

## TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA. HOSPITAL I.V.S.S DR. RAFAEL CALLES SIERRA, PUNTO FIJO, ESTADO FALCÓN.

*Latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with antagonists alfa tumor necrosis factor. Hospital I.V.S.S Dr. Rafael Calles Sierra, Punto Fijo, Falcón State.*

---

Rodríguez, Elaudi <sup>1</sup>  
Sampol, María <sup>2</sup>

<sup>1</sup> IVSS Hospital Dr. Rafael Calles Sierra. Punto Fijo, Estado Falcón. Email: elaudirodriguez@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5659-1063

<sup>2</sup> IVSS Hospital Dr. Rafael Calles Sierra. Punto Fijo, Estado Falcón. ORCID: 0009-0009-5191-1326

---

### RESUMEN

La incidencia de Tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide es hasta 4 veces más alta cuando se compara con la población general, incrementándose el riesgo con el uso de drogas antagonistas factor de necrosis tumoral alfa (Anti FNT- $\alpha$ ). En Venezuela no hay estudios publicados al respecto. El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con artritis reumatoide tratados con antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa en la consulta de Reumatología del Hospital Dr. Rafael Calles Sierra, Punto Fijo, Estado Falcón. El estudio es de tipo descriptivo, ambispectivo, de corte transversal, exploratorio, no experimental, conformado por una muestra de 90 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide a quienes se le aplicó un instrumento, revisión de historia clínica y aplicación de PPD y Booster. El análisis estadístico se realizó con pruebas descriptivas e inferenciales, obteniéndose una prevalencia de 33,3% de tuberculosis latente; y factores de riesgo estadísticamente significativos, como edad, sexo, estrato social, hacinamiento, tiempo de diagnóstico de la enfermedad y del tratamiento e índice de actividad. En conclusión, las pruebas de PPD y Booster siguen siendo una herramienta de gran utilidad, menor costo y fácil aplicación en la detección de tuberculosis latente y la evaluación de los factores de riesgos para tuberculosis previo al uso de terapia biológica anti FNT disminuyen la prevalencia de esta patología.

**Palabras claves:** Artritis reumatoide, tuberculosis latente, antagonistas factor de necrosis tumoral alfa, PPD y Booster.

### ABSTRACT

*The incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis is up to 4 times higher when compared with the general population, increasing the risk with the use of drugs antagonists tumor necrosis factor alpha (Anti FNT-  $\alpha$ ). In Venezuela there are no published studies on the matter. The aim of this study was to estimate the prevalence of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with antagonists of Tumor Necrosis Factor Alpha in Rheumatology Hospital Dr. Rafael Calles Sierra, PuntoFijo, Falcón State. The study is descriptive, ambi-spective, cross-sectional, exploratory, not experimental, consisting of a sample of 90 patients diagnosed with rheumatoid arthritis who was applied an instrument, review of medical history and application of PPD and Booster. Statistical analysis was performed using descriptive and inferential evidence, obtaining a 33.3% prevalence of latent tuberculosis; and statistically significant risk factors such as age, sex, social status, overcrowding, time of disease diagnosis and treatment and rate of*

*activity. In conclusion, the evidence of PPD and Booster remain a useful tool, lower cost and easy application in the detection of latent tuberculosis and assessment of risk factors for pre tuberculosis to the use of biological therapy anti TNF decrease the prevalence of this pathology.*

**Keywords:** *Rheumatoid arthritis, latent tuberculosis, tumor necrosis factor antagonists alpha, PPD and Booster.*

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica frecuente en la población general, con una prevalencia del 1%, oscilando entre el 0,3 y el 2,1%, que incide negativamente sobre la calidad de vida del paciente y que tiene un gran potencial incapacitante con un alto un impacto en la salud pública al ocasionar considerables gastos directos e indirectos, al afectar una población económicamente activa. <sup>1,2</sup>

Las mujeres sufren la enfermedad con una frecuencia 3 veces mayor que los hombres. La prevalencia aumenta con la edad, y la diferencia entre los sexos disminuye en el grupo de población de edad avanzada. La AR se observa en todo el mundo y afecta a todas las razas. <sup>4</sup>

