

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL
DE LAS AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA PREVALENCIA DE
TUBERCULOSIS ACTIVA POR TRATAMIENTO ANTI TNF- α
EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS AUTOINMUNES, EN
HOMBRES Y MUJERES CON EDADES PROMEDIO DE 30 A 60
AÑOS, A NIVEL INTERNACIONAL”**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

CHRISNAC MARÍN ANGULO

Tutor:

Dr. Honorio Pérez Martínez

Lector:

Dr. Edgar Hernández Mora

SEDE ARANJUEZ

ABRIL, 2018

Contenido

Contenido de Tablas.....	13
Contenido de Figuras	14
Dedicatoria y agradecimientos	15
Resumen	16
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	17
Planteamiento del problema	17
Pregunta	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos.....	19
Justificación.....	20
Antecedentes	22
Antecedentes internacionales.....	22
Antecedentes nacionales	27
Proyecciones.....	29
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....	30
Tuberculosis	30
Historia del microorganismo	30
Aspectos importantes sobre la tuberculosis.....	32
Tuberculosis a nivel mundial.....	45
Tuberculosis en Costa Rica	46
Enfermedades autoinmunes.....	47
Artritis reumatoide (AR) y artritis reumatoide juvenil (ARJ)	48
Lupus eritematoso sistémico	53
Enfermedad de Graves.....	57

Enfermedad inflamatoria intestinal	60
Psoriasis.....	67
Esclerosis múltiple.....	71
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α).....	75
Medicamentos biológicos.....	77
Fármacos biológicos en Costa Rica.....	79
Tratamiento anti-TNF- α	85
Adalimumab (Humira®).....	86
Infliximab (Remicade®).....	87
Etanercept (Enbrel®).	88
Certolizumab (Cimzia®)	89
Golimumab (Simponi®)	89
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	91
Enfoque	91
Diseño.....	92
Fuentes de información	92
Criterios de inclusión y exclusión	93
Inclusión	93
Exclusión.....	93
Categorías de análisis	94
Procedimiento de recolección y análisis de datos	95
Fase 1.....	95
Fase 2.....	95
Fase 3.....	96
Cronograma.....	96
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	97
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	121
Conclusiones	121
Recomendaciones	122
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125

Contenido de Tablas

Tabla 1. <i>Reporte de baciloscopías</i>	36
Tabla 2. <i>Reporte de cultivo de micobacterias según normativa</i>	36
Tabla 3. <i>Características técnicas e interpretación de los resultados de los IGRA comercializados.</i>	40
Tabla 4. <i>Prescripción de la terapia biológica en hospitales nacionales.</i>	80
Tabla 5. <i>Nivel del DAS 28 para los pacientes con artritis reumatoide</i>	81
Tabla 6. <i>Nivel de BASDAI con espondilitis anquilosante y terapia biológica en hospitales nacionales</i>	82
Tabla 7. <i>Nivel de DAS 28 y BASDAI de los pacientes con artritis psoriática y terapia biológica en hospitales nacionales</i>	84
Tabla 8. <i>Fármacos anti TNF-α comercializados en España</i>	85
Tabla 9. <i>Categorías de análisis</i>	94
Tabla 10. <i>Técnicas que pueden disminuir una tuberculosis activa</i>	104
Tabla 11. <i>Prevalencia de tuberculosis por zonas o países.</i>	114
Tabla 12. <i>Fármacos anti TNF-α utilizados en los pacientes que desarrollaron TB activa</i>	119

Contenido de Figuras

Figura 1. <i>Distribución de los pacientes con artritis reumatoide y terapia biológica en hospitales nacionales</i>	81
Figura 2. <i>Distribución de los pacientes con espondilitis anquilosante y terapia biológica en los hospitales nacionales</i>	82
Figura 3. <i>Distribución de los pacientes con artritis psoriásica y terapia biológica en hospitales nacionales</i>	83
Figura 4. <i>Cronograma</i>	96
Figura 5. <i>Cribado de infección tuberculosa latente en pacientes con EII candidatos a terapia anti TNF-α</i>	99
Figura 6. <i>Guía de cribado de tuberculosis previo a la terapia biológica</i>	101
Figura 7. <i>Prevalencia de TB por países</i>	115
Figura 8. <i>Fármacos anti TNF-α usados en los pacientes que desarrollaron TB activa</i>	119

Dedicatoria y agradecimientos

En primer lugar, le doy la gloria y la honra a Dios, por permitirme culminar esta etapa tan importante en mi vida. Él es responsable de llegar hasta aquí y a Él le dedico el éxito de este trabajo; ha sido mi proveedor durante estos años de estudio y si no hubiera sido por su favor y su gracia, este momento que esperé por tanto tiempo no hubiera sido posible.

En segundo lugar, se lo dedico a mis padres, Rosa Narda Angulo y Luis Ángel Marín, quienes han sido testigos de todo el sacrificio durante este tiempo. Gracias por su amor, cariño y apoyo incondicional en los momentos más difíciles de mi vida. Después de Dios, es a ellos a quienes les debo mi vida y todo lo que soy, sus enseñanzas serán siempre parte fundamental en mi vida y han sido partícipes de mi desarrollo profesional.

En tercer lugar, a mis hermanos, Luis Osvaldo Marín y Álvaro José Marín, quienes han visto mi esfuerzo a lo largo de estos años de carrera y, sin su apoyo económico, este trabajo no hubiera sido posible, les dedico todo este esfuerzo.

A mi novia, Candy Zamora Quesada, parte importante de mi vida, quien ha estado conmigo en todo momento y seguirá siendo un gran ejemplo de superación; me ha inspirado siempre para lograr lo que me proponga y esta culminación de mi carrera también es para ella.

A todos los ángeles que Dios puso en mi camino, quienes me han ayudado durante este proceso y han sido parte importante de mi desarrollo como profesional; a mis compañeros, profesores y a mi tutor, el Dr. Honorio Pérez, por ayudarme en esta etapa final.

Resumen

El objetivo principal de la presente investigación es evaluar la prevalencia de tuberculosis activa por el reciente tratamiento anti TNF- α , en enfermedades inflamatorias autoinmunes en hombres y mujeres con edades promedio entre 30 y 60 años, a nivel internacional. Se hizo una revisión bibliográfica, tomando en cuenta las técnicas de cribado usadas para identificar tuberculosis latente, previo a la terapia biológica, identificando también las regiones o los países donde el uso de este tratamiento anti TNF- α por enfermedades inflamatorias autoinmunes desarrolla tuberculosis activa, así como el fármaco o fármacos anti TNF- α que presentan mayor riesgo de desarrollo.

Para la investigación, se buscaron artículos en bases de información científica, como PubMed, Trip Data Base o COCHRANE, y artículos suministrados por el BINASS. Se incluyeron datos sobre prevalencia por Tuberculosis activa asociados a anti TNF- α , enfermedades inflamatorias autoinmunes y técnicas de cribado. Todos estos artículos, con un plazo no mayor a cinco años.

Se identificaron estudios de América, Europa, África y Asia, para hacer un análisis general sobre la prevalencia, técnicas de cribado y fármacos involucrados, tomando los que mostraran prevalencia por cada 100.000 habitantes que presentaran TB activa por el usos de los anti TNF- α en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) y artritis psoriática.

Los resultados indican una alta prevalencia de TB activa por anti TNF- α en enfermedades inflamatorias autoinmunes (2,75%), en comparación con TB activa sin enfermedades adyacentes (0,178%).

Las principales técnicas de cribado que pueden identificar una TB latente previo al tratamiento biológico son: la prueba de tuberculina, la radiografía de tórax, las técnicas IGRA y la anamnesis dirigida a ver la historia del paciente. Además, se identificó el Infliximab (73,79%) como el anti TNF- α asociado a mayor riesgo de desarrollar TB activa en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Las terapias de anticuerpos monoclonales son bastante recientes y usadas en pacientes refractarios o que no ven mejoras con los tratamientos antiinflamatorios como AINE o corticosteroides, y que han venido a revolucionar la terapéutica o el manejo de las enfermedades autoinmunes inflamatorias, como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pélvica inflamatoria, entre otras.

Viladrich et al. (2016), sobre la aprobación de los anti FNT- α , afirman que: “en 1998 la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidenses (Food and Drug Administration [FDA]) autorizó el uso de Infliximab en los pacientes resistentes al tratamiento inmunomodulador convencional.” (p.37)

Sin embargo, esta terapia, aunque efectiva en esos trastornos, produce efectos secundarios de gran importancia, como las infecciones, en este caso en particular, infecciones tuberculosas.

Fija (2014) comenta en su investigación que:

En una serie observacional de pacientes con AR en el Reino unido el riesgo fue de 20% superior en comparación al grupo de pacientes que reciben terapias con agentes modificantes de enfermedades tradicionales. La tasa fue de 42 eventos graves por cada 1000 pacientes al año en el grupo TNF- α versus 32 por cada 1000 pacientes al año en el grupo con terapia convencional. (p.184)

Mediante este trabajo, se pretende evaluar la prevalencia de dicha infección por el uso de fármacos anti TNF-a en enfermedades autoinmunes inflamatorias, tanto en hombres como mujeres, ver cómo se presenta -tanto latente como activa-, así como comparar los fármacos anti

TNF- α con mayor incidencia en el desarrollo de la infección; por otro lado, se analizará cómo se presenta en distintas regiones.

Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014) mencionan:

Algunos estudios han demostrado que en los pacientes que venían recibiendo terapia anti FNT- α es mayor el riesgo de desarrollar TB. El estudio español BIOBADASER mostró un riesgo del 20-40% de contraer infecciones con el uso de FNT- α . (p.117)

Los estudios demuestran que hay un alto riesgo de infección por tuberculosis (TB) por las recientes terapias de anticuerpos monoclonales; esto representaría una preocupación para la sociedad, ya que, por ejemplo, nuestro país no es endémico, pero podría empezar a ver aumentos de casos, así como en otras regiones del mundo.

También, se pretende investigar si el cribado previo a la terapia anti TNF-alfa puede disminuir la prevalencia de la infección y cómo beneficiar al paciente candidato a la terapia biológica, así como la relación entre la prueba de tuberculina y el interferón γ .

Su importancia radica en que la prescripción de estos fármacos está en ascenso, por ser una terapia bastante reciente, aprobada por la FDA, ya que estabiliza y trata las enfermedades autoinmunes inflamatorias; por lo tanto, los casos de tuberculosis pueden verse aumentados en pacientes que, definitivamente, necesiten el fármaco biológico; por consiguiente, es conveniente que el médico, farmacéutico y demás integrantes del sector salud desarrollen métodos, medidas o alternativas para evitar que el paciente adquiera la infección.

Es necesario valorar el riesgo-beneficio al elegir este tratamiento, de modo que el beneficio supere el riesgo y éste tome en cuenta las medidas por adoptar al abordar a los pacientes, para evitar complicaciones a largo plazo.

La información actual se refiere a los nuevos tratamientos biológicos en las diferentes patologías autoinmunes inflamatorias en las que se puede usar la terapia y se sabe que, entre sus efectos adversos, se encuentran infecciones oportunistas; en esta investigación, se quiere

profundizar en una infección en particular, la tuberculosis, e identificar los aspectos que podrían ser la base de su prevalencia por dichas terapias.

Lo anterior permitirá a los profesionales en salud determinar los riesgos de esos tratamientos en pacientes con enfermedades inflamatorias y valorar su uso en individuos que, además de padecer estas afecciones, sean vulnerables, como pacientes con VIH, inmunocomprometidos, inmunosuprimidos o con otras enfermedades de fondo o riesgo.

Pregunta

¿Qué prevalencia de infección tuberculosa activa por tratamiento anti TNF- α hay en enfermedades inflamatorias autoinmunes, en hombres y mujeres con edades promedio de 30 a 60 años, a nivel internacional?

Objetivo general

Evaluar la prevalencia de infección tuberculosa activa por tratamiento anti TNF- α en enfermedades inflamatorias autoinmunes.

Objetivos específicos

Identificar las técnicas de cribado que disminuyen la posibilidad de adquirir la infección tuberculosa.

Determinar las zonas o regiones donde la infección tuberculosa por tratamiento anti TNF- α se ha desarrollado.

Indicar los fármacos anti TNF- α que se relacionan con el desarrollo de la enfermedad.

Justificación

El volumen de las enfermedades autoinmunes, entre ellas las inflamatorias, va en aumento a nivel mundial, así lo revelan diferentes estudios; por ejemplo, Kim et al. (2015) menciona que:

La población basada en la información coreana muestra que la principal incidencia anual de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa se ha incrementado de 0.05 a 0.34 por cada 100000 personas, respectivamente entre 1986-1990 a 1.34 y 3.08 por cada 100000 personas respectivamente entre 2001-2005. (p.3309)

El aumento, tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerativa, ambas enfermedades inflamatorias intestinales, es evidente en los últimos años y, por consiguiente, los pacientes con estas patologías que no vean resultado con la terapia convencional llegarían a utilizar terapia anti TNF-alfa, lo que aumentaría el riesgo de infecciones, particularmente tuberculosis

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica. Ubeira et al. (2014) comentan: “en Europa la prevalencia se sitúa entre un 0.3 y 1.8. El proceso inflamatorio en estadios avanzados conduce a una anquilosis hasta en un 30% de los pacientes.” (p.134)

Si no se tratan a tiempo estas patologías, se sufre el riesgo de mayores efectos secundarios y hasta cierta discapacidad en el paciente, como la anquilosis y la espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria que también se hace presente como patología por tratar por las nuevas terapias biológicas.

Por otro lado, según Fragoso, Alarcón, Morales, Reyes y Ramírez (2014), “en los últimos años la incidencia de enfermedades autoinmunes (EA) se ha incrementado significativamente, afecta aproximadamente al 4-5% de la población que vive en EE.UU” (p.335)

Lo anterior demuestra que, ante el aumento de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias a nivel mundial, las nuevas terapias biológicas anti TNF- α paralelamente irán en

aumento; por consiguiente, habría un aumento en las infecciones por tuberculosis, lo que desarrollaría una preocupación a nivel social y médico. De ahí la conveniencia de investigar la prevalencia actual de tuberculosis, por el auge de nuevas terapias antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que va a favorecer indudablemente al paciente, ya que se empezarían a establecer guías o normas para los potenciales candidatos a usar esas terapias.

Su relevancia a nivel social implica establecer una base de información sobre lo que se está presentando actualmente y empezar a desarrollar estrategias para evitar el auge de dicha infección por medicamentos que, por sus características novedosas y efectivas, son usados en los pacientes, para los cuales la terapia esteroidea y otras ya no hacen efecto, aunque impliquen riesgos altos, no sólo de infecciones tuberculosas sino de otro tipo.

Con esta investigación, se pretende valorar también si el cribado previo a la administración de los fármacos biológicos puede o no disminuir la incidencia de la infección tuberculosa, de forma latente o activa, apoyándose en la información recopilada, y si puede o no influir en la prevalencia de la infección y reflejar aspectos que podrían ser considerados para la prevención de la enfermedad.

Dentro de las implicaciones prácticas de la investigación, podemos mencionar que si no se toman las medidas del caso, puede acarrear problemas de salud serios en la población. Recordemos que los pacientes que no ven mejoría con los DMAR tienen como única y última opción terapéutica, por ser la más reciente, los anti TNF- α , resultando en problemas de salud serios que demandarían gastos en el sector salud de cada país, al tratar las posibles infecciones y convertirse en un problema social.

Se pretende ofrecer una visión más amplia sobre las implicaciones, para la sociedad y a nivel de salud, de usar los anti TNF- α , tomando en cuenta la variedad tan amplia de enfermedades inflamatorias en las que esta terapia se puede usar, lo que traería consigo graves efectos, sobre todo en pacientes con condiciones inmunológicas disminuidas y que serían serios candidatos a desarrollar infecciones como la tuberculosis.

La investigación pretende dar sugerencias o recomendaciones basadas en lo que reporte la literatura consultada y determinar el manejo que debe darse a los pacientes candidatos a usar anti

TNF- α , que, definitivamente, deben usar este tratamiento y que, por consiguiente, necesitarán medidas para evitar una infección por tuberculosis.

A nivel de valor teórico, la información cualitativa de esta investigación podría servir también como base para otros estudios en el mismo campo, ya que se analizó el tema en diferentes regiones, por lo tanto, se tendrá información veraz de cómo se comporta, extrapolando datos. Aunque se sabe que este campo de enfermedades autoinmunes es muy amplio, el presente trabajo tratará de recopilar información disponible para tener una visión más clara de la realidad.

La utilidad metodológica dependerá del tipo de estudio, lo que se abarque en esta revisión será un ejemplo para otros investigadores, quienes podrán decidir, de acuerdo con las variables de la investigación, si siguen la misma línea o adoptan otras vías de estudio.

Antecedentes

La información del siguiente apartado fue obtenida de la Biblioteca Nacional de Salud (BINASS), a partir de bases de datos científicos, como PubMed y Trip Data Base, así como otros buscadores de artículos, como Google Académico, de acuerdo con los temas objeto de estudio y con un plazo no mayor a 10 años.

Antecedentes internacionales

Pineda y Yarley (2012), en Colombia y su estudio “La Tuberculosis, un problema social reemergente”, analizan la problemática social de esa enfermedad en la actualidad.

Los autores se enfocan en revisar la tuberculosis y dan a conocer su implicación para la sociedad. Como principal conclusión, explican que mientras haya problemas de desigualdad y factores que afecten a la sociedad desde todos los ámbitos, la tuberculosis será difícil de solucionar. En esto, el profesional en salud debe estar íntimamente ligado, haciendo visitas a

domicilio para identificar a tiempo la infección y educar a la población con estrategias adecuadas para mejorar la salud de todos.

