

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
... DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA"

**FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL SOMETIDOS
A TERAPIA BIOLÓGICA DE 2010 A 2015 EN HECMNR**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
COLOPROCTOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. ARACELI BRAVO SANTOS

ASESORES:

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

DR. MIGUEL BLAS FRANCO



CIUDAD DE MÉXICO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación Médica

UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

Dr. Miguel Blas Franco

Titular del curso de Coloproctología HECMNR

UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

Dra. Araceli Bravo Santos

Residente de 2do año de Coloproctología HECMNR

UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

NÚMERO DE REGISTRO: R-2015-3501-140

INDICE

RESUMEN	4-5
SUMARY	6
INTRODUCCIÒN	7-22
MATERIAL Y MÈTODOS	23
RESULTADOS	24-29
DISCUSIÒN	30-31
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33-35
ANEXOS	36-37

RESUMEN:

FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA DE 2010 A 2015 EN HECMNR

MATERIAL Y METODOS: Reporte de serie de casos, se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con terapia biológica que desarrollan tuberculosis, comprendido en el periodo de 01 de abril del 2010 al 30 de abril del 2015. Se registró la edad, sexo, diagnóstico, tipo de terapia biológica, dosis, terapia inmunosupresora previa utilizada, confirmación del diagnóstico de tuberculosis, y terapia otorgada. Análisis estadístico: estadística básica descriptiva, tablas de contingencia 2x2 y chi cuadrada.

RESULTADOS: Se revisaron 25 pacientes portadores de enfermedad inflamatoria intestinal en terapia biológica de los cuales 8 pacientes desarrollaron tuberculosis posterior a la administración de terapia biológica, 60% masculinos y 40% femenino, con una edad media de 46.04 años, 52% presentaron enfermedad de Crohn y 48% CUCI, 32% de ellos desarrollaron tuberculosis posterior al inicio de la terapia.

Los pacientes fueron sometidos a tratamiento con isoniazida en esquemas de 6-12 meses conforme lo establecido por las guías internacionales.

CONCLUSIONES: La terapia anti TNF ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que por muchos años estuvo limitado a los

aminosalicilatos, esteroides, inmunomoduladores y cirugía. Sin embargo su uso ha sido acompañado por el riesgo de reactivación de tuberculosis latente.

PALABRAS CLAVES: CUCI, Enfermedad de Crohn, terapia biológica, tuberculosis, isoniazida, inmunosupresión.

SUMMARY:

FREQUENCY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE UNDERGOING BIOLOGICAL THERAPY IN 2010-2015 HECMNR

MATERIALS AND METHODS: Report number of cases, patients with a diagnosis of inflammatory bowel disease treated with biological therapy who develop tuberculosis within the period of April 1, 2010 to April 30, 2015. We recorded age, sex, diagnosis, type of biological therapy, dosage, previous immunosuppressive therapy used, confirming the diagnosis of tuberculosis, and given therapy. Statistical analysis: basic descriptive statistics, contingency tables and chi square 2x2.

RESULTS: 25 patients with inflammatory bowel disease in biological therapy which 8 tuberculosis patients developed subsequent to the administration of biological therapy, 60% male and 40% female, with an average age of 46.04 years, were reviewed 52% had disease Crohn and 48% ulcerative colitis, 32% developed after the start of TB therapy.

The patients underwent treatment with isoniazid in schemes 6-12 months as established by international guidelines.

CONCLUSIONS: The anti-TNF therapy has revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease, which for years was limited to aminosalicylates, steroids, immunomodulators and surgery. However, their use has been accompanied by the risk of reactivation of latent tuberculosis.

KEYWORDS: Ulcerative colitis, Crohn's disease, biological therapy, tuberculosis, isoniazid immunosuppression.

FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL SOMETIDOS A TERAPIA BIOLOGICA DE 2010 A 2015 EN HECMNR

INTRODUCCIÒN

La Organización Mundial de la Salud declaró a la tuberculosis emergencia global en 1993. La tuberculosis permanece en países desarrollados y no desarrollados, un tercio de la población mundial está infectada por tuberculosis (TB). El número de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo fue de 9,4 millones en 2008, lo que equivale a 139 casos por 100.000 habitantes. (1)

En el 2012 alrededor de 8.6 millones de personas desarrollaron tuberculosis y 1.3 millones murieron a causa de esta. La tuberculosis ha afectado a la raza humana por más de 2000 años y todavía no ha sido posible erradicarla por múltiples razones. Estas incluyen el incremento de la resistencia a antibióticos, susceptibilidad del humano por inmunocompromiso debido al Virus de Inmunodeficiencia Humana principalmente en África, incremento de la pobreza, migración masiva y ocupaciones específicas que predisponen a las personas. (2)

En el año 2011, de los 218 mil casos incidentes de tuberculosis reportados por los países de América Latina, México aportó 19.857 de ellos, que correspondieron al 9,1% de todos los casos de la región, lo que lo ubica en el tercer lugar de los países con más casos reportados, después de Brasil y Perú.

El país reportó una incidencia de 16,8 casos por 100.000 habitantes para el año 2012, que correspondió a 19.697 casos de TB notificados. De estos casos 15.858 (81%) fueron formas pulmonares, 17,8% extrapulmonares y 1,5% meníngeas; 11% de los casos fueron pediátricos. (3)

Más recientemente las complejidades de esta relación se han acentuado por el uso de la terapia biológica para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) y enfermedad de Crohn (EC). La interfaz entre estas dos enfermedades es particularmente relevante en el mundo en desarrollo, donde la tuberculosis complica tanto el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. (2)

Colitis ulcerativa es una condición de inflamación crónica de la mucosa del colon sin granulomas en la biopsia, afectando el recto y una extensión variable y continúa del colon lo cual es caracterizado por recaídas y remisiones.

Una revisión sistemática de la eficiencia de infliximab para tratar pacientes con moderada a severa colitis ulcerosa refractaria a esteroides y/o inmunomoduladores concluye que esto es efectivo para inducir remisión clínica, respuesta clínica y promover cicatrización de la mucosa y reducir la necesidad de colectomía en corto tiempo. El infliximab en 3 dosis (0, 2 y 6 semanas) es efectivo en reducir la remisión clínica a las 8 semanas. Una dosis de infliximab fue más efectiva en reducir la necesidad de colectomía después de 90 días de la aplicación de la dosis.

El tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) es relativamente seguro si se usa con indicaciones apropiadas. Sin embargo en común con otras

terapias biológicas existe el riesgo de infección seria, (tuberculosis, histoplasmosis) enfermedad desmielinizante y muerte.

Todas las terapias anti TNF disponibles actualmente parecen tener similar eficiencia y efectos adversos, lo cual depende de la disponibilidad, vía de liberación, preferencia del paciente y costos.

La falta de respuesta a la terapia de inhibidores del TNF lleva a reevaluar la actividad de la enfermedad, exclusión de complicaciones y discusión de opciones quirúrgicas con el paciente. Para enfermedad activa la reducción en intervalo entre dosis o dosis escalonadas son una estrategia apropiada antes de cambiar a otro agente. El cambio de agente es una estrategia apropiada sin embargo reduce las opciones terapéuticas. La falta de respuesta primaria al anti TNF puede determinarse en 12 semanas y otro agente inhibidor del factor de necrosis tumoral puede ser utilizado.

El infliximab y el adalimumab son IgG1 anticuerpos monoclonales anti TNF con potente efecto antiinflamatorio y apoptosis de las células inflamatorias.

Recientemente se ha reportado tuberculosis resistente a los medicamentos en 17 países, incluyendo USA. La forma intratable de tuberculosis genera mortalidad en casi 100% de los casos. Los estudios de autopsia examinados también han demostrado que la TB a menudo pasa desapercibida clínicamente. (4)

El factor de necrosis tumoral (TNF) es un mediador de la respuesta inflamatoria temprana a una variedad de estímulos físicos, ambientales e inmunológicos. Producida por células como macrófagos, linfocitos, neutrófilos, mastocitos y algunas

células endoteliales, el TNF es un mediador de la respuesta inflamatoria a través de la inducción de citoquinas por ejemplo, IL -1 e IL-6 y por el reclutamiento de células inflamatorias inmunes y a través de la inducción de la liberación de quimiocinas y sobre la regulación de moléculas de adhesión. Los modelos experimentales han demostrado que el TNF desempeña un papel importante no sólo en la respuesta del huésped contra *Mycobacterium tuberculosis* sino también en la inmunopatología de la tuberculosis. Estudios in vitro han demostrado que el TNF aumenta la capacidad de los macrófagos para fagocitar y matar micobacterias y estimula la apoptosis de los macrófagos, privando a los bacilos de los granulomas y que conduce a un aumento de la matanza y presentación de antígenos de micobacterias por las células dendríticas. Se requiere TNF para la formación y mantenimiento de granulomas. La neutralización de TNF con anticuerpos específicos monoclonales, o pentoxifilina, en ratones crónicamente infectados con *M. tuberculosis* altera la integridad de granulomas, exacerba la infección, y aumenta la mortalidad.

Los agentes bloqueadores de TNF son ahora rutinariamente y eficazmente usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, y la enfermedad inflamatoria intestinal. Las 3 drogas aceptadas para el tratamiento de estas enfermedades son: adalimumab (Humira), infliximab (Remicade) y etanercept (Enbrel). Los 3 son proteínas 150 kDa que comprenden 2 dominios vinculados a Fc de IgG1 humana. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, infliximab es un anticuerpo monoclonal con una fracción humana y una fracción de murino

quimérico, y etanercept se compone de 2 receptores humanos de IgG1Fc. Los anticuerpos monoclonales humanos TNF p75 reconocen tanto TNF monomérico y trimérico.

La reactivación de la TB latente se incrementa en pacientes que reciben TNF bloqueadores, y este efecto parece ser más pronunciado en los pacientes tratados con infliximab que en los tratados con etanercept. Las micobacterias son capaces de inhibir la fusión de fagosomas con los lisosomas, evitando acidificación y el reclutamiento de hidrolasas lisosomales. Este bloqueo de maduración fagosoma puede ser superado por el tratamiento previo de los macrófagos con interferon.

El uso de estas terapias también está vinculado con una mayor susceptibilidad a una serie de agentes patógenos oportunistas, incluyendo *Coccidioides immitis*, *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis previi*), *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella typhimurium*.

Los datos actuales sugieren que el TNF, secretado por macrófagos en respuesta a infección, puede actuar en una forma autocrina para estimular la maduración fagosoma y que este efecto se incrementa por la activación de las células con interferón. Otros estudios han demostrado que los anticuerpos monoclonales de TNF, pero no etanercept, inhiben el interferón (IFN) y la liberación por los linfocitos. Así, el tratamiento con estos fármacos puede tener un doble efecto sobre las respuestas de los macrófagos a *M. tuberculosis* y otras infecciones: la inhibición de ambos IFN y TNF es dependiente de los macrófagos. Sin embargo, el equilibrio entre la IL-10 y TNF la secreción por los macrófagos podría ser significativa, y la

pérdida de actividad de TNF después del tratamiento con bloqueadores podría favorecer una respuesta dirigida por IL-10. (5)

Desencadenar respuestas potentes de adaptación de citoquinas TH1 resulta en la formación de granulomas y se caracterizan por la producción de interferón-gamma, IL-12 e IL-23. Esto es necesario para contener *M. tuberculosis* y prevenir la difusión, y la protección de los efectos de estas citoquinas, se demuestra mejor por la predisposición a infecciones diseminadas por micobacterias atípicas en individuos con mutaciones deletéreas en la IL-12, IL-23, IFN γ .

En contraste con las respuestas inmunitarias adaptativas tanto de la enfermedad de Crohn y la tuberculosis parecen estar asociados con una alteración de inmunidad innata, sólo el 5-10% de los pacientes infectados con *M. tuberculosis* desarrollan tuberculosis activa. Por otra parte, al igual que con las manifestaciones de la enfermedad de Crohn sugiere que la variación individual en las interacciones huésped bacteria puede contribuir al fenotipo de la enfermedad y que la genética del huésped puede jugar un papel fundamental en la eficacia de la respuesta inmune innata. Generalmente las asociaciones han sido débiles, pero han proporcionado información valiosa sobre la patogénesis de la enfermedad. Curiosamente varios genes candidatos, tales como el receptor de la vitamina D y la SCL11A1 (anteriormente NRAMP1), han demostrado influir tanto en la enfermedad de Crohn como en la tuberculosis. (4)

Con la introducción del tratamiento anti-TNF α (Infliximab, adalimumab) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la reactivación de la tuberculosis con resultado de muerte ocasional se ha convertido en un problema.

