados Unidos, donde determinaron que la tasa de curación era de aproximadamente 97% mediante 9 meses de isoniacida y rifampicina y con regímenes de 18 meses a 24 meses que no contenían rifampicina.

Esto demostró también que el régimen de 6 meses que tenía como base una etapa bactericida inicial de 2 meses, consistente en isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina o etambutol, y una etapa de continuación de isoniacida y rifampicina durante 4 meses más daba buenos resultados. Se ha visto que el regimen de 6 meses de tres farmacos es igual que el de 9 meses con isoniacida mas rifampicina en poblaciones no resistentes a la terapeutica.

Tabla 5. Opciones terapéuticas para el tratamiento inicial de TB en niños y adultos.

Opción 1	Opción 2	Opción 3	TB con infección por VIH
<p>Administrar todos los días INH, RMP y PZA durante 8 semanas, a lo que seguirá 16 semanas de INH y RMP todos los días o dos a tres veces a la semana en las regiones en las que no se ha comprobado la resistencia a la INH o esta sea menor de 4%.</p> <p>Se añade EMB o STM al régimen inicial hasta que se demuestre susceptibilidad a INH y rifampicina. Continuar el tratamiento durante seis meses por lo menos, durante tres meses después de la conversión del cultivo.</p>	<p>Administrar todos los días INH, RMP, PZA, STM o EMB durante 2 semanas a lo que seguirá administración 2 veces a la semana de los mismos fármacos durante seis semanas mediante supervisión rigurosa, y de manera subsecuente, con administración 2 veces a la semana de INY y RMP durante 10 semanas bajo supervisión rigurosa.</p>	<p>Someter al paciente a supervisión rigurosa 3 veces a la semana con INH, RMP, PZA, EMB o STM durante 6 meses.</p>	<p>Pueden aplicarse las opciones 1,2,3 pero los regímenes terapéuticos deben proseguir durante un total de nueve meses y por lo menos 6 meses más después de la conversión del cultivo</p>

Extraído de: Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis SS. 2000.

Tabla 6. Esquema de tratamiento primario.

Fase Intensiva	
Diario, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis.	
Administración en una toma	
Fármaco	Dosis
Rifampicina	600 mg
Isoniacida	300 mg
Pirazinamida	1500 mg a 2000 mg
Etambutol	1200 mg
Fase de Sostén:	
Intermitente, tres veces por semana: lunes, miércoles y viernes hasta completar 45 dosis.	
Administración en una toma	
Fármaco	Dosis
Isoniacida	800 mg
Rifampicina	600 mg

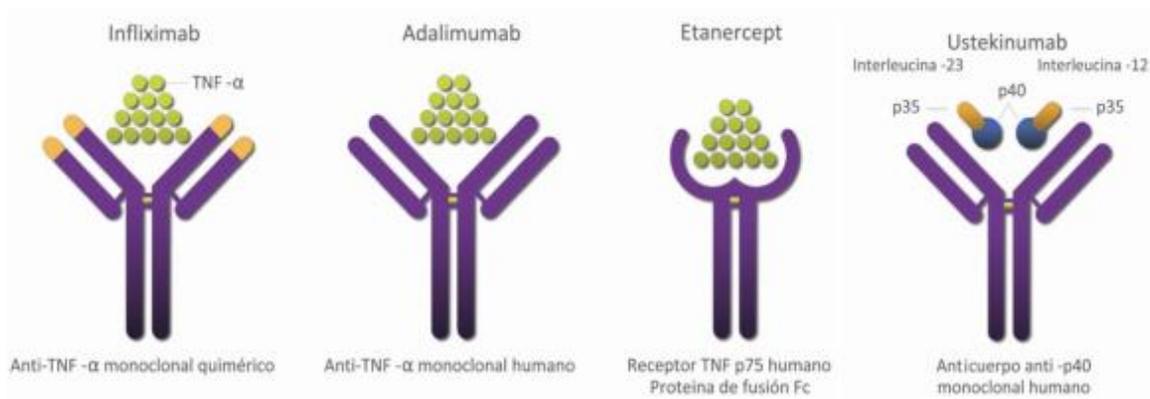
Extraído de: Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis SS. 2000.

2.6. TERAPIA BIOLÓGICA.

La terapia para las enfermedades reumatológicas ha mejorado sin duda en los últimos 30 años, los tratamientos actuales ofrecen un grado de alivio de los síntomas, por lo general los pacientes que se diagnostican con alguna enfermedad inflamatoria crónica deben iniciar tratamiento con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad conocidos como DMARD (metotrexato, leflunomida, hidroxiclороquina y sulfasalazina). Estos medicamentos no solo alivian los síntomas, sino que también retardan el avance de la enfermedad. A menudo son utilizados junto a antiinflamatorios no esteroides y/o corticosteroides en dosis bajas para reducir la inflamación el dolor y la fiebre. Los DMARD mejoran los síntomas, la función y la calidad de vida de estos pacientes. (36)

"Es posible que los pacientes más gravemente afectados necesiten medicamentos denominados modificadores de respuesta biológica o "agentes biológicos". Tales medicamentos pueden destinarse a las partes del sistema inmunológico y a las señales que conducen a la inflamación y los daños en las articulaciones y los tejidos. Estos medicamentos también son DMARD. Los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) incluyen abatacept (Orencia), adalimumab (Humira), anakinra (Kineret), certolizumab (Cimzia), etanercept (Enbrel), golimumab (Simponi), infliximab (Remicade), rituximab(Rituxan), ustekinumab y tocilizumab (Actemra). Por lo general, los pacientes ingieren estos medicamentos con metotrexato, ya que la combinación de medicamentos es más útil". (36)

Figura 4. Configuración de Medicamentos Biológicos.



Extraído de: Sánchez M. A. Infección y enfermedad tuberculosa en el paciente con psoriasis en tratamiento biológico hospital universitario de la Princesa, España, 2012. (Trabajo de posgrado) Madrid; Universidad Autónoma de Madrid. Facultad Medicina, departamento Medicina. 2012.

Los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral o anti-TNF son medicamentos biológicos usados en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos, los cuales están compuestos por proteínas de gran tamaño obtenidas de técnicas de recombinación de ADN o anticuerpos monoclonales. Estos se diferencian por la síntesis química básicamente en dos aspectos: el enfoque más específico de su desarrollo y la complejidad a la hora de obtenerlos. Por lo que estos medicamentos se basan en identificar en primer lugar los mecanismos biológicos de la enfermedad y sus componentes bioquímicos como los receptores celulares, inmunoglobulinas o proteínas específicas. Además, se obtienen en sistemas vivos (bacterias, levaduras, células de mamíferos). (37)

2.6.1. Mecanismo de Acción

Los fármacos biológicos son moléculas elaboradas mediante tecnología recombinante de ADN. Cuyo mecanismo de acción es bloquear de manera selectiva mecanismos específicos moléculas, inhibiendo específicamente la activación y maduración de las células presentadoras de antígenos, la activación y proliferación de linfocitos impidiendo así su migración hacia el órgano diana. (40)

Estos medicamentos se pueden utilizar en pacientes que no hayan respondido a terapia convencional o que sean intolerantes o que presenten contraindicaciones a las terapias convencionales, en monoterapia o en combinación con dichas terapias convencionales. Los anti-TNF pueden inducir la remisión de la enfermedad, así como prevenir la progresión clínica como radiológica de las enfermedades reumáticas, con una mejora importante de los síntomas, funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. (37)

2.6.2. Efectos Adversos

Al tratarse de medicamentos relativamente nuevos sus efectos y el perfil de seguridad de los mismos no está bien establecido a largo plazo, sin embargo los estudios realizados demuestran que estos han sido bien tolerados, en el año 2000 la Sociedad Española de Reumatología creó el sistema de registro BIOBADASER, esto con el objetivo de identificar acontecimientos adversos relevantes durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapia biológica, identificar los efectos adversos inesperados y conocer la supervivencia como medida de efectividad del fármaco, entre los que se han documentado están:

- Reacciones en el lugar de inyección:

Estas son frecuentes pero leves, los pacientes pueden presentar eritema leve, picos, dolor o hinchazón que duran pocos días, producidas generalmente el primer mes de tratamiento.