El artículo valora que, en muchas regiones o países, la tuberculosis sigue siendo un problema social que debe evitarse a toda costa y erradicarse, para una mejor calidad de vida de la población a nivel mundial.

La Revista Médica de Chile, por medio de Aguillón et al. (2003), con su artículo “Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación”, identifica los tratamientos de anticuerpos monoclonales de última generación, habla de las nuevas terapias de fármacos biológicos dentro de los cuales toma en cuenta la antagonista del factor de necrosis tumoral que, además de ser central en la inmunidad innata y adquirida, participa como mediador de procesos inflamatorios y autoinmunes.

Los autores concluyen que el tratamiento antagonista de cualquiera de las moléculas que forman parte de la biología normal del organismo se acompañará, probablemente, de exacerbación de efectos fisiológicos que por lo general son regulados por dicha molécula.

Este artículo se habla y comenta sobre esos nuevos tratamientos y cómo el factor de necrosis tumoral puede ser usado para tratar patologías inflamatorias, como un medio para introducir la terapia o los medicamentos que estaremos viendo en la investigación.

Montilla, Muñoz y Collantes (2007), en España, con su “Meta-análisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante”, evalúan, mediante una revisión sistemática y metaanálisis, la eficacia del tratamiento con anti TNF- α en pacientes con espondilitis anquilosante (EA), mediante una búsqueda bibliográfica en EMBASE, PubMed, Library Cochrane, además de resúmenes de congresos científicos de la European League Against Rheumatism y el American College of Rheumatology, cumpliendo condiciones como ensayos controlados que compararan un tratamiento anti TNF- α con placebo.

Entre sus principales resultados, en el grupo de tratamiento con anti-TNF- α , la respuesta fue del 60,4 y el 22,1% en el grupo placebo, en un período de 6-24 semanas, de 1094 pacientes de

siete estudios diferentes. De esta forma, establecen que los tratamientos con anti TNF- α son eficaces en los pacientes con EA, con un nivel de evidencia I y recomendaciones de nivel A.

Este estudio permite ver la efectividad de los anti TNF-alfa en las enfermedades inflamatorias mediante metaanálisis, tomando en cuenta una patología en la cual se utilizan esas terapias. De este estudio, es importante rescatar la eficacia de la terapia biológica en esa patología inflamatoria.

En el 2014, Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (Colombia), en el artículo “Conversión de Tuberculosis latente en un grupo de pacientes tratados con terapia biológica en una unidad de reumatología”, abordan que los pacientes con enfermedades reumáticas, en tratamiento con terapia biológica, sufren como consecuencia la inmunosupresión y el riesgo de activación de males latentes como la tuberculosis. Consideraron importante hacer un estudio en Colombia sobre la incidencia de tuberculosis latente en la población.

Su estudio se basó en una cohorte histórica que incluyó pacientes de la unidad de reumatología del hospital Universitario San Ignacio, en Bogotá, evaluando a 78 candidatos de terapia biológica, libres de tuberculosis activa o latente. Se realizó una prueba cutánea de tuberculina al inicio de la terapia biológica y controles a los seis meses. Establecieron en sus conclusiones conversión de tuberculosis latente como viraje de la prueba de tuberculina mayor a 5 mm con respecto a la inicial.

De los 78 pacientes, 27 presentaron datos incompletos, por lo cual fueron excluidos; se incluyeron 51 de los cuales 12 presentaron viraje de la prueba de tuberculina (23,5%).

Con este estudio, se puede ver que la terapia biológica tiene sus efectos adversos graves, en este caso, infección por tuberculosis, de la cual trata la presente investigación; también, se toma en cuenta incidencia de la infección como antecedente por valorarse.

Byun et al. (Corea, 2014), con la investigación “Risks for opportunistic tuberculosis infection in a cohort of 873 patients with inflammatory bowel disease receiving a tumor necrosis factor-a inhibitor”, detallan que los datos epidemiológicos sobre la infección por tuberculosis (TB) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que reciben inhibidores del TNF-

α , son escasos; investigaron los riesgos y las características en una gran cohorte de pacientes con EII tratados con inhibidores del TNF- α en Seúl, donde la tuberculosis es endémica.

Para el análisis desarrollaron un estudio observacional en todos los casos de TB identificados en una cohorte de 873 pacientes con EII tratados con anti TNF- α , de enero del 2001 a diciembre del 2013. Entre sus principales resultados reportaron un total de 25 nuevos casos identificados que desarrollaron TB, 19 de los 25 pacientes desarrollaron TB luego de dos a 62 meses de iniciado el tratamiento, a pesar del cribado negativo para tuberculosis latente; inclusive, tres pacientes con tuberculosis latente desarrollaron TB tres meses después de completar la quimioprofilaxis, concluyendo que el tratamiento anti TNF- α aumenta sorprendentemente el riesgo de dicha infección en una población con EII en un área endémica de tuberculosis.

Este otro estudio enfoca el riesgo de dicha infección, pero en enfermedad inflamatoria intestinal por el uso de anti TNF-alfa, estudio importante, ya que toma en cuenta el cribado tuberculoso y la población estudiada es grande.

En España , Ribera et al. (2014) tenían como objetivo estimar la prevalencia de infección tuberculosa latente en pacientes con psoriasis en placa moderada y grave en consultas de dermatología mediante su estudio. El estudio se tituló: “Estimación de la prevalencia de infección tuberculosa latente en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave en España. Estudio Latent” y fue epidemiológico, no intervencionista, de corte transversal; incluyeron pacientes con psoriasis en placas moderadas y graves a los que se les había realizado, en dos años previos a su inclusión en el estudio, al menos una prueba de tuberculina o de liberación de IFN- γ mediante la técnica de ELISA.

Incluyeron 440 pacientes cuya prueba de tuberculina fue positiva (23%). En el total de la muestra, la prevalencia de tuberculosis latente fue del 26.6%. Tomaron en cuenta tanto la prueba de tuberculina como la de liberación de IFN- γ , técnicas importantes para valorar en la investigación, así como identificar casos por psoriasis. Además, este es un estudio importante como antecedente, ya que es un país de Europa y parte de esta investigación incluye obtener prevalencia de la infección en diversas regiones.

Bernal et al. (2014), en Alicante, España, describieron dos casos de primoinfección tuberculosa durante el tratamiento con fármacos anti TNF- α , haciendo una revisión retrospectiva y tomando en cuenta cribado inicial negativo. Sus resultados incluyen dos casos de primoinfección, de 771 pacientes tratados con anti TNF- α : una mujer de 41 años y un hombre de 37, tratados con Infliximab; ello fue descrito en su estudio “Primoinfección tuberculosa en pacientes con anti TNF- α y cribado inicial negativo”.

Riestra et al. (2015), en “Recomendaciones del grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) sobre el cribado y tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal” publicaron las primeras guías de cribado de tuberculosis para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en 2003, con una revisión en 2006. Comentaron las pruebas diagnósticas y establecieron sus recomendaciones, en Asturias, España.

Fragoso, Vargas, Jiménez, Reyes y Ramírez (2014), en su artículo “El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA), biología molecular y genética”, en México, explican el papel del TNF- α ante diferentes enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematosos sistémico, la enfermedad de Graves, esclerosis múltiple y las terapias de anticuerpos monoclonales contra el TNF- α .

Lim et al. (2016), en su estudio “One Year Tuberculosis Risk in Rheumatoid Arthritis Patients Starting Their First Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy from 2008 to 2012 in Taiwan: A Nationwide Population-Based Cohort Study”, utilizaron la base de datos del sistema nacional de salud de Taiwán para identificar pacientes con artritis reumatoide que iniciaran terapia médica del 2008 al 2012, con Etercept o Adalimumab durante ese tiempo y con un grupo con aquellos que no habían usado terapia biológica. El estudio identificó 5349 pacientes tratados con anti TNF- α y 32.064 que no usaban tratamiento anti TNF- α .

Sus resultados mostraron una tasa de incidencia de tuberculosis de 1513 casos por cada 10^5 personas al año, en el grupo de TNF- α y de 235 personas por cada 10^5 personas al año, en el grupo control que no usó tratamiento TNF- α .

Slouma, Mahmoud, Saidane, Bouden y Abdelmoula (2017), su estudio “Latent Tuberculosis infection screening prior to biological treatment in tunisian patients”, hicieron un estudio retrospectivo en un período de ocho años (2007-2014) e incluyendo pacientes con reumatismo inflamatorio crónico que recibían agentes biológicos por al menos seis meses: 35 hombres y 78 mujeres con una edad de 47.67 ± 13.50 . El diagnóstico incluyó 23 pacientes con tuberculosis latente, de los cuáles 12 dieron negativo en la prueba de tuberculina asociada a Quantiferon TB positivo.