Por tratarse de una enfermedad inmunológica, diversas citoquinas se encuentran involucradas en su fisiopatología, entre ellas, el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT) es una citoquina producida mayoritariamente por macrófagos en respuesta a estímulos que activan a receptores tipo toll (TLR), pero que también es secretada por células T, células B y células Natural Killer activadas. <sup>5</sup>

El tratamiento de la AR ha ido evolucionando a lo largo de los años y su objetivo es alcanzar la remisión de la enfermedad o controlar la actividad de la enfermedad lo mejor posible, buscando alivio sintomático, preservación de la capacidad funcional, tanto para las actividades cotidianas como las laborales, mantener la calidad de vida.<sup>7</sup> Los fármacos que modifican la enfermedad son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), entre ellos la cloroquina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, leflunomida y el metotrexato (MTX). <sup>7</sup>

La Terapia Biológica mejora el perfil de eficacia de los FARME y son útiles en pacientes refractarios a ellos. La tendencia actual es a iniciar la terapia biológica al fracasar el FARME y existe evidencia, en el caso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), de su eficacia desde el inicio de la enfermedad. <sup>7</sup>

En Venezuela, las guías para el tratamiento de la artritis reumatoide con Agentes Biológicos pretenden mejorar la calidad de la atención de salud de los adultos con Artritis Reumatoide (AR), así como optimizar las decisiones clínicas, al sustituir las creencias inapropiadas por prácticas actualizadas. <sup>4, 21</sup>

Los pacientes con enfermedad reumática presentan un riesgo elevado para tuberculosis, el uso de agentes anticitoquinas, en particular los inhibidores FNT-alfa están asociados con un

significante incremento en el riesgo de la misma. Recomendaciones específicas han sido aprobadas para la prevención de la reactivación de infección por tuberculosis latente en pacientes tratados con los agonistas FNT<sup>10</sup>. Entre las terapias biológicas antagonistas del FNT- $\alpha$  que son; la proteína de fusión con el receptor soluble (Etanercept) y dos anticuerpos monoclonales (Infliximab y Adalimumab).<sup>11, 12</sup>

La infección con *Mycobacterium tuberculosis* es una de las tres causas más frecuentes de muerte a nivel mundial resultante de infección por un solo agente causal. Factores epidemiológicos responsables de resurgimiento de la tuberculosis incluyen asilamiento, personas sin hogar, abuso de drogas endovenosas, una creciente negligencia en los programas de control de la misma, migración, y la más notable la epidemia de SIDA.<sup>17</sup>

No existe método diagnóstico 100% específico ni sensible para la infección de TB latente y con los métodos actuales disponibles no se puede predecir con certeza cuales pacientes desarrollaran TB activa durante la terapia con anti TNF- $\alpha$ . Personas que han tenido estados prolongados en áreas con alta incidencia de TB mayor a 3 meses, han estado en contacto con pacientes con infección por TB, evidencia radiológica demostrada de TB previa, infección o previo tratamiento para TB activa son consideradas como riesgo para el desarrollo de TB latente.

Desde el año 2002, la Food and Drug Administration (FDA) recomienda el cribado de TB y quimioprofilaxis en caso de infección tuberculosa latente, previo al inicio de fármacos anti TNF- $\alpha$ . Las situaciones en las que se debe realizar profilaxis son: a) contacto reciente con TB documentada; b) antecedente de TB sin tratamiento correcto, y c) test de Mantoux positivo y/o secuelas radiográficas de TB. Con esta medida se ha reducido de forma dramática la aparición de TB en pacientes con anti TNF- $\alpha$ ; sin embargo, se siguen detectando casos de TB a pesar de estudio de cribado inicial negativo.<sup>26</sup>