- Reacciones infusionales

Pueden ser agudas o retardadas, las agudas tienden a mejorar con la disminución de la infusión y para las retardadas (enfermedad del suero, rash, dolor de articulaciones, fatiga, mialgia, fiebre) se recomienda pre medicación con antihistamínicos y paracetamol, también puede presentarse cefalea intensa y náuseas.

- Infecciones

Tienden a asociarse a infecciones graves y oportunistas, como consecuencia del déficit de la inmunidad celular. Entre las infecciones por bacterias que pueden llegar a desarrollarse están, tuberculosis, infecciones por micobacterias atípicas, aspergilosis, histoplasmosis, listeriosis, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* e infecciones criptocócica, que son frecuentes en mayores de 65 años que en jóvenes. También pueden reactivarse infecciones latentes como lo son tuberculosis, herpes simple, herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis B.

Las apariciones de casos de tuberculosis suelen ocurrir en los primeros 2-5 meses tras iniciar el tratamiento con anti-TNF, en la mayoría de los casos se presenta bajo forma de localización extra pulmonar y diseminada, estas formas de reactivación pueden deberse a la incapacidad del sistema inmunológico para contener eficazmente las micobacterias en granulomas durante el bloqueo del TNF.

- Enfermedad linfoproliferativa y otra neoplasia

El posible incremento del riesgo de linfomas es controvertido dado que los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de padecerlos que la población general. Sin embargo, no existe evidencia concreta que aumente el riesgo de neoplasias por la exposición a los anti-TNF.

- Enfermedad desmielinizante

Se ha observado una asociación entre el uso de medicamentos anti-TNF y un aumento de la frecuencia de aparición de enfermedades desmielinizantes o la exacerbación de estas (esclerosis múltiple, neuritis óptica). Donde los síntomas incluyen parestesias, alteraciones visuales y confusión.

- Insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un aumento en la mortalidad y descompensación cardíaca, por lo que están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca de grados III-IV de la New York Heart Association (NYHA) y deben utilizarse con precaución en los grados I-II.

- Alteraciones hematológicas

Los efectos causados en las líneas celulares incluyen trombocitopenia y leucopenia. Raramente se observa pancitopenia y anemia aplásica, suelen desaparecer al momento de interrumpir el tratamiento.

- Formación de anticuerpos y autoinmunidad

Todos los anti-TNF tienen capacidad de desarrollar autoanticuerpos y excepcionalmente producir cuadros similares al lupus, por lo que los ensayos clínicos asocian su uso a un incremento de autoanticuerpos, per los casos de lupus eritematoso sistémico o lupus-like son muy excepcionales. En la práctica clínica, cuando se usan asociados a metrotexato disminuye el desarrollo de anticuerpos específicos a los fármacos. (37)

Tabla 6. Contraindicaciones y precauciones de uso de los medicamentos anti TNF

Contraindicaciones Absolutas	Contraindicaciones Relativas.
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • Infección activa (incluyendo infección protésica, sepsis severa) • Historia de infecciones crónicas recurrentes (p. ej. Bronquiectasias) • Tuberculosis latente no tratada • Insuficiencia cardiaca congestiva grado III y IV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis múltiple o neuritis óptica • Tratamiento combinado con ankinra (Kineret®) • Embarazo y lactancia • Infección por VIH, Hepatitis B o C.

Extraído de: Pérez E, Gómez-Reino JJ. Eficacia y seguridad de los tratamientos antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide. MedClin (Barc). 2008;130 (5):179-87.

2.7. FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y RIESGO DE TUBERCULOSIS.

Se ha demostrado un incremento del riesgo para la reactivación de la infección tuberculosa latente con el uso de los fármacos bilógicos anti-TNF α , pero el riesgo varía según el fármaco empleado esto puede deberse a sus diferencias moleculares, los distintos mecanismos de acción y las diferencias epidemiológicas de la población en la cual se usa esta terapia. En cuanto a la concentración sanguínea de algunos fármacos utilizados el ifliximab alcanza rápidamente en sangre un pico de 80-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, varias veces superior al etanercept y al adalimumab que alcanzan 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. (41). Esto por sí solo no explica las diferencias observadas ya que se ha visto que el adalimumab tiene un riesgo de reactivación de la tuberculosis similar al infliximab.

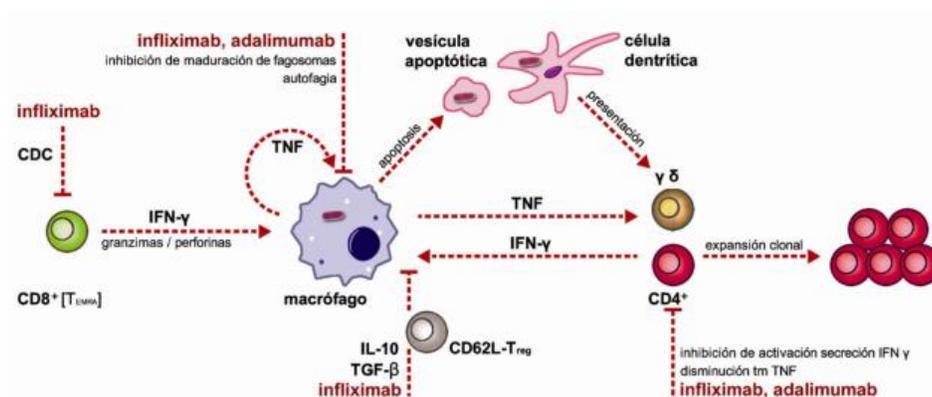
Las diferencias en el mecanismo de acción y farmacodinamia permiten a los anticuerpos monoclonales y la unión más rápida e irreversible del TNF, mientras que los receptores TNF p75 a los 10 minutos se desprende un 50% de la unidad soluble y un 90% de la transmembrana. Además, este último se une solo ala forma triméricas TNF en un ratio 1:1, mientras que los anticuerpos monoclonales pueden unirse a dos formas monomérica y trimérica de TNF al mismo tiempo permitiendo la formación de complejos inmunes y uniones al TNF. (42) Dicha teoría explicaría que los anticuerpos monoclonales pueden producir lisis celular medada por el complemento de las células que expresen TNF α transmembrana como macrófagos y monocitos, mientras que el etanercept no. no obstante dicha teoría no es la única responsable de la evidencia, se ha observado también que el bloqueador TNF α certolizumab el cual es un fragmento FAB de un anticuerpo humanizado recombinante actúa previniendo la unión a receptores TNF de superficie celular. Como este último no presenta regiones Fc, a diferencia del ifliximab y adalimumab, no puede unirse al TNF transmembrana o activar el complemento, pero aun así se ha descrito altas tasas de reactivación tuberculosa

en pacientes con artritis reumatoide tratados con este fármaco (8.5-12.5) 1000 pacientes al año. (43)

Otra de las causas que se atribuyen es la disminución significativa de las células CD8, CCR7, CD45RA encargadas de la eliminación de los macrófagos infectados, esto ocasiona que los pacientes tratados con fármacos biológicos presenten una menor capacidad para inducir apoptosis en los macrófagos infectados de los granulomas. (43)

El estudio de Hamdi y col se evidencia que el infliximab y adalimumab, pero no el etanercept inhiben la proliferación de linfocitos TCD4 en respuesta al PPD y a CFP10 y disminuían la expresión del TNF de esas células. Los medicamentos biológicos además de dificultar la maduración del fagolisosoma de los macrófagos infectados por la disminución en la secreción de $INF\gamma$ sino en la secreción autocrina de TNF; el bloqueo del TNF α y el consiguiente descenso de $INF\gamma$ está asociado al incremento de la interleucina 10 bloqueadora de la respuesta Th1 mediante la inhibición del macrófago y disminuyendo la producción de óxido nítrico. (44)

Figura 5. Anticuerpos monoclonales bloqueadores del TNF



Anticuerpos monoclonales bloqueadores del TNF y su interferón en la inmunidad frente a M. tuberculosis; CDC anticuerpos dependientes de citotoxicidad celular.