Antecedentes nacionales

Díaz y Brenes (2010), con “Eficacia de los agentes anti TNF- α en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica”, pretendían determinar el grado de eficacia de los agentes antifactor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide e identificar factores predictores de la respuesta a dicha terapia en un estudio descriptivo de corte transversal, en pacientes mayores de 18 años con AR, en control en la seguridad social de Costa Rica y que habían recibido algún agente anti TNF-alfa.

Entre sus principales resultados, 66 pacientes completaron los criterios de inclusión, el 45.5% de los casos logró remisión según el DAS28 y concluyeron que el empleo de los agentes anti TNF-alfa en los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento convencional con DMAR alcanzó un 45,5% de remisión.

Este artículo permite identificar un estudio en nuestro país para evidenciar que la terapia anti TNF-alfa está disponible, por lo que es de suma importancia tomarlo en cuenta de cara a los casos de tuberculosis que podrían surgir. Esta infección no es endémica, sin embargo, el estudio está orientado hacia el tratamiento refractario cuando los pacientes no tengan mejora con los DMAR, aunque no abarque el tema de infección tuberculosa; sin embargo, es un antecedente cercano al tema de investigación en el país.

Díaz, Monge, Brenes y Arias (2011), en su trabajo “Agentes Biológicos en el tratamiento de la Artritis Reumatoide”, tenían el objetivo de determinar cuál de los agentes biológicos disponibles en Costa Rica tiene el mayor grado de eficacia. Revisaron estudios clínicos con agentes biológicos en pacientes con falla al tratamiento con drogas modificadoras de la artritis reumatoide (DMAR), de los cuales citaron los siguientes autores: Lipinski y colaboradores (2000), quienes que evaluaron la capacidad de combinación de Infliximab con Metotrexate por un período de un año, por medio de 172 pacientes; Riel et al. (2006) analizaron la eficacia de Etanercept en pacientes sin respuesta adecuada a Metotrexate; Weinblatt y colaboradores (2006) estudiaron la eficacia y seguridad de Adalimumab en combinación con Metotrexate por 24 semanas en 271 pacientes, sus criterios de eficacia se basaron en la respuesta del American College of Rheumatology (DMAR) y el porcentaje de remisión; con los siguientes resultados, en el estudio de Lipinski, el 17% de los pacientes obtuvieron una respuesta ACR 70 (criterio de mejoría en un 70%).

En el estudio de Riel, la respuesta de la European League Against Rheumatism (EULAR) fue del 15%; mientras que el estudio Weinblatt demostró que el uso de Adalimumab a dosis de 40 mg cada 15 días logra una respuesta ACR 70 en el 27% de los casos, concluyendo que no es posible comparar los resultados en conjunto entre los diferentes medicamentos, ya que las características demográficas de las poblaciones estudiadas, los instrumentos y los métodos de análisis son diferentes.

Con este antecedente, se ve que, a nivel nacional, existe un estudio y, aunque recopile estudios internacionales y compare los anti TNF-alfa en artritis reumatoide, no hace mención a infecciones, ya que sólo pretendía comparar los medicamentos biológicos.

Sánchez, Pacheco y Monge (2017), en el servicio de reumatología del hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, realizaron un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 50 pacientes tratados por un año (período 2006-2012). Su estudio se titula “Infecciones severas en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa”. Entre sus resultados sólo se documentó una infección severa de piel y tejido blando, que se resolvió con terapia antibiótica intravenosa.

Proyecciones

Con la presente investigación se pretende:

Demostrar que las nuevas terapias biológicas presentan un riesgo para la población que padece enfermedades inflamatorias y que, si no se desarrollan medidas o se valora su riesgo-beneficio, la prevalencia de tuberculosis podría aumentar en lugares donde se supone que está erradicada, como en nuestro país.

Desarrollar una investigación que podría servir de referencia para estudios relacionados o más profundos sobre este tema. La investigación puede ser base para otros estudiantes de Farmacia que quieran profundizar los anti TNF-alfa y las nuevas terapias que vayan saliendo.

Con base en la información o bibliografía recopilada, se quiere sugerir medidas para evitar posibles reinfecciones o nuevas infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, desarrollando un pequeño boletín sobre las medidas que deberían adoptar los profesionales en salud, como médicos y farmacéuticos.

CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

Este capítulo abordará de forma teórica los conceptos de mayor importancia, tomados en cuenta para esta investigación. Iniciaremos, de forma general, con el tema de tuberculosis, sus antecedentes, características y aspectos claves del agente bacteriano.

Seguidamente, nos referiremos a las enfermedades inflamatorias autoinmunes, el FNT-alfa, su relación con estas enfermedades, así como los nuevos tratamientos biológicos basados en esta citocina y algunos antecedentes de la tuberculosis a nivel mundial y en Costa Rica.

Todos estos aspectos servirán para determinar cómo el uso de los anti TNF-alfa podría desarrollar de forma directa o indirecta infecciones tuberculosas.

Tuberculosis

Historia del microorganismo

A nivel introductorio, los siguientes siete párrafos hablarán de eventos importantes a nivel histórico en cuanto al desarrollo de la tuberculosis, recopilados por el autor Cartes (2013) (pp.146-147).

El autor explica que ésta es una enfermedad causada por bacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*, las cuales no fueron conocidas por muchos años a lo largo de la historia. El miembro más conocido de este complejo es el *M. tuberculosis*, con diferentes especies y subespecies de significancia humana y veterinaria, tales como *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium africanum subtipo 1*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium microti* y *Mycobacterium bovis*.

Por muchos años, se consideró que la bacteria había evolucionado a partir de *M. bovis* (agente causal de la tuberculosis bovina), mediante su adaptación del animal al huésped humano,

sin embargo, nuevas teorías establecen que los miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* habrían evolucionado de un ancestro común.

Los hallazgos más antiguos de la afectación humana por tuberculosis fueron descubiertos en momias pertenecientes a la predinastía egipcia (3500-2650) y en restos ubicados en Suecia e Italia que datan del período Neolítico.

Se describieron en restos antiguos lesiones óseas características de una infección crónica por tuberculosis, como el colapso vertebral o enfermedad de Pott, lesiones reactivas periosteales y osteomielitis; de igual manera, algunos estudios realizados en tejidos de momias peruanas han sugerido la presencia de tuberculosis en América durante el período precolonial.

En Grecia era conocida como *ptisis*, término que también incluía al empiema y a la fimia o absceso del pulmón. Fue el padre de la medicina Hipócrates (460-377 a.C.) quien hizo las primeras investigaciones de la *ptisis*, describiéndola como una enfermedad crónica caracterizada por tos frecuente y persistente, expectoraciones productivas, sudoración y fiebre constante. Para su tratamiento, Hipócrates sugirió el uso de catárticos, inhalación de medicamentos, dietas especiales (pan y vino mezclado con agua) y lactancia. (p.146)

En la Edad Media se encuentran registros de tuberculosis pulmonar en Europa, además de una forma particular de curación, escrófula (presentación extrapulmonar de la tuberculosis con afectación de los nódulos linfáticos cervicales). Se creía, entonces, en el denominado “toque real”: las monarquías europeas poseían poderes sobrenaturales capaces de curar la escrófula mediante la imposición de manos sobre las personas afectadas. (p.147)

En el Renacimiento, la epidemia de la tuberculosis inició alrededor del siglo XVII, alcanzando su máximo apogeo a finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX, obteniendo conceptos fundamentales de la enfermedad, en ese entonces, el médico anatomopatólogo, el francés René Laennec (1781-1826), elaboró el estetoscopio, lo que permitió revolucionar la forma de auscultación de los pacientes, que se basaba en colocar el oído del médico en su pecho.

Sin embargo, la historia de la tuberculosis no dio un giro dramático sino hasta 1882, cuando Robert Koch presentó sus estudios a la comunidad científica y expresó haber identificado

el agente causal, al que denominó “bacilo tuberculoso”, describiendo la tinción, el aislamiento, cultivo y la reproducción de la enfermedad a través de la inoculación del bacilo en animales de experimentación, demostrando que ese organismo era el causante de la tuberculosis. (p.147)

Aspectos importantes sobre la tuberculosis

La teoría que se presenta a continuación abordará lo relacionado con la tuberculosis, la descripción del agente bacteriano, el mecanismo de su transmisión, características, clasificación, diagnóstico, tratamiento, entre otros, tomados de Salazar et al. (2015), a partir de la Norma para la vigilancia y el control de la tuberculosis en colaboración con el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social, el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud y el Ministerio de Justicia y Paz.

En términos bacterianos, se describe al microorganismo como forma bacilar que necesita oxígeno para sobrevivir y multiplicarse, es sensible al calor, la luz solar y ultravioleta, resistente al frío y permanece latente por muchos años.

Su vía de transmisión es de una persona con TB por medio de microgotas, cuando el paciente habla, estornuda y, especialmente, cuando tose, las gotas que permanecen suspendidas en el aire por varias horas infectan a otras personas. (p.14)

Clasificación de la enfermedad.

La clasificación de la tuberculosis como infección o enfermedad es definida a través de las siguientes características.