Curiosamente se ha demostrado que la frecuencia de la tuberculosis asociada con el tratamiento a base de infliximab es mucho mayor que la frecuencia informada de otras infecciones oportunistas asociadas con esta terapia. (7)

La sociedad torácica americana define a los individuos con tuberculosis latente como los que se presentan con la prueba cutánea de la tuberculina positiva, resultados negativos en los análisis bacteriológicos (si se realiza), y no hay evidencia clínica o radiológica de tuberculosis activa

Sin embargo, se sabe que el uso de inhibidores del TNF en pacientes infectados con *Mycobacterium tuberculosis* aumenta el riesgo de progresión a la tuberculosis activa. A fin de evitar ese resultado, los pacientes en este grupo de riesgo deben ser referidos para la evaluación de la necesidad de someterse a un tratamiento profiláctico. (6)

La reactivación de la TB latente es causada por las propiedades inmunosupresoras de la medicación anti-TNF, especialmente cuando se administra como una terapia de mantenimiento. Además, la combinación con otros fármacos inmunosupresores, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, o esteroides, puede aumentar el riesgo de reactivación de tuberculosis. Se recomienda el escrutinio de TB antes de comenzar cualquier terapia anti-TNF. Tradicionalmente esto incluye los antecedentes basados en la historia clínica, rayos x de tórax, y la prueba intradérmica de tuberculina. (7)

La prueba cutánea de la inyección intradérmica de tuberculina es derivada de una proteína purificada, la medición del eritema y la induración de la piel corresponde a

una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en pacientes con exposición previa a la tuberculosis (incluyendo la tuberculosis latente) de la vacunación con BCG. (8)

La prueba de tuberculina es necesaria para todos los ensayos terapéuticos que implican tratamiento biológico. Sin embargo existen diversos problemas asociados con esta prueba. Dicha prueba es poco reproducible y la sensibilidad es muy baja en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor; por lo tanto, algunos pacientes con tuberculosis latente que han estado en tratamiento inmunosupresor con enfermedad inflamatoria intestinal pueden registrarse como falsos negativos. La especificidad de la prueba de tuberculina es bajo debido a los resultados falsos positivos en los pacientes que han sido vacunados con BCG y en infectados por mycobacterias no tuberculosas. (6)

Hay una posibilidad de pruebas falsas positivas, que parece disminuir 15 años posteriores a la vacunación. El punto de corte tradicional utilizado en las poblaciones con vacunación de BCG generalizada es 10 mm; aumentar esto a 15 mm parece mejorar la especificidad en los individuos inmunocomprometidos, pero a expensas de la sensibilidad de la prueba. Sin embargo, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en particular pacientes con Enfermedad de Crohn tienen una incidencia muy alta de anergia a la prueba dérmica de tuberculina considerada adecuada para recibir la medicación inmunosupresora con anti TNF o esteroides.

Por otra parte, incluso se ha sugerido que una prueba dérmica de tuberculina de 0-4 mm puede reflejar tuberculosis latente en individuos que reciben terapia con inmunosupresores. En general, un PPD negativo no excluye la tuberculosis latente

en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciben terapia inmunosupresora. Sin embargo, una PPD positivo podría ayudar en la decisión de implementar la profilaxis de tuberculosis, sobre todo si la vacuna BCG fue de más de 15 años previos. Se considera necesario iniciar con un punto de corte de > 5 mm para recomendar la profilaxis de la TB en pacientes inmunocomprometidos con enfermedad inflamatoria intestinal que viven en zonas endémicas de tuberculosis.

(4)

Dado que los pacientes pueden tener falso negativo con el PPD debido a la inmunosupresión, se aconseja repetir PPD de 1 a 3 semanas después de la proyección negativa inicial. El PPD se considera positivo si la induración es ≥ 5 mm en pacientes previamente inmunodeprimidos y si ≥ 10 mm en pacientes no expuestos previamente a inmunosupresores. (9)

Estas pruebas utilizan antígenos específicos a *M. tuberculosis*, en particular los de la región de la diferencia 1. Estos nuevos ensayos que determinan la magnitud de interferón gamma liberado por las células T en la exposición a estos antígenos in vitro.

En las poblaciones de bajo riesgo estos ensayos aparecen al menos comparables con PPD en la detección de tuberculosis activa y latente, con superior especificidad.

(10)

Un problema importante con la identificación de la tuberculosis latente en los pacientes candidatos a terapia biológica, es que la prueba cutánea de tuberculina y en menor medida los ensayos de liberación de interferón y son menos confiables en los pacientes inmunodeprimidos.

Algunos estudios han sugerido utilizar sólo un ensayo de liberación de interferón y en la detección de tuberculosis latente, ya que, en el contexto de inmunosupresión, es más específica que la prueba de la tuberculina y, por tanto, puede reducir la proporción de pacientes que necesitan quimioprofilaxis antibiótica. (8)

Los rayos x se correlacionan con resultados de análisis de esputo para tuberculosis, sin embargo, se ha reportado TB extrapulmonar en 57% de los pacientes con tuberculosis que reciben tratamiento con infliximab.

Varias publicaciones han descrito la alta sensibilidad y especificidad de los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) en la detección de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. (7)

Una de las pruebas, el Quantiferon-TB, utiliza una enzima vinculada a ensayo inmuno enzimático para medir antígeno específico de interferón-gamma mediante la circulación de las células T en sangre las cuales fueron expuestas a *M. tuberculosis* y a antígenos específicos. El cual mide interferón-g en UI / ml utilizando un ensayo de inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA) Los genes que codifican estos antígenos se encuentran en la región de diferencia 1 (RD1) del genoma de *M. tuberculosis*, que se elimina a partir del genoma de *Mycobacterium bovis*, BCG, y ciertas micobacterias no tuberculosas, tales como *Mycobacterium avium*. Esta prueba ha sido aprobada para uso diagnóstico in vitro por la FDA.