Extraído de: Sánchez M. A. Infección y enfermedad tuberculosa en el paciente con psoriasis en tratamiento biológico hospital universitario de la Princesa, España, 2012. (trabajo de posgrado) Madrid; Universidad Autónoma de Madrid. Facultad Medicina, departamento Medicina. 2012.

En general de todas las infecciones que pueden presentar los pacientes reumatológicos la tuberculosis ha tomado gran importancia en especial debido a un incremento de esta por el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). (32)

Tras la aprobación de la FDA del infliximab para el uso de la artritis reumatoide y habiéndose comunicado tan solo un caso de tuberculosis durante los ensayos clínicos, se inició la

notificación entre los años 1998-2002 en el sistema de registro de efectos adversos de la FDA (AERS) la cual notifico la aparición de 28 casos de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con infliximab, con un caso de muerte. (35) En el año 2001 se llegaron a registrar 176 enfermedades granulomatosas, entre ellas 70 casos de tuberculosis asociadas al uso de infliximab. (36) señalando así la tasa de tuberculosis en pacientes con AR tratados con infliximab había aumentado de 6.2/100.000 a 24.4/100.00 pacientes por año. (37)

En el 2000 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó que de los pacientes reumatológicos tratados con anti TNF, se detectó una incidencia de TB muy superior en comparación con lo esperado en la población general con un riesgo relativo entre 11-20, incluyendo en un 65% de los casos formas diseminadas y extra pulmonares lo cual llevo al Sistema Nacional de Salud Española en colaboración con la Sociedad Española de Reumatología a elaborar recomendaciones en Marzo 2002 para el manejo y despistaje de la infección latente tuberculosa en aquellos pacientes que iniciaran tratamiento con Anti TNF. (37)

En un estudio publicado en el año 2001 por Keane y col., y efectuó en 147,000 pacientes de diversos países tratados con infliximab por padecer: enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet y artritis reumatoide, se observaron 70 casos de tuberculosis. De estos hubo 17 casos de tuberculosis diseminada y 40 de tuberculosis extra pulmonar. El 78% de los pacientes tuvieron tuberculosis activa durante la administración de las primeras tres infusiones y el 98% en las primeras seis infusiones. También tuvo mayor incidencia que las infecciones por otros agentes oportunistas, como histoplasmosis. Otro estudio realizado en España en pacientes tratados también con infliximab se observó un aumento de ocho veces en el riesgo de padecer tuberculosis y 4.5 veces cuando fueron tratados con etanercept en pacientes con artritis reumatoide. (3)

“El infliximab prescrito en pacientes con tuberculosis latente tiene un riesgo de reactivación del 22% por cada mes de tratamiento y llega incluso a 75% al año de tratamiento. En el año 2002 se realizó un estudio con etanercept en 121,000 pacientes y se encontraron 25 casos de tuberculosis activa, de estos más del 50% fue de tipo extra pulmonar, el diagnóstico en estos pacientes se encontró más avanzado el tratamiento en comparación con el grupo de infliximab, con una media de 11.5 meses de inicio del tratamiento con estos agentes. Con el tratamiento con etanercept aumenta 1.6% por mes el riesgo de reactivación de la infección por tuberculosis latente, mucho menor que con infliximab, aunque en países en donde la prevalencia de tuberculosis es mayor estos porcentajes se elevan.” (3)

3. OBJETIVOS

General:

Identificar la prevalencia de Infección Tuberculosa Latente en pacientes reumatológicos con terapia biológica.

Específicos:

1. Caracterizar epidemiológicamente al grupo de estudio

4. METODOLOGÍA.

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, transversal, observacional.

b. UNIDAD DE ANÁLISIS

Paciente con enfermedad reumatológica bajo tratamiento con terapia biológica que asista a la consulta externa unidad de reumatología del departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt.

c. POBLACIÓN

Comprendida por pacientes con enfermedad reumatológica y terapia biológica de la unidad de reumatología del departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt.

d. SUJETOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes con enfermedad reumatológica y terapia biológica de la unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

e. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con enfermedad reumatológica y terapia biológica.

5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Indicador
Infección Tuberculosa Latente	Se define a así a la persona que ha estado en contacto con el bacilo tuberculoso, lo ha respirado y se ha infectado, pero su sistema inmunológico consigue evitar su proliferación, por lo que la enfermedad no se desarrolla. (ver anexo 2)	<p>Datos obtenidos de la prueba del QuantiFERON proporcionado por la Unidad de Infectología del Hospital Roosevelt.</p> <p><u>Positivo:</u> Tubo blanco ≤ 8.0UI/ml. Tubo con antígeno TB menos blanco ≥ 0.35 UI/ml y $\geq 25\%$ del valor nulo, Tubo con mitógeno menos blanco cualquiera.</p> <p><u>Negativo:</u> Tubo blanco ≤ 8.0UI/ml. Tubo con antígeno TB menos blanco ≥ 0.35UI/ml y $< 25\%$ del valor nulo o es < 0.35UI/ml. Tubo con mitógeno menos blanco ≥ 0.5UI/ml</p> <p><u>Indiferenciado: (tiene dos formas de lectura)</u> Tubo blanco ≤ 8.0UI/ml Tubo con antígeno TB menos blanco es < 0.35UI/ml, ≥ 0.35 y $< 25\%$ del valor nulo. Tubo con mitógeno menos blanco < 0.5UI/ml. Tubo blanco > 8.0UI/ml Tubo con antígeno TB menos blanco es cualquiera Tubo con mitógeno menos blanco es cualquiera</p>	Cualitativa Nominal	Positivo Negativo Indiferenciado.

Características Epidemiológicas	Es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.	Datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes. Sexo Edad Lugar de procedencia Número de habitantes en casa. Número de habitaciones Combe. (ver anexo 1)	Cualitativa Nominal	Tipo de caracterización.
---------------------------------	---	--	---------------------	--------------------------

Fuente: Propia

6. INSTRUMENTOS

La primera fase comprende de la entrevista a cada paciente y el instrumento a utilizar será un cuestionario elaborado según los objetivos y variables planteadas. Para ello se realizarán visitas semanales a la consulta externa de la unidad de reumatología, para poder captar a todos los participantes, solicitando previamente su consentimiento informado y disponibilidad de tiempo para la resolución del cuestionario.

El cuestionario constara de dos partes. En la primera parte se incluirán datos generales del participante. En la segunda parte se indagará sobre datos epidemiológicos.

Así mismo, se validará el cuestionario con una población similar a la del estudio.

La segunda fase constara de la toma de muestras sanguíneas a los participantes para realizar el test de QuantiFERON.

La tercera fase será la toma de radiografía de tórax, en la cual se determinará si el participante cuenta con datos radiológicos sugestivos a tuberculosis latente interpretada por el medico radiólogo.

7. PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.

1. Se diseñará una plantilla en una base de datos de Excel validada, la cual permitirá el control de calidad de los mismos. Se ingresarán los datos; se revisará la plantilla luego de su ingreso, para determinar si existen datos inconsistentes, para luego ingresarlos al programa SPSS para su tabulación final.