Con la finalidad de disminuir el riesgo de desarrollar TB en pacientes bajo terapia con agentes biológicos, se han establecido normas de screening precoz. Estas incluyen: historia clínica y examen físico completo, Prueba de Tuberculina o derivado proteico purificado (PPD), radiografía de tórax y el IGRA (Interferón gama release assays). Los IGRA se usan en pocos países por su alto costo y escasa experiencia clínica; son técnicas diagnósticas basadas en la producción in vitro de FNT- $\alpha$  por los linfocitos en respuesta a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. Tiene mayor sensibilidad y especificidad (alcanza 96% a 100%).<sup>27</sup>

La segunda estrategia utilizada es la aplicación del refuerzo del PPD 3 semanas después de obtener el primer PPD negativo, para ello la induración es interpretada 72 h después de la inyección. Se considera un paciente positivo en la prueba de refuerzo, con una induración  $\geq 5$

mm dentro de un período de 72 h; aun cuando no hay un método estándar de oro para definir LTBI.<sup>29</sup>

En aquellos sujetos con diagnóstico de TB latente está indicado realizar quimioprofilaxis. La Sociedad de Reumatología española sugiere realizar quimioprofilaxis. El fármaco más utilizado es la Isoniacida, con dosis de 300 mg al día, se aconseja para maximizar su eficacia los regímenes de 9 meses. El tratamiento de la infección activa se basa en la terapia estándar, no hay evidencias que este tipo de pacientes necesiten prolongar la duración del tratamiento, existe la posibilidad de aparición de las formas multirresistentes y de una respuesta paradójica con empeoramiento de la clínica respiratoria tras comenzar el tratamiento anti TBC.<sup>30</sup>

De acuerdo a las normas del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis Venezolano, es necesario y considerado en el protocolo de inicio para la administración de terapia biológica, la realización de PPD previo, como prueba de mayor utilidad para el despistaje de TB latente. Practicar un segundo PPD en pacientes con un primer PPD negativo, especialmente en aquellos mayores de 60 años y trabajadores de la salud, o en los que se sospeche pérdida de su habilidad para reaccionar a la tuberculina. Una segunda prueba, llamada fenómeno de booster; aumenta la sensibilidad.<sup>26</sup>

Mencionada la importancia a nivel mundial, el impacto de la artritis reumatoide y que el tratamiento de la misma pueda repercutir en la prevalencia e incidencia de tuberculosis, se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuál es la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con artritis reumatoide tratados con antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa en la consulta de Reumatología del Hospital Dr. Rafael Calles Sierra, Punto Fijo, Estado Falcón?

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo Determinar la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con artritis reumatoide tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) durante el periodo 2014 - 2019 en la Consulta de Reumatología del IVSS Hospital Dr. Rafael Calles Sierra de Punto Fijo - Venezuela, de abril-agosto 2019.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, ambispectivo, de corte transversal, tipo de investigación Exploratoria. Diseño de investigación No experimental. La población se conformó por todos los pacientes con artritis reumatoide, registrados en la Consulta de Reumatología del Hospital Dr. Rafael Calles Sierra del IVSS de Punto Fijo durante el periodo 2014-2019 recibieron y/o reciben tratamiento con terapia biológica anti FNT- $\alpha$ . La muestra fue de tipo no probabilística, supedita a la presencia de criterios de inclusión, criterios de exclusión y lapso de la investigación; y se obtuvo por medio de muestreo intencional.

Los criterios de Inclusión para la fase retrospectiva fueron: Pacientes con artritis reumatoide registrados en la Consulta de Reumatología que recibieron y/o reciben tratamiento con terapia biológica anti FNT- $\alpha$ , con pruebas de PPD y booster negativas previas al inicio de la terapia biológica durante el lapso 1 de septiembre de 2014 a 31 de mayo de 2019, mayores de 18 años.

Criterios de Inclusión para la fase prospectiva: Firma de Consentimiento Informado, Pacientes con artritis reumatoide registrados en la Consulta de Reumatología que reciben tratamiento con terapia biológica anti FNT- $\alpha$ , con pruebas de PPD y booster negativas previas al inicio de la terapia biológica durante el lapso 1 de junio a 30 de septiembre de 2019, mayores de 18 años.

Los Criterios de Exclusión de fase retrospectiva y prospectiva: Pacientes con diagnóstico previo de tuberculosis y/o enfermedad oncológica. Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, HIV/SIDA, uso de corticosteroides.