La segunda prueba, el T-SPOT.TB, utiliza la técnica Elispot para medir las células mononucleares de sangre periférica que producen interferón-gamma. Este ensayo ligado a enzimas es más específico que PPD en individuos vacunados con BCG, es

menos probable que sea falso negativo en el entorno de la infección por el VIH y menos probabilidades de producir resultados indeterminados en comparación con Quantiferon-TB (11)

IGRA es un acoplamiento de antígenos ESAT-6 y CFP-10, que son relativamente específicos a *M. tuberculosis*, y el desarrollo de tecnologías de medición simplificada de interferón γ . Es un complemento útil a la prueba de tuberculina. Además de la buena sensibilidad y especificidad de IGRA, una ventaja adicional es que sólo es necesaria una visita del paciente, por el contrario, la prueba de la piel requiere que el paciente vuelva para comprobar la zona y determinar si hubo una reacción significativa a la prueba de la piel. Además, el IGRA no es influenciado por la vacunación o el contacto con micobacterias no tuberculosas. Las desventajas incluyen un costo mayor para la prueba y necesidad de un laboratorio equipado. (7)

IGRA estaba destinado originalmente para diagnosticar infección latente, sin embargo no existe un estándar de oro para realizar el diagnóstico de infección por tuberculosis, la enfermedad activa se utiliza por lo general para determinar la cuantificación de la sensibilidad. La especificidad se mide en pacientes con bajo riesgo de infección por *M. tuberculosis*, por ejemplo, los sujetos jóvenes sanos sin contacto conocido con pacientes con tuberculosis. (12)

Los ensayos de PPD y el interferón- γ de liberación (IGRA) evalúan la presencia de micobacterias persistente-específico de células T efectoras. Son marcador indirecto de infección pasada o presente. PPD e IGRA se realizan en sangre periférica y no puede distinguir entre los individuos con infección latente, tuberculosis activa o tuberculosis previa.

Los medicamentos inmunosupresores puede mitigar la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, lo que lleva a resultados falsos negativos en la prueba dérmica de tuberculina.

La alta incidencia de anergia en pacientes con EII, limita la utilidad del escrutinio de PPD antes de la terapia con infliximab. (13)

La elección del régimen de medicamentos y duración del tratamiento puede variar en las recomendaciones. Hay varias posibilidades: isoniazida durante 6-12 meses, rifampicina durante 4 meses o rifampicina más isoniazida durante 3 meses. La terapia de curso corto con rifampicina y pirazinamida se debe evitar debido al riesgo muy elevado de hepatotoxicidad.

Los pacientes que desarrollan TB activa mientras recibe terapia anti TNF deben recibir tratamiento antituberculoso completo. Se ha sugerido que la terapia anti-TNF puede continuarse si clínicamente está indicado, cuando los riesgos de recaída de la enfermedad inflamatoria intestinal es elevado. (4)

La reactivación de tuberculosis latente se produce principalmente durante el primer año de tratamiento con TNF, con una mediana de tiempo más corto para la reactivación con infliximab (3-6 meses) en comparación con adalimumab (8-16 meses). Por otra parte, la infección de TB de novo en pacientes expuestos, por ejemplo, los viajeros en las regiones endémicas, puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. El riesgo estimado de infección de la TB para los individuos sanos que viajan a países con altos niveles endémicos de TB está entre 2% y 12%.

Un porcentaje significativo (> 10%) de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con biológicos son inmigrantes de países con mayores tasas de incidencia de tuberculosis. Este subgrupo de pacientes se caracteriza no sólo por una mayor prevalencia de tuberculosis latente, sino también un mayor riesgo de adquirir una nueva infección de tuberculosis debido a frecuentes viajes a sus países de origen y sus sistemas inmunes comprometidos.

Los pacientes con terapia con inhibidores TNF α incrementa el riesgo de reactivación de tuberculosis latente 40 veces más que el resto de la población. (10)

Un estudio informó que el riesgo relativo de desarrollar tuberculosis, en comparación con la observada en la población general, es 19 veces mayor en las personas que utilizan los inhibidores de TNF que la población general, mientras que está es sólo 4 veces mayor en las personas que utilizan inmunosupresores convencionales.

La sociedad torácica británica ha estimado que el riesgo anual de desarrollar tuberculosis es 5 veces mayor cuando se utilizan inhibidores de TNF que cuando cualquiera de varios otros factores epidemiológicos están presentes. (15).

La sociedad torácica británica (BTS) ha recomendado que los pacientes con antecedentes de tuberculosis que previamente recibieron tratamiento adecuado pueden comenzar la terapia anti- TNF sin tratamiento. Sin embargo, los pacientes en un país con prevalencia de tuberculosis pueden reinfectarse después de la finalización de un tratamiento. Existe preocupación por la prescripción de antagonistas del TNF en la ausencia de tratamiento de tuberculosis latente cuando la radiografía de tórax muestra lesiones indicativas de lesiones secuelas de

tuberculosis, incluso si los tratamientos antituberculosos anteriores fueron adecuados. Sin embargo, hasta la fecha pocos estudios han analizado el uso de antagonistas del TNF en pacientes con una historia previa de TB. (13)

Antes de iniciar el uso de bloqueadores de TNF- α , debe conocerse de forma detallada la existencia de insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, trastornos neurológicos y neoplasias. Los anti- TNF α están contraindicados en la insuficiencia cardíaca de NYHA III o clase IV y tienen que ser usados con precaución en pacientes con enfermedad crónica del hígado, trastornos neurológicos o antecedentes de tumores malignos, especialmente linfoma. Las infecciones moderadas y graves requieren tratamiento adecuado antes de iniciar la terapia biológica, ya que las infecciones pueden empeorar durante el tratamiento. (6)

Se han propuesto varias estrategias terapéuticas. La isoniazida es clásicamente recomendable ya que este fármaco en pacientes inmunocomprometidos ha demostrado ser eficaz (datos derivados de múltiples estudios en pacientes con VIH). La isoniazida durante un periodo de 9 meses es el régimen más utilizado y tiene un estimado de eficacia de alrededor del 90%. Este régimen es recomendado por la Sociedad Torácica Americana, mientras que el régimen de 6 meses, en el que la eficacia varía entre el 65 y el 69%, es propuesto por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (14).

Algunos estudios indican que 4 meses de rifampicina son al menos tan eficaz como 3 meses de isoniazida y rifampicina y este régimen tiene la ventaja de ser mejor aceptado por los pacientes, que tiene menos efectos adversos en comparación con

los regímenes basados en isoniazida y está asociado con un menor costo para el Sistema de salud.