2. El resumen de los datos recolectados se realizará a través de tablas de frecuencias absolutas y relativas, cálculo de medidas y desviaciones para variable cuantitativas, así como también se hará el cálculo de la prevalencia global y específica por variables recolectadas. Con un intervalo de confianza del 95% de la prevalencia.
3. Se realizará un análisis descriptivo, de las variables explorando la consistencia de los datos y se utilizará la prueba exacta de Fisher, o el OR si el número de población lo permite.
4. Se ordenarán los datos y se presentarán en forma de tablas según el tipo de variable que se exprese.

8. PROCEDIMIENTO.

Primera etapa: Obtención del aval de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rafael Landívar.

Segunda etapa: Obtención del aval institucional

- Aprobación por parte del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Roosevelt

Tercera etapa: Preparación y estandarización del instrumento.

- Antes de la recolección de datos, se seleccionarán a 10 voluntarios con características semejantes a la población de estudio para responder a las preguntas del instrumento de recolección de datos. Se evaluará las dificultades y limitaciones del instrumento, tomando en consideración el tiempo requerido para llenarlo.
- Se corregirán y modificarán, en el instrumento las preguntas que se hayan identificado con dificultades, en el proceso de validación.

Cuarta etapa: Identificación de la población y solicitud de consentimiento informado.

- Se seleccionará a la población estudio, que cumpla con los criterios de inclusión anteriormente descritos.
- Se hablará personalmente con diez participantes cada semana y se les planteará individualmente, con lenguaje claro, el propósito, objetivos, importancia y utilidad del estudio, así como sus riesgos e inconvenientes. Luego de asegurarse de que la información ha sido comprendida, se solicitará su consentimiento de

forma escrita (anexo3). Este procedimiento se continuará durante diez semanas, hasta completar la población.

Quinta etapa: Recolección de datos.

- Entrevista a quienes hayan aceptado participar en el estudio, para lo cual, se aplicará el instrumento de recolección de datos (anexo 4). Deberá asegurarse de llenar todas las preguntas.
- Se realizará toma de radiografía de tórax a cada participante y será evaluada por el investigador junto a la ayuda del radiólogo para la determinación de patrones radiológicos característicos de infección tuberculosa latente.
- Cuando la investigación requiera toma de muestras, se colectarán las muestras sanguíneas de cada participante que haya firmado el consentimiento informado, siguiendo las normas de bioseguridad.

Sexta etapa: Transporte de muestras y procesamiento en el laboratorio.

- Se trasladarán las muestras al laboratorio.
- En el laboratorio se prepararán las muestras y se correrán los reactivos, según las indicaciones del fabricante y siguiendo las normas de buenas prácticas de laboratorio
- Los resultados de las pruebas diagnósticas serán registrados en el instrumento de recolección de datos.

Séptima etapa: Entrega de resultados a participantes.

- Información de los resultados a los participantes en los cinco días hábiles luego de realizar las pruebas de laboratorio.
- Notificación al departamento de Reumatología del Hospital Roosevelt de los pacientes con QuantiFERON TB GOLD positivo para su seguimiento.

9. RESULTADOS

Población en estudio:

Se encontró una población total de 70 pacientes en los registros del departamento de Reumatología del Hospital Roosevelt de estos 35 (50%) pacientes participaron en el estudio, 32 (45%) cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 32 (100%) pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión 27 (84%) pacientes están actualmente con terapia biológica y 5 (16%) no tenían terapia biológica al momento del estudio.

Cuadro 1. Características epidemiológicas y generales de la población con tratamiento biológico de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt 2015 (n=32)

Datos Epidemiológicos		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino	28	88
	Masculino	4	12
Edad	Rango		
	10 – 20	7	22.0
	21 – 30	6	17.0
	31 – 40	3	10.0
	41 – 50	6	19.0
	51 – 60	5	16.0
	61 – 70	5	16.0
Etnia	Ladina	27	84.0
	Maya	5	16.0
Lugar de procedencia	Antigua Guatemala	1	3.0
	Baja Verapaz	1	3.0
	Ciudad de Guatemala	17	54.0
	Chimaltenango	7	22.0
	Nueva Santa Rosa	1	3.0
	Palencia	1	3.0
	San Raymundo	1	3.0
	Santa Rosa	1	3.0
	Santa Cruz del Quiche	1	3.0
	Zacapa	1	3.0
Resultado de COMBE	Positivo	4	12.0
	Negativo	28	88.0

Biológico administrado	Etanercept	13	41.0
	Adalimumab	6	19.0
	Rituximab	9	28.0
	Tocilizumab	4	12.0

Fuente: Ficha de recolección de datos

Distribución de pacientes con diagnósticos reumatológicos:

La distribución de los pacientes con enfermedad reumatológica se encontró que en su mayoría tienen diagnóstico de artritis reumatoide siendo 17 (53%) pacientes, artritis idiopática juvenil 7 (22%), espondiloartrosis 4 (12%), lupus eritematoso sistémico 3 (9%) y dermatomiositis 1 (3%) pacientes.

Cuadro 2. Comorbilidades en pacientes con Terapia Biológica de la Unidad de Reumatología, Hospital Roosevelt 2015 (n=32)

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Comorbilidad	Diabetes Mellitus	2	15.0
	Hipertensión Arterial	7	54.0
	Fumador	1	8.0
	Hipotiroidismo	3	23.0
	Total	13	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Cuadro 3. Hallazgos Radiológicos en los pacientes con Terapia Biológica de la Unidad de Reumatología, Hospital Roosevelt 2015 (n=32)

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Resultado	Normal	28	87.7
	Lesión cicatrizal basal bilateral	1	3.12
	Lesión cicatrizal basal izquierda	2	6.25
	Granuloma Calcificado lóbulo superior Izquierdo	1	3.12

Fuente: Ficha de recolección de datos

Distribución de casos positivos.

De los 32 (100%) pacientes en estudio 4 (12%) fueron positivos al QuantiFERON TB-GOLD teniendo una distribución de la siguiente manera. De los 27 (84%) pacientes con terapia actual 2 (7%) fueron positivos y de los 5 (16%) sin terapia actual 2 (40%) pacientes fueron positivos. 28 (88%) pacientes fueron negativos y no se encontró ningún caso indeterminado. Obteniendo una prevalencia del 12% con un intervalo de confianza del 95% (IC 3.5-29.0).

Características de los pacientes positivos:

Se encontró que los cuatro pacientes positivos son de sexo femenino encontrándose una media de 55 años (42 a 68 años) y una desviación estándar de 10.6, 2 (50%) de los pacientes son del departamento de Chimaltenango, 1 (25%) del departamento del Quiché y 1 (25%) de la ciudad de Guatemala, 3 (75%) con diagnóstico de artritis reumatoide, 1 (25%) con Dermatomiositis.

En cuanto al biológico administrado; rituximab 2 (50%), adalimumab 1 (25%) y etanercept 1 (25%), ninguno de los pacientes presentó COMBE positivo. Entre los hallazgos radiológicos se encontró 1 (25%) paciente con hallazgos normales, 2 (50%) paciente con evidencia radiológica compatible con tuberculosis.

10. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En pacientes reumatológicos existen alteraciones inmunológicas que predisponen el desarrollo de múltiples infecciones. Se ha descrito que presentan a nivel inmunológico déficit del complemento, asplenia funcional, alteración del sistema fagocítico y en la actividad de las células T, con disminución de las células T citotóxicas y alteraciones en la función de las células T supresoras, desarrollando susceptibilidad a infecciones por micobacterias. Añadido a esto el uso de agentes biológicos que producen la disminución de linfocitos T y B, y el uso agregado de corticoides, ampliamente extendido, bloqueando la proliferación de células T citotóxicas, actividad microbicida y respuesta inmune antígeno-específica, produciendo un compromiso importante de la inmunidad celular, y un aumentando el riesgo de infecciones por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*. (4,5)

El interferón gamma es una molécula importante para el escrutinio de la infección tuberculosa, y su participación es imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a dicho microorganismo. Esta citoquina, producida por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK, activa los macrófagos infectados, con la consiguiente liberación de IL-1 y TNF- α que limitan el crecimiento y la multiplicación de las micobacterias, por lo que la ITL se pueden detectar por medio del test de QuantiFERON ya que este hace una medición de las células TNF frente al *Mycobacterium* sp. (4,5)

Un estudio realizado por Guilarte R. et al., en Francia indica que el riesgo de desarrollar tuberculosis es más alto cuando se utiliza el anti-TNF, este estudio fue tipo corte prospectivo el cual analizó pacientes incluidos en el registro RATIO (French Research Axedon Tolerance of Biotherapies), diseñado exclusivamente para analizar todos los casos de tuberculosis que ocurrieron desde febrero de 2004 hasta enero del 2007 en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo terapia anti TNF. En él se confirmaron 69 casos de tuberculosis en un total de 57,711 pacientes año bajo tratamiento anti-TNF durante el período 2004-2006. Por lo que la incidencia anual para tuberculosis ajustada por edad y sexo entre los pacientes que recibían anti-TNF comparada con la población general fue de 116.7 pacientes año (IC 95% 10.6222.9) por 100,000 pacientes, y el Standarized Incidence Ratio (Tasa de incidencia estandarizada [SIR]) fue de 12.2 (IC 95% 9.7-15.5). (48)

En este estudio se encontró que 28 (88%) pacientes son de sexo femenino y 4 (12%) de sexo masculino, esperando que la mayoría de la población sea de sexo femenino ya que las patologías reumatológicas presentan gran incidencia en esta población. En cuanto a las edades de la población se ve una distribución un tanto simétrica siendo una prevalencia el rango de 10 a 20 años con un 22% de la población, la etnia con mayor importancia es la ladina siendo el 84% de los pacientes y el lugar de procedencia la ciudad de Guatemala con un 54% seguido del departamento de Chimaltenango con un 22%.

La Organización Mundial de la salud refiere que el sexo masculino es mayormente diagnosticado con tuberculosis, sin embargo, la tuberculosis es una de las infecciones que presenta una mayor mortalidad femenina, algunos estudios reportan que las mujeres presentan mayores tasas de letalidad y de progresión de infección tuberculosa latente a enfermedad al entrar en la edad fecunda. (2) Sin embargo se espera en cuanto al sexo que este sea de predominio femenino debido a que las enfermedades reumatológicas tienen alta incidencia en los pacientes femeninos.

Se pudo determinar que, en cuanto al tratamiento biológico administrado a los pacientes en la unidad de reumatología del Hospital Roosevelt, tienden a presentar una distribución heterogénea ya que el 41% (13) pacientes tiene terapia con etanercept, 28% (9) rituximab 19% (6) adalimumab y el 12% (4) con Tocilizumab.

Se realizó la clasificación del COMBE, se identificó que el número de pacientes con exposición previa al *Mycobacterium* es de un 12% (4) y el 88% (28) pacientes no ha tenido contacto alguno con personas con tuberculosis, con estos datos se categorizó a la población de la siguiente manera, con combe negativo el 88% (28), combe II el 6% (2), combe III 6% (2), el estudio no reportó ningún paciente con combe I. De los pacientes que se categorizaron en combe II y III no se encontró ninguno con QuantiFERON TB-GOLD positivo.

Entre las comorbilidades encontradas en la población a estudio la principal es la hipertensión arterial 54% (7), seguida de hipotiroidismo 23% (3), diabetes mellitus 15% (2), y fumador 8% (1). El estudio sobre la infección y enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis con terapia biológica realizado en Madrid, España en abril del 2012 por Sánchez, M.A. reportó que 59(34,3%) pacientes presentaban enfermedades previas como Hipertensión, Diabetes Mellitus, Insuficiencia Renal entre otras; previo a la administración de biológico, las cuales predisponen en un 50% el desarrollo de la tuberculosis latente ante la presencia de una inmunidad disminuida en los pacientes.

Una cohorte retrospectiva canadiense de 112,300 pacientes con artritis reumatoide, reportó una tasa total de tuberculosis de 2.2 casos por 1,000 personas año (IC 95% 2.0-2.4), la incidencia de infección entre los pacientes tratados con antagonistas del TNF fue de 2.6 (IC 95% 1.9-3.3) por 1,000 personas año, similar a la de una cohorte de Suecia (1.2 por 1,000 personas años; IC 95% 0.6-2.1) pero superior a la observada en otros sistemas pasivos de registro y fármaco vigilancia. También reportó una tasa de incidencia de tuberculosis ajustada para edad, sexo y comorbilidades con los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs) tradicionales fue de 1.2 (IC 95% 1.0-1.5). Este estudio también reportó el riesgo para tuberculosis mayor con el uso de biológicos OR 17.1 (IC 95% 3.6-80.6). La tasa de incidencia de tuberculosis con el uso de biológicos fue menor en pacientes que recibían glucocorticoides en forma concomitante 0.7 (IC 95% 0.3-1.3) y con biológicos sin terapia esteroidea vs. 1.7 (IC 95% 1.3-2.3) con biológicos y terapia esteroidea. (48)

Del trabajo de Kean y otros autores posteriores, se observa que la tuberculosis en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, se desarrolla en un 98% de los pacientes, esto como resultado de la reactivación de una infección latente y de manera precoz, ya que, como media, la infección aparece dentro de las doce primeras semanas del inicio del tratamiento. (49)

Los registros británicos (British Society for Rheumatology Biologics Register [BSRBR]) los cuales mostraron una incidencia cruda para tuberculosis de 0.5, 1.5 y 0.9 infecciones por 1,000 personas año con etanercept, infliximab y adalimumab respectivamente, y el tiempo entre el inicio del medicamento y la aparición de tuberculosis fue de 3 meses promedio para infliximab, 2 y 9 meses para etanercept y 11 meses para adalimumab. (48)

Un estudio realizado en México por Medina F., en el 2006, reporto que la tasa de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide, es de 6.2 casos por cada 100.000 pacientes/año siendo 37 casos por micobacterias. Este estudio hace también una revisión del último informe emitido por la FDA en el cual se describe la aparición de tuberculosis en 172 de 200,000 pacientes tratados con infliximab, 13 de 2,500 pacientes tratados con adalimumab procedentes de ensayos clínicos, frente a 38 de 150,000 pacientes que recibieron etanercept.

En los hallazgos radiológicos encontrados en la población a estudio se observó que la mayoría de las radiografías de tórax anteroposterior y lateral se reportaron como normal 87.7% (28), 6.25% (2) reporto lesión cictrizal basal izquierda, 3.12% (1) lesión cictrizal basal bilateral y 3.12% (1), Granuloma calcificado en el lóbulo superior izquierdo.

De los 4 (100%) pacientes con QuantiFERON TB-GOLD positivo se encontró en los hallazgos radiológicos 2 (50%) con presencia radiológica con hallazgos compatibles con tuberculosis (uno con lesión cictrizal basal izquierda y uno con Granuloma calcificado en el lóbulo superior izquierdo) y 2 pacientes con radiografía totalmente normal. Las placas fueron interpretadas por el departamento de radiología del Hospital Roosevelt quienes no tenían conocimiento previo del estudio.