En lo que respecta a la Técnica de Recolección de Datos, por tratarse de un estudio ambispectivo, la investigación se desarrolló en dos fases; la fase retrospectiva donde se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes con artritis reumatoide registrados en la Consulta de Reumatología durante el lapso 1 de septiembre de 2014 a 31 de mayo de 2019 que recibieron y/o reciben terapia biológica anti FNT, y la fase prospectiva donde firmaron el Consentimiento Informado. Se procedió a aplicar el instrumento, la cual consta de tres (3) partes, anotándose en cada una lo siguiente: En la parte I lo referente a la prevalencia considerando el número de pacientes con artritis reumatoide y tuberculosis latente utilizando como método diagnóstico la prueba de PPD y booster. En la parte II las características socio-demográficas tipo edad, sexo y Graffar. En la parte III los factores de riesgo tales como: ocupación, hacinamiento y estado nutricional.

El diagnóstico de tuberculosis latente se realizó considerando el valor del PPD aplicada, leída e interpretada, por personal capacitado, según las normas del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, que de acuerdo al protocolo de inicio de terapia biológica debe ser mayor de 5 mm con lectura a las 72 horas. En caso de PPD reportar negativo (< 5mm) se realizó prueba booster a las 3 semanas, reportando positivo para tuberculosis latente induración mayor o igual a 5mm. Estas pruebas diagnósticas fueron administradas e interpretadas por el personal adscrito al Programa Regional Integrado de la Tuberculosis de SILOS de Paraguaná.

## **ANALISIS DE LOS RESULTADOS**

Se utilizaron técnicas de Estadística Descriptiva mediante el uso del Programa Estadístico Computarizado IBM – SPSS versión 21, y para determinar la correlación entre las variables en

estudio, se utilizó la Prueba de Independencia del Chi-Cuadrado que se aplica para determinar la relación entre dos variables categóricas o cualitativas.

Es importante resaltar, que los 30 pacientes con artritis reumatoide que recibieron y/o reciben tratamiento con antagonistas del FNT- $\alpha$ . y que resultaron positivos para tuberculosis latente, son en su mayoría del sexo femenino, obesas, mayores de 45 años (edad promedio de 54,93 años), procedentes del medio urbano, con más de 6 años con diagnóstico de artritis reumatoide, con hacinamiento, del estrato IV de nivel socioeconómico, con más tiempo con tratamiento con Etanercept y metrotexate y alta actividad de la enfermedad.

Un total de 22 pacientes, que representan el 24,4% de la muestra, resultaron positivos para tuberculosis latente. El 75,6% (68 pacientes) de la muestra resultaron negativos según esta prueba ( $< 5\text{mm}$ ). (tabla 1).

**TABLA N° 1:** Distribución de la muestra de acuerdo a los resultados prueba PPD y booster positivo.

PPD positivo	Frecuencia	Porcentaje	Booster positivo	Frecuencia	Porcentaje
Si	22	24,4	Si	8	8,9
No	68	75,6	No	60	66,7
Total	90	100	Total	68	75,6

A los pacientes negativo ( $< 5\text{mm}$ ), se les realizó la Prueba Booster a las 3 semanas, considerando positivo para tuberculosis latente induración mayor o igual a 5mm. Estas pruebas diagnósticas fueron administradas e interpretadas y supervisadas por el personal adscrito al Programa Regional Integrado de la Tuberculosis de SILOS de Paraguaná. Se determinó que de los 68 pacientes que resultaron negativo para tuberculosis latente en la prueba PPD el 8,9% de la muestra, resultaron positivos para tuberculosis latente. En definitiva, se cuantifico una prevalencia de un total de 30 pacientes (con artritis reumatoide que recibieron y/o reciben tratamiento con antagonistas del FNT- $\alpha$ .) con tuberculosis latente (22 determinados con la prueba PPD y 8 con la Prueba Booster).