Además de la toxicidad del hígado, la isoniazida se asocia con toxicidad para el sistema nervioso. La vitamina B6 reduce los efectos centrales y periféricos de isoniazida y se debe dar a individuos con antecedentes de alcoholismo, diabetes, embarazo, posparto, desnutrición, VIH positivos, personas con enfermedad hepática activa, cáncer o antecedentes de neuropatía periférica preexistente. (16)

Sin embargo el 5% de las personas con tuberculosis latente tardan en desarrollar la reactivación de la enfermedad y los antagonistas TNF- α activos pueden causar tal reactivación de la infección latente y la enfermedad activa, personas con reactivación tienen un riesgo significativamente mayor de la tuberculosis diseminada, y se han reportado muertes cruciales. La detección de la tuberculosis latente antes de iniciar los medicamentos biológicos y quimioprofilaxis redujo el riesgo de reactivación en un 78% (17)

La ocurrencia de infecciones es considerada el evento adverso más común, aunque los análisis ajustados no muestran diferencias significativas. La tuberculosis (TB) es la infección más comúnmente reportada. Se ha documentado la presencia de otras infecciones serias hasta en 3.9% de los pacientes tratados.

Si bien existe un gran campo de estudio de la terapia biológica en la reumatología, debe tenerse en cuenta la incidencia y prevalencia de la tuberculosis latente y activa, sobre todo en países en vías de desarrollo.

Respecto a la TB, ésta suele presentarse en el mismo rango de edad que la EC y se sabe que su frecuencia se ha incrementado en algunas regiones como Europa Oriental, mientras que las estadísticas epidemiológicas en México sugieren que la

TB ha aumentado recientemente. Todos los agentes biológicos anti-TNF-a han informado de la presencia de TB en sitios poco habituales y suele ser grave. Los individuos son diagnosticados generalmente entre 2 y 4 meses posteriores al inicio del medicamento anti-TNF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una serie de reporte de casos el estudio es considerado descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal y abierto. La información se recabó del archivo de bitácoras, y expedientes del archivo clínico del Hospital Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, del periodo comprendido del 01 de abril de 2010 al 30 de abril de 2015, de aquellos pacientes que fueron diagnosticados clínicamente con enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI o enfermedad de Crohn) que fueron sometidos a tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral y que desarrollaron tuberculosis.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica o Enfermedad de Crohn) sometidos a terapia biológica del 2010 a 2015 en HECMNR, de ambos géneros, mayores de 18 años de edad.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo de tuberculosis.

Del expediente clínico se registró lo siguiente: el género, edad, talla, peso, estado nutricional, CUCI, enfermedad de Crohn, extensión y actividad de la enfermedad, recaídas, remisión, terapias inmunosupresoras previas, tipo de inhibidor del factor de necrosis tumoral, tuberculosis, comorbilidades, mortalidad asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, mortalidad asociada a tuberculosis, mortalidad general.

El análisis de datos se realizó con estadística básica descriptiva calculando porcentajes, medias y medianas. Se utilizaron tablas de contingencia 2x2 para cálculo del riesgo relativo, así como chi cuadrada para correlación de variables.

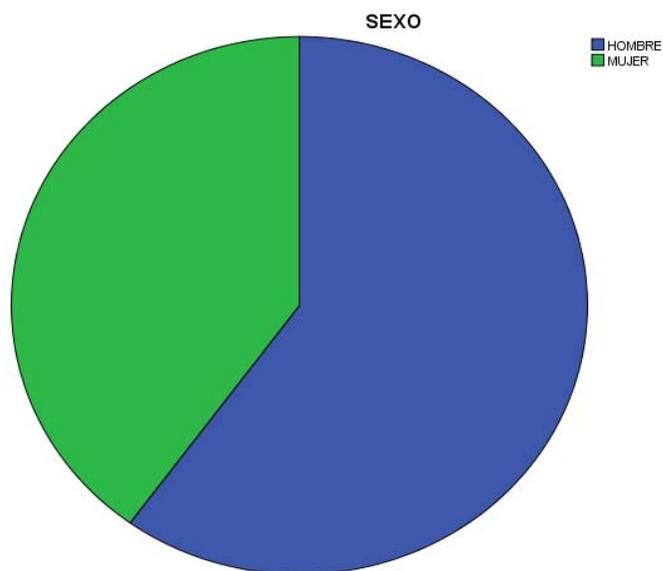
RESULTADOS

En la tabla y grafica 1: se observa la distribución de la tuberculosis en pacientes con terapia anti TNF según el género se captaron un total de 25 pacientes con predominio de 60% correspondiente al sexo masculino y 40% al femenino

TABLA 1. GENERO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
HOMBRE	15	60.0	60.0	60.0
Valido MUJER	10	40.0	40.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

GRAFICA 1



Con respecto al diagnóstico de los pacientes con EII, el 52% presenta enfermedad de Crohn y el 48% CUCI (Tabla 2).

TABLA 2. DIAGNOSTICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
CROHN	13	52.0	52.0	52.0
Valido CUCI	12	48.0	48.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

En la tabla 3 y grafica 2 se observa el grado de actividad determinado por colonoscopia de la enfermedad de Crohn y CUCI al momento de confirmar el diagnóstico de tuberculosis. El 20% correspondió a actividad leve, 52% moderada y actividad severa 28%.

TABLA 3. COLONOSCOPIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
LEVE	5	20.0	20.0	20.0
Valido MODERADA	13	52.0	52.0	72.0
SEVERA	7	28.0	28.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

GRAFICA 2

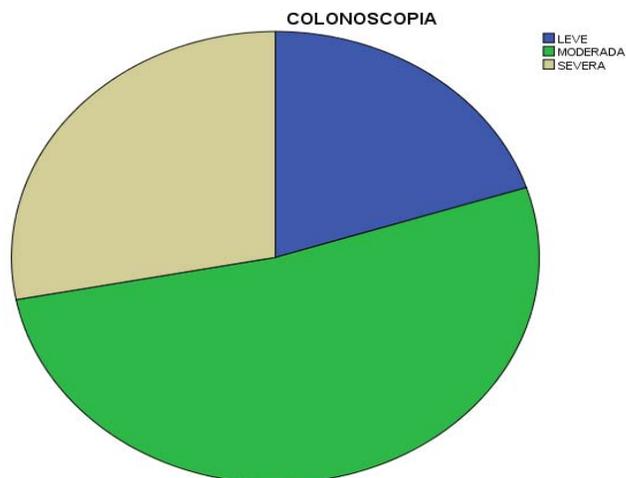


Tabla 4 grafica 3 se demuestra la actividad de la EII bioquímicamente, de pacientes con anti TNF. VSG con media muy significativa de 27.3120 y moda de 30.