Infección primaria

Este tipo de infección se da cuando una persona inhala núcleos de microgotas en el aire que contienen microorganismos; por su tamaño, logran evadir las defensas de los bronquios penetrando hasta los alvéolos; sus bacilos son ingeridos por los macrófagos alveolares que los transportan a los ganglios regionales; al no ser contenidos en este nivel, llegan a la sangre y se

diseminan; las lesiones pulmonares cicatrizan volviéndose focos de futura potencial reactivación. (p.14)

Tuberculosis postprimaria

La tuberculosis postprimaria se presenta después de un período de latencia de meses o años posterior a la primera infección, puede ser por una reactivación o reinfección; la reactivación significa que el bacilo se mantuvo en los tejidos por años, en forma latente y empieza a multiplicarse por un debilitamiento del sistema inmune. (p.15)

Tuberculosis pulmonar (TBP)

Se describe como la forma más frecuente de la enfermedad, dándose en un 80% de los casos. Esta la única forma contagiosa, por lo que es prioritaria su detección y diagnóstico oportuno, así como su tratamiento y curación; éstos son los enfermos en quienes los microorganismos son numerosos y pueden ser visualizados al examen microscópico directo de muestras de esputo, casos de baciloscopía positiva por bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) son altamente infectantes, siendo más contagioso cuanto más se tose.

Tuberculosis extrapulmonar (TBE)

La tuberculosis extrapulmonar afecta otros órganos fuera de los pulmones, frecuentemente la pleura, los ganglios linfáticos, la columna vertebral, las articulaciones, el tracto urinario, sistema nervioso o el tracto gastrointestinal. Es difícilmente contagiosa, a menos que haya coexistencia de tuberculosis pulmonar, lo cual es infrecuente. (p.15)

Cuadro clínico

Como toda enfermedad, la tuberculosis presenta un cuadro clínico cuya diferencia frente a otras etiologías o patologías se manifiesta de acuerdo con la zona corporal afectada, presentándose de las siguientes formas.

Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar es descrita con tos persistente de más de dos semanas de duración, con expectoración productiva que puede ser sanguinolenta, aun cuando se trate de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como el EPOC así como otros síntomas como fatiga, pérdida de peso, anorexia, adinamia, fiebre vespertina, sudoración nocturna, disnea y en algunos casos dolor torácico.

Tuberculosis extrapulmonar y pleural

A nivel pleural, puede presentarse como pleuritis aguda o crónica con fiebre, dolor torácico de características pleuríticas, tos seca, deterioro del estado general, pérdida de peso y astenia, así como hallazgos clínicos de derrame pleural y un líquido exudado de predominio linfocitario con aumento de actividad de adenosina desaminasa (ADA), en algunos casos; por otro lado, la extrapulmonar puede presentar los síntomas de la enfermedad, como fatiga, pérdida de peso, anorexia, adinamia, fiebre vespertina y síntomas del órgano afectado. (p.15)

Tuberculosis ganglionar

La tuberculosis ganglionar puede mostrarse como una adenopatía indolora con localización predominante en la región cervical y supraclavicular (escrúfula), con la progresión de la enfermedad pueden presentarse signos inflamatorios y trayectos fistulosos con drenaje de material caseoso. (p.16)

Tuberculosis del tracto gastrointestinal

Este tipo de tuberculosis puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, sin embargo, afecta más el área ileo-cecal, el compromiso peritoneal ocurre por diseminación desde lesiones abdominales a través del sistema linfático; puede cursar con fiebre, dolor, diarrea, constipación, pérdida de peso y malestar.

El compromiso de la serosa peritoneal causa ascitis de tipo exudativo con predominio linfocitario, glucosa baja, elevación de proteínas y del ADA. (p.16)

Tuberculosis cutánea

En la zona cutánea, la norma la describe como inoculación directa con el bacilo a través de lesiones de continuidad o diseminación a otros órganos, las lesiones pueden cursar con linfadenitis regional asociada seguida por diseminación sistémica. (p.16)

Tuberculosis miliar

La presentación *miliar* es una enfermedad diseminada que afecta varios órganos al mismo tiempo y, por lo general, se presenta en pacientes inmunocomprometidos (diabéticos, pacientes con VIH, etc.), sus síntomas suelen ser fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y su diagnóstico suele darse por sospecha clínica y hallazgos radiológicos pulmonares característicos. (p.17)

Diagnóstico

El diagnóstico se puede valorar como la forma o el medio por el cual los profesionales en salud (médicos) detectan la infección y, en el caso de tuberculosis, existen las siguientes.

Baciloscopía de esputo

Debe ser considerado el método de elección para todos los casos sintomático-respiratorios (SR). Es un examen microscópico de una muestra de esputo, una técnica en que los bacilos ácido-alcohol resistentes se colorean por el método de Ziehl-Neelsen, luego se identifican y se cuentan en el microscopio. Se debe efectuar para todos los SR.

Identifica los casos contagiosos que requieren tratamiento, este tipo de diagnóstico se debe informar por el método semicuantitativo de cruces. (p.18)

Tabla 1. *Reporte de baciloscopías*

Resultado del examen microscópico	Informe
No se encuentran BAAR en 100 campos observados. Se encuentran menos de 3 BAAR en 300 campos observados	No se observan bacilos alcohol-ácido resistentes
Entre 2 y 9 BAAR en 100 campos observados	Número exacto de bacilos en 100 campos
Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados	Positivo (+)
Entre 1 y 10 BAAR por campo en 50 campos observados	Positivo (++)
Más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados	Positivo (+++)

Fuente: Salazar et al. (2015), p.19.

Cultivo esputo (Lowestein Jensen)

El cultivo esputo es más sensible que la baciloscopía, la cual detecta una cantidad tan pequeña como 10 bacilos por ml (mínimo detectado por la baciloscopía es de 10.000 bacilos por ml). (p.21)

Tabla 2. *Reporte de cultivo de micobacterias según normativa*

Negativo (-)	No se observan colonias (después de 60 días)
Positivo de N°	1-20 colonias
Positivo (+)	20-100 colonias

Positivo (++)	Más de 100 colonias separadas
Positivo (+++)	Colonias confluentes

Fuente: Salazar et al. (2015), p.21.

Broncoscopia

Se define como un procedimiento endoscópico invasivo utilizado por el especialista, el cual se realiza en pacientes con clínica sugestiva de TBP, si los frotis son negativos. (p.21)

Biopsia

La biopsia es otro método invasivo que toma una muestra del órgano afectado, la cual idealmente debe ser cultivada, es útil para diagnosticar tuberculosis extrapulmonar y pulmonar con baciloscopía negativa. (p. 21)

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax no debe ser utilizada en forma individual, porque es una técnica sensible pero inespecífica, la aparición de imágenes radiológicas sugestivas de tuberculosis (tuberculomas, cavernas, infiltrado nodular, derrame pleural) no permite afirmar el diagnóstico, ya que puede ser asociada a otras infecciones por hongos; por ello, deben ser interpretadas en el contexto clínico y nexo epidemiológico por médico especialista. (p.21)

Prueba de tuberculina (PPD)

Salazar y Sáenz (2005) del Departamento de Farmacoepidemiología de la CCSS afirman, sobre el tratamiento de tuberculosis en el primer y segundo nivel de atención y esta prueba, lo siguiente: la prueba dérmica de reacción a la tuberculina fue descrita en el siglo XIX, la desarrolló Koch en 1890, pero la intradérmica fue descrita por Mantoux en 1912.

La prueba de tuberculina mundialmente conocida se basa en un derivado proteico purificado (PPD) y, cuando es inyectada intradérmicamente en una persona infectada por *M. Tuberculosis*, produce una reacción de hipersensibilidad en el lugar de inoculación.

Prueba de Mantoux

Salazar y Sáenz (2005) indican que se utiliza:

- Para detectar una infección latente por tuberculosis, ya que el tamaño de la reacción de Mantoux correlaciona con el riesgo de desarrollar la enfermedad.
- Detectar una infección reciente, al producirse un cambio en los resultados de la prueba de Mantoux de negativa a positiva.
- Como parte del diagnóstico de tuberculosis, sin embargo, tiene un valor predictivo bajo para la enfermedad activa.

Se puede utilizar la prueba de Mantoux (única inoculación) o la de EFA (múltiples inoculaciones), se debe inocular en la cara anterior del antebrazo izquierdo.

La prueba debe leerse a las 24 o 72 horas, además, una positiva de Mantoux consiste en una induración de un diámetro transversal de ≥ 5 mm posteriores a la inoculación de 0,1 ml de PPD 100 unidades/ml.

Un punto de corte de 5 mm puede ser en pacientes inmunosuprimidos por trasplante de órgano, con tratamiento oncológico, falla renal, tratamiento inmunosupresivo, tratamiento con corticoesteroides por ≥ 6 semanas con ≥ 15 mg/día de prednisona o el equivalente de otro esteroide, así como combinaciones de condiciones inmunosupresoras (por ej.: prednisona ≤ 15 mg/día más diabetes en tratamiento, enfermedad maligna moderada o severa o desnutrición).