El estudio realizado por Sánchez M.A. en abril del 2012 sobre la infección y enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis en tratamiento biológico; se realizaron 1,772 radiografías de tórax, en busca de infección tuberculosa al inicio y previo a un nuevo ciclo de tratamiento biológico. Se identificaron con infección tuberculosa latente 162 pacientes, un 20.55% de la cohorte de expuestos al inicio de la terapia biológica. En el 16.77% (133) de la muestra no se disponía información sobre el estudio de tuberculosis latente. Nueve pacientes (1.51%) presentaron lesiones en la radiografía de tórax interpretadas como posible infección tuberculosa latente. (47)

Se encontró una prevalencia de infección tuberculosa latente en los pacientes de la unidad de reumatología del Hospital Roosevelt es del 12% (IC 3.5-29.0); lo cual indica que de cada 32

pacientes que ingresan al programa de terapia biológica 4 de ellos pueden presentar ITL, detectada por medio del test de QuantiFERON TB-GOLD. Lo cual podría deberse a la sensibilidad y especificidad que presenta el test de QuantiFERON frente a otros métodos de escrutinio como lo son la PPD o los rayos X de tórax. Un estudio realizado en Sudáfrica, demostró la sensibilidad del test global de un 76% y una sensibilidad combinada con la PT/QFG más elevada que la individual llegando a ser de 96% en la misma línea de muestra, otro estudio realizado en Dinamarca con pacientes con sospecha de tuberculosis demostró para QuantiFERON una sensibilidad de 85% con una especificidad baja de 65%. (38)

Algunas de las limitaciones que se tuvo durante la investigación es que no se pudo incluir al total de la población que ha recibido terapia biológica de la unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt debido a que no se cuenta con una base de datos actualizados de los mismos. Otra limitante fue el tiempo de los pacientes y el no apego al tratamiento también influyo en el número de participantes del mismo.

11. CONCLUSIONES

1. La prevalencia en marzo a junio del 2015 de infección tuberculosa latente en los pacientes reumatológicos que recibieron terapia biológica es del 12%, y la mayoría de pacientes pertenecen al sexo femenino.
2. Se encontró que el 75% de la población con QuantiFERON TB-GOLD están con tratamiento con anti TNF, y el 25% con Rituximab.
3. De la población positiva al QuantiFERON TB GOLD, se encontró que el 75% de la población tiene diagnóstico de artritis reumatoidea.

12. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda el uso de la prueba de QuantiFERON para un tamizaje específico de la tuberculosis latente y así prevenir la reactivación de la misma, previo inicio de tratamiento con biológicos.
2. Referir a la Unidad de Tuberculosis de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt para el tratamiento de Infección Tuberculosa Latente, a los pacientes que presentaron QuantiFERON positivo.
3. Realizar estudios con población más amplia para determinar la asociación entre QuantiFERON y biológico administrado.
4. Ampliar el estudio dando seguimiento a los casos estudiados y a los no incluidos para determinar su evolución en el tiempo.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Barrios J., Castañón M., Flores M., Hernández R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. Salud pública de México (revista en línea). 2010 (accesado 29 de abril 2014); 52(1): (9 paginas). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342010000100011>
2. Rodas J., Meléndez J., Poron C., Mejia C. Vigilancia de tuberculosis en el hospital Roosevelt, Guatemala 2007-2012. (trabajo de posgrado) Guatemala; Universidad del Valle de Guatemala. Facultad de Ciencias y Humanidades, 2013.
3. Barragán J., Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis. MedIntMex. (revista en línea).2011 (accesado 23 de abril 2014); 27(1): (paginas 52-57). Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim111f.pdf
4. Arenas M., Hidalgo C. Jimenez J. La infección tuberculosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico: situación en España. ReumatolClin. (revista en línea). 2013 (accesado 25 de abril 2014); 9(6): (paginas 369-372). Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90250962&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=273&ty=69&accion=L&origen=reuma&web=www.reumatologiaclinica.org&lan=es&fichero=273v09n06a90250962pdf001.pdf
5. Arias M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. ArchBronconeumol. (revista en línea). 2011 (accesado 26 de abril 2014); 47(10): (paginas 521-530). Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/avances-el-diagnostico-infeccion-tuberculosa/articulo/90027939/>
6. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en la Región de las Américas, Informe regional 2011: Epidemiología, control y financiamiento. Washington D.C. OPS, 2012.
7. Rodriguez J. Tuberculosis latente.RevChilEnfRespir. (revista en 40 línea). 2012 (accesado 30 de abril 2014); 28(1): (paginas 61-68). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-73482012000100009&script=sci_arttext

8. Van der Heijde D, Kiviz A, Schiff M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* (revista en línea). 2006 (accesado el 30 de abril 2014); 54(21): (paginas 36-46). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802350>
9. Calabuig E., Salavert M. Riesgo infeccioso. *Actas Dermosifiliogr.* (revista en línea). 2008 (accesado el 23 de abril 2014); 99(4): (paginas 14-22). Disponible en: www.actasdermo.org/es/riesgo-infeccioso/articulo-resumen/13125453/
10. Gómez J., et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedad reumática. *Reumatología clínica.* (revista en línea). 2011 (accesado el 25 de abril 2014); 334(1): (paginas 15). Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/consenso_gestionriesgobiol.pdf
11. Idrovo B., Bitran R., Análisis del progreso en el logro de los objetivos de desarrollo del milenio para salud en Guatemala., Birtran y Asociados para PHRplus. USAID. 2006.
12. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis SS. 2000.
13. Avila C., Respuesta a la prueba de tuberculina en un grupo de estudiantes de medicina expuestos a un medio hospitalario. UFM Tesis. 1998:2-23.
14. Rodríguez J., Prueba tuberculínica., comisión honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes (CHLA-EP). Oddo, M, T. Renno, Aattainger, T Bakker, HR MacDonald and PRA Meylan PRA 1998. Fasligandinduced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.* 160: 5448– 5454.
15. Reiling, N, C Holscher, Afehnbach, S Kroger, CJ Kirschning, S Goyert and S Ehlers 2002. Toll-like receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 169(7):3480-4.
16. Abel, B, N Thieblemont, VJ Quesniaux, N Brown, J Mpagi, K Miyake, F Bihl and B Ryffel 2002. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.* 169(6):3155-62.

17. López-Hernández, C. 2001. Efecto de *Mycobacterium tuberculosis* y sus fracciones en la producción de citocinas. Tesis de Licenciatura. U. A. Chiapas (Chiapas, México)
18. Arce-Mendoza, A, G Arellano-Rangel, A Revol, A Rendón, M Salinas-Carmona, AG Rosas-Taraco 2004. Citocinas en lavado bronco alveolar de pacientes con tuberculosis. *Medicina Universitaria*. 6:88-95.
19. Martinez G.; “Diccionario medico”; 2da 42ínea42n, Editorial: Zamora, Bogota, Colombia, Pag. 1288
20. Muller, I, S Cobbold, H Waldmann SHE Kaufmann SHE. 1987. Impaired resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection after selective in vivo depletion of L3T4+ and Lyt2+ T cells. *Infect. Immunol.* 55: 2037– 2041.
21. Rosas A., Arce A., Tuberculosis: Mecanismos de defensa, inmunopatogenesis y biomarcadores. *Revista salud pública y nutrición: Respyn. (Mexico)*. 2007;8(4):20-27.
22. Sousa, AO, R Mazzaccaro, DG Russell, FK Lee, OC Turner, S Hong, L Van Kaer and BR Bloom 1999. Relative contributions of distinct MHC class I-dependent cell populations in protection to tuberculosis infection in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. 97: 4204– 4208.
23. Castro P., *Inmunología de la tuberculosis*. Bgb-biogen. 2005: 6:153-159.
24. Dunlap NE, Briles DE., *Immunology of tuberculosis in Bass J. Tuberculosis*. *MedClin North Am*. 1993;77:1235-51
25. Medina Rodríguez F. *Terapia biológica e infecciones*. Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes. Centro médico nacional Siglo XXI. Instituto mexicano del Seguro social. México DF. 2006; (6): 302-12
26. Barquero Flores L., *Prueba de la tuberculina (PPD) aspectos técnicos y teóricos*. *Revista médica (Costa Rica y Centroamérica)*. 2009;(588):193-196.
27. National Collaboratin Center for Chronic Conditions. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London: Royal College of Physicians, 2006 (60).
28. Brooks G., Buter J., Morse J. *Micobacterias*. *Microbiología medica de Jawetz, Melnick, Adelbe*. 18ª edición. México, D.F. Manual moderno. 2010; 313-324.