TABLA 4. VSG

N	Valido	25
	Perdido	0
Media		27.3120
Mediana		30.0000
Moda		30.00
Desviación estándar		11.74168
Varianza		137.867
Rango		48.20
Mínimo		3.80
Máximo		52.00
Suma		682.80

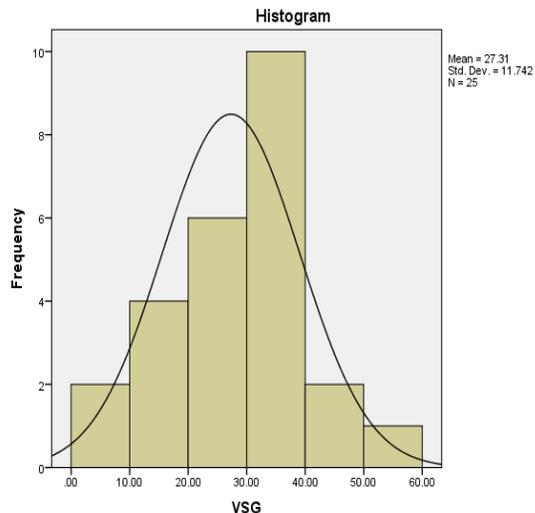


Tabla 5, grafica 4. Determinación de PCR predominio de moda 3, media de 18.86

TABLA 5. PCR

N	Valido	25
	Perdido	0
Media		18.8600
Mediana		12.0000
Moda		3.00
Desviación estándar		21.55717
Varianza		464.712
Rango		94.00
Mínimo		.00
Máximo		94.00
Suma		471.50

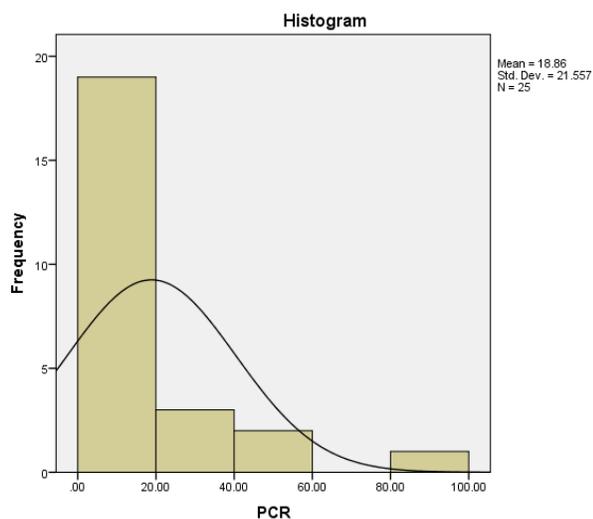


Tabla 6. El PPD de seguimiento posterior al inicio de la terapia biológica fue positivo en 32% de los pacientes con dicho tratamiento. En un periodo menor de 12 meses de inicio del anti TNF.

TABLA 6. PPD POSTERAPIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Valido NEGATIVO	17	68.0	68.0	68.0
POSITIVO	8	32.0	32.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

Tabla 7. Se observa que las alteraciones de la tele de tórax fueron evidentes correspondientes al 12% con la presencia de infiltrado posterior al inicio del tratamiento y detectado durante el protocolo de seguimiento.

TABLA 7. RX POSTERAPIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Valido NORMAL	22	88.0	88.0	88.0
INFILTRADO	3	12.0	12.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

Tabla 8. Esta tabla muestra la asociación de tuberculosis con los 2 biológicos usados en CUCI y enfermedad de Crohn con predominio de tuberculosis en 32% de ellos y en 75% de los casos en los que se administró adalimumab.

TABLA 8. TB * BIOLÓGICO

		BIOLÓGICO		Total	
		ADALIMUMAB	INFLIXIMAB		
TB	SI	Cantidad	6	2	8
	% con TB		75.0%	25.0%	100.0%
NO	Cantidad	11	6	17	
	% con TB		64.7%	35.3%	100.0%
Total	Cantidad	17	8	25	
	% con TB		68.0%	32.0%	100.0%

Tabla 9. El periodo de tiempo de tratamiento antifímico con isoniazida fue de 1 a 6 meses en 2 pacientes lo cual corresponde al 8% de los casos, de 7-9 meses en 5 (20%) de los casos y más de 9 meses en 1 (4%).

TABLA 9. TIEMPO DE TERAPIA CON ANTIFÍMICO (ISONIAZIDA)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
NO	17	68.0	68.0	68.0
1 A 6 MESES	2	8.0	8.0	76.0
Valido 7 A 9 MESES	5	20.0	20.0	96.0
MAS DE 9 MESES	1	4.0	4.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