El punto de corte de 10 mm se relaciona con tratamiento con corticoesteroides por ≥ 6 semanas con < 15 mg/día de prednisona o equivalente, diabetes *mellitus*, alcoholismo, malnutrición o enfermedad maligna.

La conversión de la prueba de Mantoux se ve cuando se observa un aumento en el diámetro de la reacción de tuberculina de ≥ 10 mm en una segunda prueba de Mantoux (comparando con una reacción previa), indicando que la persona se ha infectado y existe un riesgo alto de desarrollo de la enfermedad. (pp. 5-6)

Test Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

El *test* de liberación de interferón gamma (IFN- γ), según Riestra et al. (2015), permite la cuantificación *in vitro* de la respuesta inmune celular frente a *M. tuberculosis*, al detectar la producción de interferón gamma (IFN- γ) por los linfocitos T sensibilizados.

Los antígenos utilizados para estimular la respuesta inmune (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7) son codificados por genes del *M. tuberculosis* y no están presentes en la vacuna BCG ni en la mayoría de las micobacterias ambientales (excepto en *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*).

En la actualidad hay dos exámenes IGRA: el Quantiferon-TB Gold In Tube (QFT-GIT) y el T-SPOT.TB (T-Spot). Entre las ventajas de los IGRA con respecto a la PT, Riestra et al. indican la ausencia de las interferencias con la vacuna BCG, la objetividad en la interpretación de los resultados y la no necesidad de una segunda visita de lectura; sin embargo, tiene limitaciones por ejemplo, los resultados indeterminados se producen cuando hay un alto nivel de IFN- γ en el control negativo o un bajo nivel en el control positivo e impiden confirmar o descartar un diagnóstico de infección de TB.

Es posible que, tras realizar una prueba de tuberculina (PT), se produzca un refuerzo en la producción de IFN- γ que altere los resultados de los IGRA, lo que ocurre cuando los IGRA se realizan más de tres días tras la inyección de PPD, especialmente en sujetos IGRA positivos, aunque también se ha observado positivización en un 12% de sujetos IGRA negativos.

Por otro lado, la utilidad de los test IGRA en monitorear la infección TB se ve limitada por las frecuentes fluctuaciones en los niveles de IFN- γ . También, la prueba de tuberculina (PT) detecta infecciones más antiguas que los *test* IGRA; en estos casos, el nivel de IFN- γ no aumentaría durante las 16 h de exposición al antígeno en los test IGRA, pero sí tras las 72 horas

de exposición en la PT. La incubación prolongada en los IGRA podría detectar también infecciones remotas.

La concordancia entre los resultados de PT y los IGRA es baja. Esto podría deberse a la influencia de la vacunación BCG sobre la PT y no sobre los IGRA para detectar infecciones antiguas; por tanto, probablemente los dos tipos de *test* evalúen distintos aspectos de respuesta de la inmunidad celular ante la infección tuberculosa y, hoy por hoy, serían más complementarios que alternativos. (pp. 112-113)

Tabla 3. *Características técnicas e interpretación de los resultados de los IGRA comercializados.*

Tipo de test IGRA	Realización de la técnica	Interpretación de resultados
QuantIFERON-TB Gold-In-Tube test (QFT-GIT)	Extracción de 3 ml de sangre; 1 ml se recoge en el tubo problema (contiene los antígenos ESAT-6, CFP-10, TB 7.7), 1 ml en el tubo control positivo (contiene fitohemaglutinina) y 1 ml en el tubo control negativo (no contiene reactivos). La fitohemaglutinina induce, de forma inespecífica, la liberación de interferón por los linfocitos T Incubación durante 18-22 h en estufa a 37 °C Centrifugado de los tubos, se hace un ELISA en el plasma obtenido. El plasma podría ser almacenado, lo cual permitiría diferir la prueba y organizar la carga de trabajo del laboratorio	Resultado positivo si la concentración de IFN- γ en el tubo problema es $\geq 0,35$ UI/ml que en el control negativo Resultado indeterminado cuando el valor del control negativo es superior a 8,0 UI/ml o el valor del control positivo es $< 0,5$ UI/ml
T-SPOT.TB (T-Spot)	Extracción de 8-10 ml de sangre heparinizada Centrifugación, y aislamiento de las células mononucleares, ajustando su número a 250.000 células/ml Inoculación en 4 pocillos (2 contienen los antígenos ESAT-6 y CFP-10, uno es el control positivo con fitohemaglutinina y uno el control negativo sin reactivos) Incubación de la placa durante 18-22 h en estufa a 37 °C Inmunospot (cada mancha o spot es una célula T productora de IFN- γ)	Resultado positivo es cuando en cualquiera de los pocillos problema hay ≥ 6 manchas que en el control negativo Resultado indeterminado cuando hay ≥ 10 manchas en el control negativo o hay ≤ 20 manchas en el control positivo

Fuente: Riestra et al. (2015), p.113.

Tratamiento

La norma a nivel de terapia medicamentosa (Salazar et al., 2015) menciona el tratamiento acordado como la mejor estrategia para asegurar altas tasas de curación en los pacientes. Este incluye siempre una fase inicial intensiva con cuatro o cinco medicamentos para disminuir la

proliferación de los bacilos resistentes, produciendo una reducción rápida del número de micobacterias; seguida por una segunda fase llamada de continuación, en la que se utilizan dos o tres medicamentos, según el esquema indicado. (p.22)

Esquema acortado

La fase inicial tiene una duración de dos meses con cuatro medicamentos: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol a dosis diaria, dos horas antes o dos horas después del desayuno de lunes a sábado.

La fase de continuación tiene una duración de cuatro meses con dos medicamentos: Isoniacida y Rifampicina, los cuales deben ser administrados tres veces por semana, en una sola toma, dos horas antes o dos horas después del desayuno.

Se aplica a pacientes nuevos con diagnóstico confirmado de TBP por baciloscopía o cualquier otro método de diagnóstico que no ha recibido tratamiento antituberculoso antes o que lo han tomado menos de un mes. (p.23)

Retratamiento

Es un esquema basado en todos los casos de TB tratados, diagnosticados por baciloscopía. El cultivo es necesario antes de iniciar el esquema de tratamiento. Si tiene más de 30 colonias, debe solicitar la prueba de bacilo resistencia (PBR), anotando el historial terapéutico del paciente en la orden de laboratorio; este esquema es ideal en casos de fracaso, recaída o abandono.

Tiene dos fases. La inicial es de tres meses, los primeros dos meses se utilizan cinco medicamentos: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol en forma oral, en una sola toma, dos horas antes o dos horas después del desayuno, de lunes a sábado, y Estreptomina intramuscular administrada por el personal de salud de lunes a viernes; el último mes de la fase inicial se administran solamente Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol.

La fase de continuación es por cinco meses, con Isoniacida, Rifampicina y Etambutol, administrándolos tres veces por semana. (p.24)

Según Alpízar (2012), refiriéndose al tratamiento, la estrategia DOTS creada por la OMS para su implementación mundial, para su administración individual directa y estrictamente supervisada de los medicamentos a los pacientes por los funcionarios del equipo de atención integral de salud. Esa es la administración de un tratamiento acortado y directamente observado, esto es, la observación del paciente al deglutir cada medicamento durante todo el período que dure el tratamiento prescrito.

Esta estrategia se utiliza en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) para el tratamiento de la tuberculosis. En Costa Rica, la implementación de la estrategia “Direct Observed Treatment” (DOTS), al finalizar el 2003, correspondía a un 84%, para el 2009 permitió un porcentaje de curación del 90% y abandono de un 5%.

Dentro de esta estrategia existen dos esquemas de tratamiento (mencionados): el tratamiento acortado y el retratamiento.

Si el paciente es un nuevo caso de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, entra en el esquema de tratamiento acortado; si presenta una recaída, fracaso terapéutico o abandono de la terapia, se aplica el esquema de retratamiento.

En cuanto al tratamiento acortado, que consta de la fase inicial y la de continuación, también comentadas por la Norma para la Vigilancia y el Control de Tuberculosis, en colaboración con el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense del Seguro Social, la fase inicial de tratamiento es de dos meses de lunes a sábado, administrando 300 mg de Isoniazida, 600 mg de Rifampicina, 1500 mg de Pirazinamida y 1200 mg de Ethambutol.

Si al finalizar el segundo mes de tratamiento, la baciloscopía continúa positiva, se debe extender un mes más la fase inicial para pasar posteriormente a la de continuación, la cual consiste en administrar 600 mg de Isoniazida y 600 mg de Rifampicina los lunes, miércoles y viernes por un período de cuatro meses.

En el caso de tuberculosis en niños, estos deben ser atendidos en II o III nivel de atención por un médico pediatra, siguiendo el esquema de corta duración y las dos fases: inicial y de continuación.

El retratamiento incluye también la fase inicial y la de continuación, se aplica a los pacientes que ingresan bajo el concepto de recaídas, casos tratados o abandonos.