**TABLA N° 2:** Distribución de la muestra de acuerdo a los resultados prueba PPD y booster positivo.

PPD Y BOOSTER POSITIVO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	30	33,3%
NO	60	66,7%
TOTAL	90	100%

De los 90 pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, resultaron positivos para tuberculosis latente 30 pacientes representando el 33,3%, representando esta cifra la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con artritis reumatoide.

**TABLA N° 3:** Distribución de la muestra de acuerdo tratamiento biológico de uso actual.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ADALIMUMAB	31	34,4%
ETANERCEPT	45	50%
INFLIXIMAB	14	15,6%
TOTAL	90	100%

El 50% recibe Etanercept, como tratamiento 34,4% Adalimumab y el 15,6% del total recibieron Infliximab. El 58,9% de la muestra, tienen tratamiento con Metrotexate; el 5,6% (5 pacientes) con Hidroxicloroquina y 11,1% de la muestra consumen leflunomida como parte de su tratamiento.

**TABLA N° 4:** Resultado de la correlación de los factores de riesgo asociados a tb latente en pacientes con ar que reciben terapia biológica.

VARIABLES	VALOR CHI-CUADRADO	GRADOS DE LIBERTAD	SIGNIF.	VALOR P
TB LATENTE VS. EDAD	3,140	4	.535	P > .05
TB LATENTE VS. SEXO	6,923	1	.009	P < .01
TB LATENTE VS. GRAFFAR	37,457	2	.024	P < .05
TB LATENTE VS. OCUPACION	0,131	1	.718	P > .05
TB LATENTE VS. HACINAMIENT	3,920	1	.048	P < .05
TB LATENTE VS. EDO. NUTRIC.	7,712	5	.173	P > .05
TB LATENTE VS. TIEMPO DX. ARTRITIS	25,811	30	.049	P < .05
TB LATENTE VS. TIEMPO TERAPIA BIOLÓGICA	8,001	2	.050	P < .05
TB LATENTE VS. ACT. ENFERM.	6,273	3	.038	P < .05
TB LATENTE VS. FARMES	3,194	5	.670	P > .05

**FUENTE:** Datos procesados por las autoras (2019).

Con respecto a la TB latente de los pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia biológica y su relación con los factores de riesgo, se obtuvo un valor de Chi – Cuadrado, para las variables: edad, ocupación, estado nutricional y tratamiento con FARME resultaron mayor de 0.05 ( $p > .05$ ), que es indicativo de que estas variables de riesgo no están relacionadas a la TB latente, es decir son independientes. Sin embargo, para las variables sexo, nivel socioeconómico (Graffar), hacinamiento, tiempo de la enfermedad (Dx. de artritis), tiempo con terapia biológica y la actividad de la enfermedad, se obtuvo un valor de Chi – Cuadrado que resultaron menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ), esto indica que hay una relación significativa entre las variables en estudio, por lo que hay una tendencia probable, de que un paciente del sexo femenino, de Estrato IV, con hacinamiento, con más de 6 años de tratamiento con biológico y actividad alta de la enfermedad, resulten positivos para tuberculosis latente, con un nivel de confianza del **95%** y un margen de error (significación) del **5%**.

## **DISCUSION**

En este estudio se investigó la prevalencia de tuberculosis latente en los pacientes de la consulta de reumatología del IVSS Dr. Rafael Calles Sierra con diagnóstico de artritis reumatoide que reciben o recibieron tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa; igualmente se investigó sus variables demográficas, clínica, estrato social y factores de riesgo para tuberculosis latente.

Al revisar las características socio-demográficas se pudo observar que los resultados son similares a los descritos en la literatura sobre la epidemiología de la Artritis Reumatoide. Weyand y col. (2003) han evidenciado diversos factores en relación a la respuesta inmune en pacientes con AR que pueden afectar el resultado del PPD y entre ellos destacan que la edad contribuye con la respuesta inmune; los adultos mayores de 40 años tienen restringida la producción tímica y menor liberación de células T vírgenes que son necesarias. En este estudio se encontró una edad promedio de 54 años, la cual está en concordancia con lo reportado en otros estudios.<sup>40</sup>