29. Cascade J., Pascal I., Eguia V., Hueto J., Diagnostico de la infección tuberculosa. Anales. 2007;30.
30. Rodriguez J. Epidemiologia de la Tuberculosis. Comisión honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes- CHLA-EP. Departamento de tuberculosis.
31. Bermejo M.C., Clavera I, De la Rosa M, Marín B. Epidemiologia de la Tuberculosis. Anales del Sistema Sanitario de Navarra (revista en línea). 2007 (accesado 18 de octubre 2014); 30(1.2). disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400002
32. Gamboa R., Acevedo E., Gutiérrez C., Ponce D., Pastor C., Alfaro J., et al; Riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide. Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ISSN 1025-5583 (pags 310-317) disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v67n4/a05v67n4.pdf>
33. Silva D. Silva B. Torres P. Santana P. Junqueira A. Fouad M. Tuberculosis latente en la artritis reumatoide. Evaluación de la respuesta celular y tomografía computarizada de alta resolución. ElsevierDoyma. (revista en línea). 2012 (accesado 6 de octubre 2014); 48(5): (Paginas 144-149).
34. Detección de TB pacientes reumatológicos, Diagnostico y prevención de tuberculosis en pacientes con enfermedad reumáticas inflamatoria.
35. Sociedad Española de Reumatología. Que es la artritis reumatoide. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/02.pdf>
36. Ruderman E. Tambar S. Artritis Reumatoide. Colegio Estadunidense de Reumatología. Agosto 2012. Disponible en: <file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrador/Mis%20documentos/Downloads/ra-esp.pdf>
37. Pérez E, Gómez-Reino JJ. Eficacia y seguridad de los tratamientos antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide. MedClin (Barc). 2008;130 (5):179-87.Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v17_n3.pdf
38. García M. Fernández V. Mir I. Cifuentes C. Campins A. Payeras A. Serrano A. Ortiz A. Valor de QuantiFERON-TB Gold Test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis

pulmonar y extra pulmonar. *Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (accesado el 4 de octubre 2014) 2010; 28(10): (paginas 685-689) Disponible en: www.elsevier.es/eimc.

39. Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993 Dec; 17(6):968-975.
40. QuantiFERON-TB Gold. Ensayo del interferón gamma en sangre entera, mide la reacción a los antígenos peptídicos ESAT-6, CF7.1, TB7.7. Cellestis. (método en tubo).
41. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005 Apr; 34(5 Suppl 1):12-18.
42. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008 Oct; 8(10):601-611.
43. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun; 68(6):797-804.
44. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, et al. Inhibition of antituberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4):R114.
45. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002 Feb 27; 287(8):991-995.
46. Solovic I, Sester M, Gomez Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *The European respiratory journal* 2010; 36(5):1185.

- 47.** Sanchez M. A. Infeccion y enfermedad tuberculosa en el paciente con psoriasis en tratamiento biológico hospital universitario de la Princesa, España, 2012. (trabajo de posgrado) Madrid; Universidad Autonoma de Madrid. Facultad Medicina, departamento Medicina. 2012.

- 48.** Guilarte A, Ponte H, Valera J, García J, Levy G, España M, et al. Despistaje, Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis en pacientes con indicación de terapias biológicas: Hospital Universitario de Caracas; Programa Nacional de Enfermedad Reumatología. Pag. 1-28.

- 49.** Martínez J., La Tuberculosis en pacientes candidatos o en tratamiento con fármacos biológicos. Servicio de Apartado Digestivo; Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. CHUVI. Pag. 1-9.

- 50.** Caballero C, Pinzón L., Artritis reumatoide tratada con inhibidores del factor de necrosis tumoral α (Anti-TNF- α) y tuberculosis pulmonar. Presentación de caso. Salud Uninorte. Barranquilla (Col). 2006; 22 (1): 29-39.

14. ANEXO.

Anexo 1.

CLASIFICACION DEL COMBE.

Clase	Criterio
I	Contacto esporádico con personas con tuberculosis
II	Contacto frecuente con familia o amigos con diagnóstico de tuberculosis
III	Contacto dentro del núcleo familiar o de trabajo con personas con tuberculosis.

Fuente: Medina Rodríguez F. Terapia biológica e infecciones. Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes. Centro médico nacional Siglo XXI. Instituto mexicano del Seguro social. México DF. 2006; (6): 302-12

Anexo 2.

INTERPRETACION DEL TEST DE QuantiFERON – TB Gold IT.

Los resultados del ensayo QuantiFERON TB Gold IT se interpretarán según los siguientes criterios:
Nota: para diagnosticar o descartar una tuberculosis, o para evaluar la probabilidad de una infección latente por tuberculosis es necesario recabar una serie de datos epidemiológicos, históricos, médicos y diagnósticos que habrá que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados del análisis QuantiFERON-TB Gold IT.

1. Utilizando Tubos Blancos, de Antígeno TB y de Mitógeno.

<u>Blanco</u> (UI/ml)	<u>Antígenos TB menos blanco</u> (UI/ml)	<u>Mitógeno</u> <u>menos</u> <u>blanco</u> (UI/ml) ¹	Resultado del QuantiFERON® -TB Gold IT	Informe/Interpretación
≤ 8.0	<0.35	≥ 0.5	Negativo	Infección por <i>M. tuberculosis</i> improbable
	≥ 0.35 y < 25% del valor nulo	≥ 0.5		
	≥ 0.35 y ≥ 25% del valor nulo	Cualquiera	Positivo²	Infección por <i>M. tuberculosis</i> probable
	<0.35	< 0.5	Indeterminado³	Resultados inutilizables para determinación de antígeno TB
	≥ 0.35 y < 25% del valor nulo	< 0.5		
>8.0	Cualquiera	Cualquiera		

¹Los positivos en la medición de mitógeno (y en ocasiones de antígenos TB) suelen estar fuera de los límites del lector de microplacas. Esto no afecta a los resultados.

²Si no se sospecha una infección por *M. tuberculosis*, un resultado inicialmente positivo puede confirmarse volviendo a analizar las primeras muestras de plasma por duplicado con el ELISA QuantiFERON® -TB Gold. Si el segundo análisis de una o de ambas réplicas da positivo, se considera que el individuo ha dado positivo en el ensayo.

³En el apartado Resolución de problemas se detalla posibles causas.

⁴En estudios clínicos realizados, menos del 0.25% de los sujetos mostraron un volumen de interferón- γ >8 de UI/mL en el análisis blanco. Es imposible establecer correlación alguna entre el volumen de interferón gamma medido y el grado de infección, de respuesta inmune o la probabilidad de que la enfermedad entre en su fase activa.

Anexo 3.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

He sido invitado cordialmente a participar en el estudio:

Tuberculosis Latente en Pacientes con Terapia Biológica.

El uso de la terapia biológica en pacientes con enfermedad reumatológica tiende a predisponer a la reactivación de infecciones graves y oportunistas, como consecuencia del déficit de la inmunidad celular. Entre las infecciones por bacterias que pueden llegar a desarrollarse están la tuberculosis, infecciones por micobacterias atípicas, así como la reactivación de las mismas, por lo que el propósito del estudio es identificar si existe infección tuberculosa latente en pacientes bajo terapia biológica así como su posibilidad de desarrollarla en un futuro, caracterizando clínica y epidemiológicamente a pacientes bajo terapia biológica, el diseño del estudio es descriptivo de corte transversal el cual tiene como duración seis meses, con la participaran de 60 pacientes.

En dicho estudio su participación consistirá en dos sesiones la primera será para recolección de datos personales por medio de una entrevista, la segunda cita consistirá en la extracción sanguínea de aproximadamente 8cc, la cual será identificada con un código personalizado y analizada en el laboratorio, y la toma de una radiografía de tórax, dichos procedimientos no pondrán en riesgo su salud física y mental, así como su integridad. Los resultados serán entregados personalmente con la debida confidencialidad.