GRAFICA 5

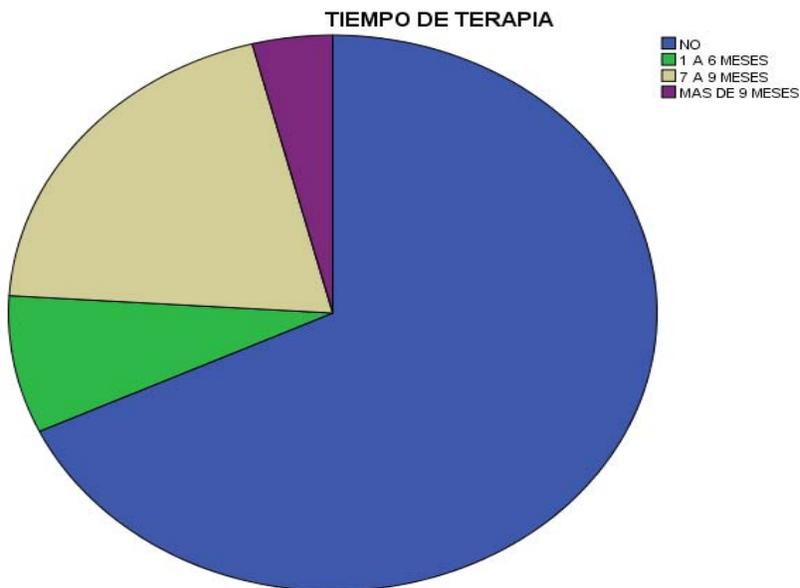
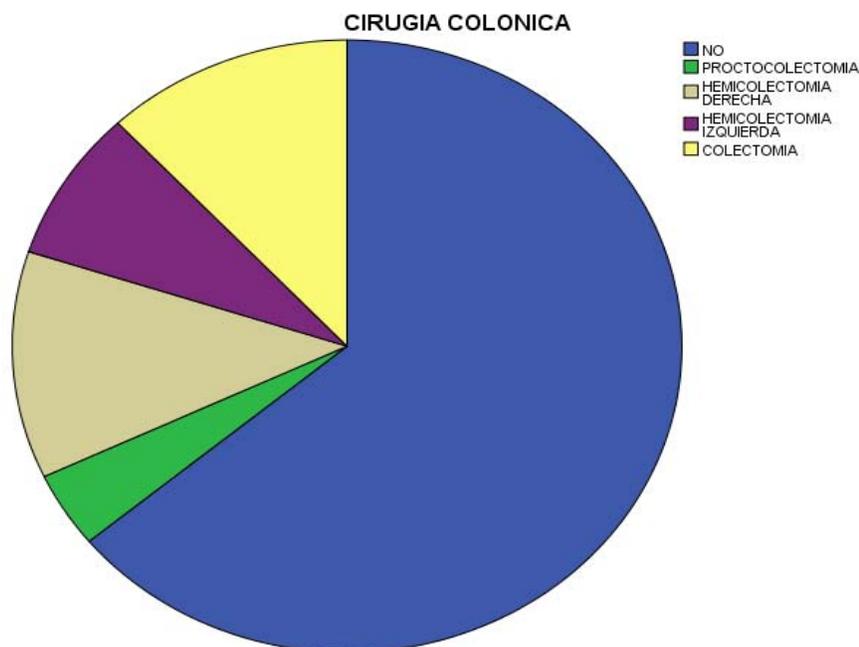


Tabla 10 grafica 6. Se describe el tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó en algunos pacientes debido a la enfermedad inflamatoria en algún momento de la historia natural de la misma. Proctocolectomía se realizó en 4% de los pacientes, hemicolectomía derecha 12%, hemicolectomía izquierda 8%, colectomía total 12%, correspondiente al 36% de nuestra población con terapia biológica.

TABLA 10. CIRUGIA COLONICA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
NO	16	64.0	64.0	64.0
PROCTOCOLECTOMIA	1	4.0	4.0	68.0
HEMICOLECTOMIA DERECHA	3	12.0	12.0	80.0
HEMICOLECTOMIA IZQUIERDA	2	8.0	8.0	88.0
COLECTOMIA	3	12.0	12.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

GRAFICA 6



DISCUSIÓN

El tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) es relativamente seguro si se usa con indicaciones apropiadas. Sin embargo en común con otras terapias biológicas existe el riesgo de infección seria, (tuberculosis, histoplasmosis) enfermedad desmielinizante y muerte.(4)

Los pacientes con terapia con inhibidores TNF α incrementa el riesgo de reactivación de tuberculosis latente 40 veces más que el resto de la población, según lo descrito por Papay y cols. En nuestro estudio se identificó la incidencia de 32% de tuberculosis en pacientes sometidos a terapia biológica. (10)

La compleja situación de la tuberculosis se ha acentuado por el uso de la terapia biológica y enfermedad inflamatoria intestinal, como colitis ulcerosa crónica inespecífica y enfermedad de Crohn. Se demostró que la reactivación de tuberculosis es más frecuente en la enfermedad de Crohn como lo reporta Charlotte et al., debido a que se presentó en 6 pacientes correspondiente al 80% del total de nuestros casos. (2)

La reactivación de la TB latente es causada por las propiedades inmunosupresoras de la medicación anti-TNF, especialmente cuando se administra como una terapia de mantenimiento. Además, la combinación con otros fármacos inmunosupresores, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, o esteroides, puede aumentar el riesgo de reactivación de tuberculosis.(7) En nuestro estudio se confirma esto debido a que el 50% de los pacientes que desarrollaron tuberculosis posterior al inicio de la terapia biológica estuvo asociado al uso previo de

esteroides. Por lo cual se recomienda el escrutinio de TB antes de comenzar cualquier terapia anti-TNF.

En el presente estudio, a los pacientes que se les confirmó la presencia de tuberculosis posterior al inicio de terapia anti TNF fueron sometidos a tratamiento con isoniazida en regímenes de 6 a 12 meses según lo establecido en la literatura mundial.

La elección del régimen de medicamentos y duración del tratamiento puede variar en las recomendaciones. Hay varias posibilidades: isoniazida durante 6-12 meses, rifampicina durante 4 meses o rifampicina más isoniazida durante 3 meses.

Los pacientes que desarrollan TB activa mientras recibe terapia anti TNF deben recibir tratamiento antituberculoso completo. Se ha sugerido que la terapia anti-TNF puede continuarse si clínicamente está indicado, cuando los riesgos de recaída de la enfermedad inflamatoria intestinal es elevado. (4)

Se han propuesto varias estrategias terapéuticas. La isoniazida es clásicamente recomendable ya que este fármaco en pacientes inmunocomprometidos ha demostrado ser eficaz. La isoniazida durante un periodo de 9 meses es el régimen más utilizado y tiene un estimado de eficacia de alrededor del 90%. (14)

La detección de la tuberculosis latente antes de iniciar los medicamentos biológicos y quimioprofilaxis redujo el riesgo de reactivación en un 78% (17)

CONCLUSIONES

La terapia anti TNF ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que por muchos años estuvo limitado a los aminosalicilatos, esteroides, inmunomoduladores y cirugía. Sin embargo su uso ha sido acompañado por el riesgo de reactivación de tuberculosis latente.

La tuberculosis que se presenta posterior al inicio de la terapia con anti TNF fue detectada en etapas tempranas debido a la estrecha vigilancia que se tiene de estos pacientes y se otorgó la terapia con antifímicos según los protocolos ya establecidos y se reinició la terapia biológica al concluir dicho manejo.