A nivel mundial se ha reportado que las mujeres padecen artritis reumatoide con una frecuencia tres veces mayor que los hombres. La prevalencia aumenta con la edad y la diferencia entre los sexos disminuye en la población de edad avanzada. En este estudio se encontró un predominio del sexo femenino representado por el 86,7% avalado por las publicaciones de Lipsky, (1994).<sup>3</sup>

Otros de los factores que contribuyen a la respuesta del PPD es la localización geográfica de la población estudiada. Lee y col. (2012) evaluaron el comportamiento del PPD sobre un área expuesta de tuberculosis y concluyeron que el PPD no estuvo influenciado por la localización

geográfica. En este estudio se obtuvo una mayor procedencia del área urbana (84,4%) con respecto al área rural (15,6%).<sup>41</sup>

Con respecto al estrato social se observó en este estudio que el 96% se encuentra en los estratos III y IV lo cual está acorde a la realidad actual. Tal como lo reporta el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

Cagatay y col. (2011) concluyeron que no hay un método Gold Standard definido para el diagnóstico de tuberculosis latente; en concordancia con esto, reportes similares de Lorenzetti y col. (2013) describieron en sus estudios que está bien establecido que el uso previo de biológicos para AR incrementa significativamente la prevalencia de tuberculosis. En este estudio todos los pacientes tenían más de un año recibiendo terapia biológica. Pai y col reportaron una sensibilidad de 77% y una especificidad de 97% en la población no vacunada con BCG. En este mismo orden de ideas en el año 2015, Pérez y col. (México) acotan que el uso del PPD y la prueba booster tienen pocos efectos adversos, son económicos y de fácil aplicación por lo que consideran tratarse de pruebas muy útiles; y que además si un paciente es candidato para tratamiento con terapia biológica debe aplicarse la prueba del PPD y tomar en cuenta los factores que puedan modificar su respuesta.<sup>41,42, 43, 37</sup>

La incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide es cuatro veces más alta cuando se compara con la población general, pero su riesgo incrementa con el uso de terapia anti TNF y tiene un riesgo negativo de 30 a 50 cuando se compara con pacientes quienes no reciben esa droga, así como lo ha reportado Gómez y col. del grupo BIOBADASER (2003). En la muestra estudiada se obtuvo con la prueba del PPD positividad en 24,4% el cual aumento en 8,9% con la prueba de Booster obteniéndose una prevalencia de 33,3% de tuberculosis latente en pacientes con AR tratados con anti TNF (Cuadros 5, 6 y 7); resultados muy similares al reportado por Pérez y col. 2015 (México) donde obtuvieron una prevalencia de tuberculosis latente de 33,5% en pacientes a quienes se les aplico PPD y Booster con una muestra de 143 pacientes.<sup>44,45, 37</sup>

El empleo de FARMES en AR, en particular la administración de agentes anti FNT alfa, debe cumplir con reglas de seguridad que eviten al máximo los efectos adversos relacionados con procesos infecciosos, tal como lo señaló Dixón y colaboradores en el año 2006. En particular, es menester destacar la mayor incidencia de tuberculosis y otras enfermedades oportunistas con el empleo de estos medicamentos; el riesgo de tuberculosis es mayor en los pacientes tratados con infliximab, que con etanercept y adalimumab. (Curtis y colaboradores 2011) (Cuadro 11).<sup>46, 47</sup>

En la población objeto de estudio y su relación con los factores de riesgo, se obtuvo en las variables sexo, nivel socioeconómico (Graffar), hacinamiento, tiempo de evolución de la

enfermedad, tiempo con terapia biológica y la actividad de la enfermedad, a través de la prueba de Chi – Cuadrado resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ), (**cuadro 14**). Hasta donde es sabido este es el primer estudio que se realiza nivel local y nacional en donde se evalúa el PPD y la prueba de Booster para estimar prevalencia de tuberculosis latente en paciente con diagnóstico de artritis reumatoide; sin embargo, Pérez y col. 2003 (México) cita que diversos factores de riesgo están relacionados con la AR y la infección por tuberculosis latente, siendo esto confirmado en otras publicaciones.<sup>37</sup>

Nosotros consideramos que la fortaleza de este estudio incluye un análisis de detención de tuberculosis latente de acuerdo a las características demográficas, el tiempo de diagnóstico de AR, los factores de riesgo y la terapia biológica anti TNF.