El esquema utilizado durante la fase inicial incluye la aplicación de Estreptomina 1 gramo, de la siguiente manera: los primeros dos meses se administrarán 600 mg de Rifampicina 300 mg de Isoniazida, 1500 mg de Pirazinamida y 1200 mg de Ethambutol; de lunes a sábado, además de incluir la Estreptomina 1 gramo vía intramuscular, de lunes a viernes.

Durante el tercer mes de la fase inicial, el esquema consiste en 600 mg de Rifampicina, 300 mg de Isoniazida, 1500 mg de Pirazinamida y 1200 mg de Ethambutol de lunes a sábado.

La fase de continuación consiste en la administración de 600 mg de Isoniazida, 600 mg de Rifampicina y 1200 mg de Ethambutol los lunes, miércoles y viernes por cinco meses. Para este esquema de retratamiento, se hacen baciloscopías de control al mes tres y cinco y una semana antes de finalizar el mes ocho de tratamiento. (pp. 6-7)

Salazar y Sáenz (2005), en los criterios técnicos y las recomendaciones basadas en evidencia para construir guías de práctica clínica para el primer y segundo nivel de atención en cuanto al tratamiento de la tuberculosis, describen las características más importantes de estos medicamentos.

Isoniazida

A nivel de la CCSS, es un medicamento con el código 03-0990, clave M, usuario 1B, su presentación son tabletas de 300 mg, entre sus efectos adversos más frecuentes están dolor abdominal, diarrea, náusea, hepatitis (severo) y neuritis periférica (severo) o neuritis óptica(severo), por lo que para pacientes con riesgo de toxicidad periférica, hepatitis o neuritis óptica, es recomendable la prescripción de Piridoxina 10-25 mg al día;. Entre los efectos adversos raros están la dermatitis alérgica, discrasias sanguíneas (severo), toxicidad del SNC (severo), neuritis óptica (severo) y fiebre.

El medicamento está contraindicado en casos de alcoholismo, enfermedad hepática, epilepsia y falla renal. Posee interacciones severas con Itraconazol, Ketoconazol y Carbamazepina e interacciones moderadas con las hidantoínas.

Rifampicina

La Rifampicina en cápsulas tiene el código 03-1560, clave M, usuario 1B, en presentación de 300 mg, la de suspensión oral es código 03-7490, con la misma clave y usuario en presentación de 100mg/5ml.

Entre sus efectos adversos más frecuentes encontramos dolor abdominal, diarrea, coloración de secreciones, artralgias, mialgias, astenia y escalofríos, los menos frecuentes son dermatitis alérgica, candidiasis oral, prurito y salpullidos; entre los raros o muy raros, las discrasias sanguíneas (severo), hepatitis (severo) y nefritis intersticial (severo).

El medicamento está contraindicado en casos de alcoholismo y enfermedad hepática, interacciona de forma severa con Voriconazol, inhibidores de proteasa, vacunas vivas, Teofilina, anticonceptivos orales y Ciclosporina. En cuanto a interacciones moderadas con anticoagulantes, tenemos: Lamotrigina, antimicóticos azoles, beta-bloqueadores, Verapamilo, sulfonilureas y corticoesteroides.

Pirazinamida

Su código es 03-1340, clave M, usuario 1B con presentación de 500 mg; su efecto adverso más frecuente son artralgias, raros encontramos la hepatitis (severo), ictericia, artritis gotosa, prurito y salpullido. Está contraindicado en enfermedad hepática severa y gota.

Ethambutol

Contiene el código 03-0670, clave M, usuario 1B y la presentación es de 400 mg tabletas; los efectos adversos menos frecuentes descritos son dolor abdominal, confusión, anorexia, artritis gotosa, cefalea, hiperuricemia, náusea, vómito, cefalea.

Entre los efectos adversos raros encontramos la dermatitis alérgica, anafilaxis (severo), mareo, fiebre, hepatitis, leucopenia (severo), neutropenia (severo) y neuritis óptica (severo).

Está contraindicado en casos de neuritis óptica, enfermedad renal y gota, no presenta interacciones severas, tiene seguridad en embarazo y lactancia B.

Piridoxina

Pridoxina tabletas tiene el código 42-1350; clave M y usuario 1B, en presentación de 50 mg.

La Piridoxina ampolla es clave HM y usuario 2D con el código 42-4440 y en presentación de 50 mg/ml (ampolla de 1 ml).

Sus efectos adversos más frecuentes son adormecimiento, parestesia y problemas de la marcha; está contraindicado en inmunosupresión, trasplante de órgano y fiebre e interacciona moderadamente con la Levodopa. Posee seguridad en lactancia y embarazo A. (pp.44-48)

Tuberculosis a nivel mundial

La tuberculosis es una enfermedad que se presenta a nivel mundial y es clara su manifestación en diversos países y regiones. Los autores siguientes muestran la presencia de la patología en sus diversos estudios.

Jauregui-Amezaga et al. (2013), en su estudio, muestran que, a pesar de una caída sostenida en las tasas de incidencia de tuberculosis durante la última década, en el 2010 hubo 8.8 millones de casos incidentes en todo el mundo, lo cual representa 178 por cada 100.000 habitantes.

La mayoría de los casos ocurren en Asia (59%) y África (26%), proporciones pequeñas se dan en la región del mediterráneo este (7%), Europa (5%) y América (3%).

Por otro lado, estiman que un tercio de la población mundial tiene una infección latente de tuberculosis, en Europa hay una gran variabilidad en la incidencia en diferentes países como Rumania, Lituania y Bulgaria (108, 62 y 38 casos por 100.000 habitantes por año) y las tasas más

bajas se reportan en Grecia, Alemania, Luxemburgo y Dinamarca (5.2, 5.4, 5.5 y 6 casos por 100.000 habitantes por año). En España, reportan una incidencia de 16.6 casos por 100.000 habitantes al año. (p.209)

Aunque no hay una cantidad elevada de casos de tuberculosis en estas regiones, la infección se sigue presentando en un porcentaje importante que se debe valorar y tomar en cuenta, inclusive, no hay otra situación concomitante de fondo (patologías, tratamientos) que haga que estos valores se presenten así.

Cekic (2015) et al., según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2013, afirman que en Turquía la prevalencia y la incidencia de la TB era de 23/100.000 y 22/100.000 personas respectivamente. (p.242)

Galvis, Sánchez, Jurado y Murcia (2016) hablan de que en el 2014 la OMS estimó que en el mundo se presentaron 9.6 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1.5 millones de personas murieron a causa de la enfermedad. En Colombia, para el 2015 se reportaron 12.918 casos de TB, el 81% correspondió a la forma pulmonar y el 19 %, a las formas extrapulmonares. (p.6)

Tuberculosis en Costa Rica

Si bien la tuberculosis no es endémica en nuestro país y los casos que se siguen presentando son escasos, es importante valorar la información disponible sobre cómo se presenta en nuestra sociedad. Chamizo (2016) comenta que en Costa Rica:

La incidencia anual presenta pocas variaciones desde el año 2002, posterior a la década de los 90 cuando se registra su reemergencia, así como la mortalidad que disminuyó considerablemente durante la segunda mitad del siglo XIX todavía presenta niveles bajos, pero prácticamente sin cambios. (sic) (p.2)

Su estudio se basó en un análisis epidemiológico ecológico, tomando en cuenta los cantones, y exploró inequidades en salud relacionadas con la morbimortalidad y mortalidad de la tuberculosis.

Tomó en cuenta índices de desarrollo a nivel cantonal, el Índice de Desarrollo humano (IDH), Índice de Bienestar Material (IBM), Índice de Calidad de la Salud Ambiental Cantonal (ICSAC), a partir del censo de Población y Vivienda (2011).

Los resultados dan a conocer que los territorios con riesgo de enfermar por tuberculosis se distribuyen en los espacios periféricos del norte, sur y ambas costas; en cuanto al riesgo de morir, el patrón es similar, con mayores probabilidades en los espacios periféricos del norte, sur y las costas, con la excepción de los cantones del sur de la Gran Área Metropolitana, con riesgos superiores al promedio nacional.

Alpízar indica que, según la Memoria Institucional del Ministerio de Salud, la tasa de incidencia de tuberculosis en Costa Rica para el 2010 fue de 11,67 por cada 100 mil habitantes. De 1999 al 2003, se diagnosticaron y trataron unos 3800 pacientes, el 83% de ellos tenían tuberculosis pulmonar y su mayoría eran hombres mayores de 25 años. En esos años, el 90% eran pacientes costarricenses y el 10% restante, extranjeros, principalmente nicaragüenses. (p. 5)

Salazar y Sáenz (2005) muestran en “Criterios técnicos y recomendaciones basadas en evidencia para la construcción de guías de práctica clínica: tratamiento de la tuberculosis, Departamento de Farmacoepidemiología”, que según cifras de la Organización Mundial de la Salud, Costa Rica logró reducir la tasa por 100 mil habitantes de 19 a 14 casos en nueve años, al pasar de 677 casos a 592, de 1995 al 2004, respectivamente. (p. 2)

Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes en este capítulo tienen una atención especial, ya que son la causa de la presencia de tuberculosis por el uso de anti TNF-alfa y, por lo tanto, es de suma

importancia conocer cuáles son y qué tipo de relación tienen con el factor de necrosis tumoral, para ir asociando esta citocina con las patologías inflamatorias.