El escrutinio de tuberculosis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal candidatos a terapia biológica debe realizarse sin excepción particularmente en países en vías de desarrollo como México. Actualmente es considerado un país en transición epidemiológica, endémico de tuberculosis, persisten las enfermedades de origen infeccioso, debido a que persiste con un desarrollo infraestructural y económico de tercer mundo, aun con patologías de origen infeccioso encaminadas a erradicar consideradas rezagos de modernidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Almeida -López D, Goes -Ferreira V, Azul -Monteiro H, Diagnosis and treatment of latent tuberculosis in patients who have chronic inflammatory diseases and use of TNF α inhibitors, J Pneumol 2011 37(3): 308-316.
2. Charlotte A. Roberts, Old world tuberculosis: evidence from human remains with a review of current research and future prospects, Elsevier 2015; 18(2)1-5.
3. www.cenaprece.salud.gob.mx/programas, Evaluación externa del programa de control de tuberculosis, Agosto 2014.
4. Epstein D, Watermeyer G, Kirsch R, Review article: the diagnosis and management of Crohn`s disease in populations with high risk rates for tuberculosis, Aliment pharmacol ther 2007; 25: 1373-1388
5. Harris James, C. Hope Jayne, keane Joseph, Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to Mycobacterium tuberculosis, JID, 2008: 198 pág. 1842-1853.
6. Lange Christoph, Mori Toru, Advances in the diagnosis of tuberculosis, Respirology 2010; 15: 220-240
7. Alain M. Schoepfer, Flogerzi Beatrice, Fallegger Silvia, Schaffer Thomas, Comparison of interferon-gamma reléase assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease, Am J Gastroenterol 2008; 103: 2799-2806

8. J. Hewitt Richard, Francis Marie, Screening tests for tuberculosis before starting biological therapy, *BMJ* 2015; 350: 1-5
9. Duarte Raquel, Campainha Sergio, Cotter Josè, Position on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases who are candidates for biological therapy, *GE J Port Gastroenterol* 2012; 19(6) 290-299
10. Papay P., Primas C, A Eser, Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- α inhibitors, *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 858-865
11. K.W. Jo, Anti TNF therapy in patients with TB history, *Elsevier* 2013, 1798-1802
12. Ferkolj I. How to improve the safety of biologic therapy in Crohn's disease, *J. Physiol Pharmacol* 2009; 60(7) 67-70
13. Caldera Freddy DO, Grimes MD, Soni Anurag, Reactivation of latent tuberculosis in a Crohn's patient after TB prophylaxis treated with adalimumab, *Am J Gastroenterol*, 2013; 144: 438-447
14. Farkas Klaudia, Lakatos Peter, Kunstar-Pallagi Eva, Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one –year of biological therapy, *World J Gastroenterol* 2014; 20(11) 2995-3001
15. Mariette Xavier, Baron Gabriel, Tubach Florence, Liote Frederic, Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti TNF therapy, *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1783-1790

16. Takahiko Horiuchi, Hiroki Mitoma, Shin-ichi Harashima, Transmembrane TNF α : structure, function and interaction with anti TNF agents, *Reumatology*, 2010; 49: 1215-1228
17. Bosques Padilla FJ, Galindo Marines SL, Yamamoto Furusho JK, Conceptos actuales acerca del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante terapia biológica, *Rev Gastroenterol Mex*, 2008; 73(4) 217-230

ANEXOS

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

NUM DE AFILIACIÓN: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

CUCI: _____ ENFERMEDAD DE CROHN: _____

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD: _____

VACUNA BCG: _____ HACE CUANTOS AÑOS FUE LA APLICACIÓN: _____

DIAGNOSTICO PREVIO AL INICIO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

PRUEBA DE PPD: POSITIVA: _____ MM: _____ NEGATIVA: _____ MM _____

ESTUDIO DE IMAGEN: SI NO

TELE DE TORAX: NORMAL O ANORMAL

CULTIVO: SI NO BIOPSIA: SI NO

SEGUIMIENTO AL AÑO POSTERIOR AL INICIO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

PRUEBA DE PPD: POSITIVA: _____ MM: _____ NEGATIVA: _____ MM _____

ESTUDIO DE IMAGEN: SI NO

TELE DE TORAX: NORMAL O ANORMAL

CULTIVO: SI NO BIOPSIA: SI NO

MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES / DOSIS	TIEMPO DE USO

COMORBILIDADES:

¿SE CONCLUYO EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS?

¿TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE TUBERCULOSIS?

MEDICAMENTOS ANTIFÍMICOS/ DOSIS	TIEMPO DE USO

¿EN SU CASO CAUSA DE PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO?

MORTALIDAD:

CAUSA DE MUERTE:

ANEXO 2

Tabla 1. Criterios de Truelove y Witts.

	Leve	Moderada	Severa
Deposiciones con sangre/día	< 4	5	> 6
Pulso/minuto	< 90	≤ 90	> 90
Temperatura (°C)	< 37,5	≤ 37,8	> 37,8
Hemoglobina (g/dl)	> 11,5	≥ 10,5	< 10,5
VSG (mm/h)	< 20	20-30	> 30
Proteína C Reactiva (mg/L)	Normal	≤ 30	> 30

ANEXO 3

INDICE DE MAYO	0	1	2	3
Frecuencia de las evacuaciones	Normal	1-2 día normal	3-4 día normal	5 día normal
Hemorragia rectal	Nada	Estrías	obvio	Sangre abundante
Mucosa	Normal	Friabilidad leve	Friabilidad moderada	Friabilidad severa
Evaluación mèdica global	Normal	Leve	Moderada	Severa

ANEXO 4

Tabla 1. Índice de actividad de la EC (CDAI)¹³

Variable	Descripción	Amplificador
1	Número de deposiciones líquidas (cada día por 7 días)	x2
2	Dolor abdominal, suma de 7 evaluaciones diarias (0= ninguno, 1 leve, 2= moderado, 3= intenso)	x5
3	Estado general, suma de 7 diario (0= bueno, 1,2,3= intermedio, 4= malo)	x7
4	Nº de las siguientes complicaciones (artritis o artralgia, iritis o uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa, fisura o fistula anal, fistula en otra localización, fiebre superior a 37,8°C en la semana previa)	x20
5	Uso de difenoxilato o loperamida para control de diarrea (0= no, 1= sí)	x30
6	Masa abdominal (0= no, 2= dudosa, 5= presente)	x10
7	Diferencia de hematocrito con respecto al normal (47% hombres, 42% mujeres)	x6
8	Porcentaje desviación del IMC standard	x1

CDAI <150: Remisión

CDAI 150-250: Crisis Leve

CDAI 250-350: Crisis Moderado

CDAI >350: Crisis Grave

Respuesta clínica: Disminución del CDAI ≥70 puntos o ≥25% del puntaje previo