Una de las limitaciones del estudio es no contar actualmente a nivel nacional con el Infliximab, motivado a ello el número de pacientes con dicho tratamiento es menor. No se tomó en cuenta en este estudio pacientes fumadores, con cicatriz o no de BCG, co-morbilidades al igual que el uso de esteroides.

## **CONCLUSIONES**

La prevalencia de tuberculosis latente resultó 33,3. Los factores de riesgo para tuberculosis latente encontrados fueron: sexo femenino, obesidad, mayores de 45 años, procedentes del medio urbano, más de 6 años con diagnóstico de artritis reumatoide, hacinamiento, estrato IV de nivel socioeconómico, tiempo con tratamiento con Etanercept y metrotexate y alta actividad de la enfermedad. Se concluye que el uso de terapia biológicas anti factor de necrosis tumoral alfa es un factor de riesgo para tuberculosis latente sino se realiza el protocolo adecuado y si no se controlan los factores de riesgo. Se recomienda mantener incluidas las pruebas de PPD y Booster, como requisitos obligatorios en el protocolo de inicio de terapias biológicas anti TNF, así como en el seguimiento anual de los pacientes.

Fortalecer el programa de Tuberculosis a nivel Nacional, regional y local. Crear programas educativos sobre artritis reumatoide y tuberculosis latente dirigidos a la población general, de difusión no sólo a nivel de los centros de salud, sino también a través de medios de comunicación social para instruir a la comunidad acerca de los síntomas y signos tempranos de la enfermedad y de los factores de riesgo.

## **REFERENCIAS CONSULTADAS**

1. Liu H. Case finding for population-based studies of rheumatoid arthritis: comparison of patient self-reported ACR criteria-based algorithms to physician-implicit review for diagnosis of rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 33: 302-310.

2. Singh J; Saag K; Bridges S; Akl E; Bannuru R; Sullivan M; et. Al. The American College of Rheumatology (ACR) last published a guideline for RA management in 2012. *Arthritis Care & Research* DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015.
3. Lipsky, (1994). *Harrison principios de Medicina Interna*, 16ª Edición, España: Interamericana Mc Graw-Hill.
4. Braunwald, E. *Harrison's Principles of internal medicine*. 15<sup>th</sup> Ed. Ciudad: Editorial Mc Graw-Hill interamericana 2001; 2.
5. Smith J, Haynes M. Rheumatoid Arthritis a molecular understanding. *An Intern Med*. 2002; 136: 908-922.
6. Iain B. McInnes I, Schett. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365:2205-19.
7. Rodríguez V; Cáliz R; Gracia A; Marengo JL; Mulero J; Tornero J; et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006; 2 (Supl 2): S52-S59.
8. Belmonte M. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):18390
9. Gardam M; Keystone E; Menzies R; Manners S; Skamene E; Long R; et. al. Antitumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and management. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3:148-55.
10. Sfriso P; Salaffi F; Montecucco CM; Bombardieri S; Todesco S. MonitorNet: the Italian multi-centre observational study aimed at estimating the risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology practice. *Reumatismo*, 2009; 61 (2): 132-139.
11. Kuriya B; Arkema EV; Bykerk VP; Keystone EC. Efficacy of illogical initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis. A meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul,69(7): 1298-304.
12. Scott D; Kingsley G. Tumor Necrosis factor Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. *The new England Journal of Medicine* 2006; 355:704.
13. Maini R; Breedveld F; Furst D; Kalden J; Weisman M; Smolen J; et. al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932-9.
14. Zintzaras E; Dahabreh J; Giannouli S; Voulgarelis M; Moutsopoulos HM;\_Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther*. 2008 Nov;30(11):1939-55.
15. Bombardieri S, Tzioufas AG, McKenna F, Ozer U, Kupper H. Adalimumab (Humira) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed etanercept and/or infliximab in real-life settings. *Arthritis Rheum*. 2005;52:S144.

16. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, et. al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):3928-39.
17. Scrivo R, Armignacco O. Tuberculosis risk and anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis: a critical appraisal of national registry data. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 716–724.
18. Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapiestargeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II): ii37–ii42.
19. Patkar N, Tengb GG, Curtisa J, Saaga K. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20:320–6.
20. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology* 2010; 49:2217–2219.
21. Alexis J; Guilarte R, Pautas y guías para el diagnóstico y el tratamiento de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide a ser tratados con agentes biológicos (anti-TNF). ISSN: 2443-4388 N° 36, Año 2015.
22. Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):947-52.
23. ODPM 2001 “Allocation of housing capital resources” (Londres: Office of the Deputy Prime Minister).
24. Paluch-Oleś J, Magryś A, Koziół-Montewka M, Koszarny A, Majdan M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents. *Arch Med Sci* 2013; 9, 1: 112-117
25. Bernala J, Mariano A, Vega J, García R, Begazo A, Vela P. Primoinfección tuberculosa en pacientes con anti TNF alfa y cribado inicial negativo. *Reumatol Clin.* 2016; 12:81-4 - Vol. 12 Núm.2
26. 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.
27. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et. al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-tnf-alpha treatment. *Dan Med J.* 2012 Jul;59(7):C4480.
28. Barragán J. Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis *Med Int Mex* 2011;27(1):52-57.
29. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ.* 2003 Apr 29; 168(9): 1153–1156.
30. Keane, J. y Bresnihan, B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic disease: diagnostic y therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jul;20(4):443-9.

31. Stagg H; Zenner D; Harris R; Muñoz L; Lipman; Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection A Network Meta-analysis Intern Med. 2014; 161:419-428. 12 August 2014.
32. Patkar N, Tengb GG, Curtisa J, Saaga K. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. Curr Opin Rheumatol 2008, 20:320–6.
33. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Rheum. 2007 Jun 15;57(5):756-61.
34. Carmona, L; Gómez-Reino J, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. Arthritis Res Ther. 2006; 8(3): R72.
35. Jung SM, Ju JH, Park MS, Kwok SK, Park KS, Kim HY, et. al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. International Journal of Rheumatic Diseases. Int J Rheum Dis. 2015 Mar;18(3):323-30.
36. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et. al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum. 2009 Jul;60(7):1884-94.
37. Pérez-Barbosa L, Esquivel-Valerio JA, Arana-Guajardo AC, Vega-Morales D, Riega-Torres J, Garza-Elizondo MA. Increased detection of latent tuberculosis by tuberculin skin test and booster phenomenon in early rheumatoid arthritis patients. Rheumatol Int (2015) 35:1555–1559.
38. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. J Rheumatol. 2015 Dec;42(12):2229-37.
39. Winthrop K, Baxter R, Liu L, Varley C, Curtis J, Baddley J, et. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. ARD Online First, published on April 20, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2011-200690.
40. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ (2003) Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis. Exp Gerontol 38:833–841
41. Lee KH, Jung SY, Ha YJ, Lee SK, Park YB (2012) Tuberculin reaction is not attenuated in patients with rheumatoid arthritis living in a region with intermediate burden of tuberculosis. Rheumatol Int 32:1421–1424
42. Catagay T, Aydin M, Sunmez S, Catagay P, Gulbaran Z, Gul A, et (2010) Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. Rheumatol Int 30:1459-1463
43. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Lagana B, Gatta L et al (2014) Higher risk of tuberculosis reactivation when anti- TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. Ann Med 8:1–8. doi:10.3109/07853890.2014.941919

44. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group (2003) Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter activesurveillance report. *Arthritis Rheum* 48:2122–212
45. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Velarde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM et al (2005) Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 52:1766–1772.
46. Curtis J, Jain A, Asklin S.L, Carmona L, Dixon W, Finchk A. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and US rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 40 (2010), pp. 2-14.
47. Curtis J.R, Singh J.A. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther*, 33 (2011), pp. 679-707