En el estudio participarán únicamente pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad reumatológica, bajo terapia biológica y combe positivo al momento de la entrevista. La asistencia a ambas citas es la que determinará su participación completa en el estudio, si llegase a faltar a alguna o no cumpliera con los criterios de inclusión será informado de su rechazo para la participación de la investigación.

La toma y recolección de muestras sanguíneas se realizará bajo estrictas medidas de bioseguridad por lo cual el participante no correrá riesgos de infección al momento del estudio. Para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente se utilizará el test de QuantiFERON-TB Gold IT.

El beneficio del estudio es determinar la incidencia de la infección tuberculosa latente en pacientes reumatológicos bajo terapia biológica y cómo esta influye en el desarrollo de la tuberculosis en el futuro, con el objetivo de sentar bases enfocadas en dirigir estrategias y medidas de profilaxis para los pacientes con terapia biológica e infección tuberculosa latente.

Por lo que su participación es totalmente voluntaria, pudiendo retirarse del estudio en cualquier momento si así lo desea, ya que no se le forzará a realizar algún procedimiento que dañe de alguna manera su integridad, su salud física y emocional. Por su participación en el estudio usted no recibirá ninguna compensación económica. Una vez culminada las etapas del estudio se le entregará personalmente con forme al código asignado su resultado, los que serán publicados bajo el anonimato, en ningún momento se revelará su identidad, quedando así a disposición del comité de ética de investigación del Hospital la revisión de los mismo para su futura publicación.

Si en algún momento del estudio usted decide retirarse o presenta alguna molestia con respecto a la evaluación, podrá informarle a la investigadora Karina Díaz, al número 41505402 o a su asesora Dra. Nancy Sandoval al número: 50161765

He leído detenidamente el presente consentimiento informado y me ha quedado claro de mi participación voluntaria en la presente investigación, también he podido hacer preguntas acerca de la misma y de los beneficios que tendrá hacia mi persona y a los demás pacientes, las cuales me han quedado claras y no tengo alguna duda, así como se me ha explicado que mi participación es totalmente voluntaria y que me puedo retirar de la investigación en cualquier momento que desee así como puedo negarme a participar en la misma

Consiento voluntariamente participar en la presente investigación, así como recibo fotocopia del mismo totalmente firmado.

Nombre: _____ Firma: _____

Identificación: _____ fecha: _____

Si es menor de Edad:

Yo _____ con numero de DPI _____ en calidad de tutor del paciente: _____ doy mi consentimiento libremente y sin coacción.

Si es analfabeta:

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que él o la paciente ha dado el consentimiento libremente y sin coacción.

Nombre del testigo: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

Nombre del investigador: _____ Firma: _____

Fecha: _____

Anexo 4.

ENCUESTA.

**INFECCION TUBERCULOSA LATENTE EN PACIENTES CON TERAPIA
BIOLOGICA DE LA UNIDAD DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL ROOSEVELT,
GUATEMALA 2015.**

1. DATOS GENERALES

Nombre: _____ Sexo: Femenino Masculino

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____ Estado
civil: _____

Etnia: Ladina Mestizo Indígena Garífuna.

Escolaridad: Ninguna Primaria Básicos Diversificado Universitaria

Ocupación: _____ Originario: _____ Residente: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

2. CARACTERISTICAS DE VIVIENDA.

2.1 Su vivienda es de: Block Ladrillo Bajareque otro

2.2 El techo de su vivienda es de: Lamina Fundido otro

2.3 El suelo de su vivienda es de: Cemento Piso de Granito Cerámico
Tierra

2.4. Número de habitantes en su casa:

2.5 Número de Habitaciones en su casa:

2.6. Número de Habitantes por cuarto:

3. ANTECEDENTES MEDICOS

3.1 Enfermedad Reumatológica que padece: _____

3.2 Año en que le diagnosticaron el padecimiento Reumatológico:

3.3 Año en el que inicio el tratamiento biológico: _____

3.4 Cuál de los siguientes biológicos le administran:

Etanercept		Adalimumab		Rituximab		Tocilizumab	
------------	--	------------	--	-----------	--	-------------	--

3.5 Toma alguno de los siguientes medicamentos:

Plaquinol	Si	No	Metrotexate	Si	No	Prednisona	Si	No	Leflunomida	Si	No
Azatioprina	Si	No	Ciclofosfamida	Si	No	AINE	SI	No			

4. COMORBILIDADES.

4.1 Padece de alguna de las siguientes enfermedades:

Diabetes Mellitus	Si	No	Hipertensión Arterial	Si	No	Hipotiroidismo	Si	No
Asma Bronquial	Si	No	Neoplasia	Si	No	VIH	Si	No
Alcoholismo	Si	No	Fumador	Si	No			

4.2 Toma algún otro medicamento: Si No Cual _____

4.3 Le han diagnosticado alguna vez Tuberculosis: Si No

Hace cuánto tiempo: Seis meses Un año Dos años Más de dos años

Tuvo tratamiento: Si No

Cuanto tiempo lo tomo: Dos meses Seis meses Nueve Meses Un año

4.4 Recuerda haber tomado alguno de los siguientes medicamentos:

Rifampicina	Si	No	Isoniacida	Si	No	Etambutol	Si	No	Ofloxacina	Si	No
Pirazinamida	Si	No	Estreptomicina	Si	No	Propiomicina	Si	No	Capreomicina	Si	No

4.5 Ha estado usted ingresado en algún Hospital: Si No

En qué hospital HR HGSJDD IGSS Otro

En qué año: _____ En qué servicio estuvo: _____

Cuanto tiempo estuvo hospitalizado: _____

Cual fue el motivo de su ingreso: _____

5. CLASIFICACION COMBE:

5.1 Ha tenido contacto alguna vez con una persona con diagnóstico de tuberculosis:

Si No

Hace cuánto tiempo: Seis meses Un año Más de un año

5.2. Ha tenido contacto frecuente con una persona con tuberculosis Sí No

Esta persona es: Familiar Amigo Vecino compañero de trabajo

Hace cuánto tiempo tuvo contacto con esta persona: Tres meses Seis meses
Un año Más de un año

5.3 Dentro de su hogar le han diagnosticado a alguien tuberculosis: Sí No

Hace cuánto tiempo: Seis meses Un año Más de un año

6. TAMIZAJE CLINICO

6.1 En el último año ha presentado alguno de los siguientes síntomas

Tos de más de 14 días	Si	No	Tos de más de 3 meses	Si	No	Tos con sangre	Si	No
Tos con flema	Si	No	Debilidad o cansancio	Si	No	Pérdida de peso	Si	No
Sudoración nocturna	Si	No	Falta de apetito	Si	No	Fiebre sin explicación	Si	No
Escalofríos	Si	No	Falta de aire al caminar	Si	No	Dolor torácico	Si	No
Alergias	Si	No	Eritema nodoso	Si	No	Conjuntivitis flictenar	Si	no

6.2. Alguien en casa presenta alguno de los siguientes síntomas

Tos de más de 14 días	Si	No	Tos de más de 3 meses	Si	No	Tos con sangre	Si	No
Tos con flema	Si	No	Debilidad o cansancio	Si	No	Pérdida de peso	Si	No
Sudoración nocturna	Si	No	Falta de apetito	Si	No	Fiebre sin explicación	Si	No
Escalofríos	Si	No	Falta de aire al caminar	Si	No	Dolor torácico	Si	No
Alergias	Si	No	Eritema nodoso	Si	No	Conjuntivitis flictenar	Si	no

6.3 Le han realizado la prueba de tuberculina: Sí No

Hace cuánto tiempo: _____ Fue: Positivo Negativo