Fragoso et al (2014) mencionan que este tipo de enfermedades se ha incrementado significativamente y son un grupo heterogéneo de patologías donde se da la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios de nuestro cuerpo, afectando desde los tejidos hasta los sistemas. Pueden presentar fenotipos clínicos des leves a graves, incluso, hasta un desenlace mayor como la muerte. Además. Hay una combinación de varios factores genéticos, ambientales, sexo, edad y, por otro lado, afecta más a las mujeres que a los hombres. (p. 335)

Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran varias bastante comunes como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad de Graves (EG) y la enfermedad de Crohn (EC).

Artritis reumatoide (AR) y artritis reumatoide juvenil (ARJ)

La artritis Reumatoide (AR) y la artritis reumatoide juvenil (ARJ), según Fragoso et al. (2014), son enfermedades crónicas inflamatorias autoinmunes que se caracterizan por presentar inflamación en las articulaciones grandes o pequeñas que se acompañan de una destrucción articular y erosión del hueso, debido a una presencia anormal de citocinas inflamatorias sintetizadas por varios tipos celulares del sistema inmune innato y adaptativo que se encuentran en la membrana sinovial de las articulaciones.

Aunque no se sabe por completo su etiología, se sabe que dos de las principales citocinas, el TNF- α y la interleucina 1 (IL-1), juegan un papel fundamental en el inicio, la perpetuación y la destrucción del tejido sinovial inflamado.

Según Fragoso y colaboradores está bien documentado que el TNF- α participa, además de la susceptibilidad, gravedad y respuesta al tratamiento en ambas enfermedades.

Las evidencias experimentales muestran que esta citocina localizada en el líquido sinovial induce, a través de dos receptores (TNFR1 y TNFR2), la expresión de genes proinflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8 e, incluso, al mismo TNF- α .

La presencia de estas citocinas en el líquido sinovial induce, además, la activación de fibroblastos sinoviales, células que sintetizan y liberan metaloproteasas de matriz que destruyen el cartílago y los osteoclastos, células multinucleadas que erosionan el hueso y destruyen la arquitectura de las articulaciones. (pp. 336-337)

Martínez (2015) comenta que algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso articular de breve duración, con lesiones articulares mínimas, mientras que otros padecen una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes. Es una enfermedad con una baja frecuencia de curación espontánea, aunque en la mayoría de los casos con un tratamiento adecuado se consigue un buen control de la enfermedad.

La AR es una patología que ha sido considerada tanto por pacientes como por clínicos como genética. Tras algunos estudios familiares, que han indicado predisposición de ese tipo, aunque de forma incierta, se obtuvo una mayor evidencia al demostrar la concordancia en gemelos monocigotos y se descubrió que se trataba de un carácter heredable en un 60%.

Por otro lado, la asociación de la AR con el antígeno HLA es conocida desde hace más de 25 años. Hoy se piensa que la AR está relacionada con una secuencia conservada de aminoácidos presentes en determinados alelos del HLA-DRB1, conocidos como epítomos compartidos de AR, sin embargo, estos epítomos se relacionan más con la cronicidad y la severidad que con la susceptibilidad. Otros genes potenciales de susceptibilidad de padecer AR incluyen la interleucina 1 (IL-1), la aromatasa, la hormona liberadora de corticotropina y una región del cromosoma x.

La enfermedad es considerada un síndrome clínico que atraviesa varias etapas. Estas etapas diferentes implican varias cascadas inflamatorias que desembocan en un sendero final común en el que persiste la inflamación sinovial y el daño asociado al cartílago articular y al hueso subyacente.

Una de las claves de la cascada inflamatoria es la sobreproducción y sobreexpresión del factor de necrosis tumoral (TNF), la sobreproducción tiene diferentes causas, incluyendo interacciones entre linfocitos B y T, fibroblastos y macrófagos, lo que conlleva a la sobreproducción de citocinas como la interleucina 6 (IL-6), que también produce inflamación y destrucción articular. La producción de otras citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), difiere de la interleucina 6 en que es menos específica de la AR, pudiendo estar implicadas en otras patologías como la artritis idiopática juvenil.

Al igual que ocurre con otras enfermedades autoinmunes, la AR se desarrolla en un trasfondo genético complejo. La presencia de autoanticuerpos representa la principal característica serológica de los pacientes y los distingue de otros afectados de artritis no erosivas como la artritis reactiva, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

Desde que Eric Waaler descubriera el factor reumatoide (FR), un autoanticuerpo dirigido frente a la inmunoglobulina G, se han descrito numerosos procesos de autorreactividad en pacientes con AR. Los autoanticuerpos pueden estar dirigidos frente a componentes del cartílago, proteínas de estrés, enzimas, proteínas nucleares, y más importante frente a proteínas citrulinadas (CCP) como la fibrina y la vicentina.

Los anticuerpos anticitrulina (anti-CCP) se encuentran casi exclusivamente en pacientes con AR, por lo que es el marcador serológico más específico de la enfermedad. Entre otros anticuerpos, el FR y el anticuerpo anti-RA33 muestran selectividad por la AR, mientras que la mayoría de los demás autoanticuerpos son AR-no específicos y, por ello, no pueden ser utilizados con fines diagnósticos. Sin embargo, pueden contribuir en la fisiopatología de la AR formando complejos inmunológicos en las articulaciones.

En uniones sinoviales normales, la membrana sinovial interna está formada por sinoviocitos: macrófagos y fibroblastos. Los dos tipos de células de la membrana sinovial producen y absorben el líquido sinovial, tienen capacidad para producir citocinas, producen ácido hialurónico y también tienen capacidad de fagocitosis.

El líquido sinovial se encarga de nutrir y lubricar las superficies articulares. En el caso de uniones sinoviales inflamadas, como ocurre en la AR, la manifestación articular se categoriza en

signos reversibles, síntomas relacionados con sinovitis inflamatoria aséptica y daño estructural reversible causado por la sinovitis.

Tras el inicio de la enfermedad, la membrana sinovial se vuelve hiperplástica, comprimiendo los fibroblastos y macrófagos sinoviales. Esto da lugar a la activación de linfocitos y monocitos, produciendo citocinas proinflamatorias. La IL-1 y el TNF estimulan los sinoviocitos y osteoclastos dando lugar a una destrucción irreversible del hueso y cartílago. (pp.19-23)

En cuanto a los síntomas, Martínez (2015) indica que al principio hay dolor, la tumefacción y la sensibilidad pueden no situarse específicamente en las articulaciones. La manifestación más frecuente de la AR establecida es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento.

La rigidez generalizada se vuelve común y suele ser mayor en los períodos de inactividad; la rigidez matutina, que dura más de una hora, es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria. No obstante, datos recientes sugieren que la presencia de rigidez matutina no distingue con seguridad la artritis inflamatoria crónica de la no inflamatoria, ya que también suele aparecer en esta última.

La mayoría de los pacientes presentan síntomas generales como debilidad, fatiga, anorexia y pérdida de peso. Desde el punto de vista clínico, la inflamación sinovial es causa de edema, hipersensibilidad y limitación de los movimientos. Por lo general, en la exploración física resulta evidente el calor sobre la articulación, en particular, cuando se examinan articulaciones grandes como la rodilla, no obstante, es raro que aparezca eritema. El dolor se origina en la cápsula articular, muy inervada por fibras y muy sensible a la distensión y el estiramiento

La tumefacción articular se debe a la acumulación de líquido sinovial, a la hipertrofia de la membrana sinovial y al engrosamiento de la cápsula articular. (pp. 26-27)

En cuanto al tratamiento farmacológico, Martínez indica que está destinado a prevenir o minimizar la progresión de la enfermedad, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) bloquean la acción de las prostaglandinas (PG) por inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX).

Es recomendable su administración durante la cena, ya que los síntomas de la AR empeoran durante la noche, alcanzando su mayor severidad al levantarse, asimismo, deben tomarse con la comida, ya que así disminuye el malestar gástrico que podrían generar.

Hay alto riesgo de hemorragias en personas mayores con historial de úlceras o sangrado gastrointestinal, problemas cardíacos, de abuso de alcohol o ciertos fármacos como anticoagulantes, corticoides o bifosfonatos.

Otro inconveniente de los AINE en la AR es el aumento de la presión arterial principalmente con Piroxicam, naproxeno e Indometacina, así como problemas renales en personas que los toman, pero que se resuelve al suspenderlos.

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) constituyen la segunda línea de tratamiento, ralentizan la progresión de la enfermedad. El grupo incluye al Metotrexate (MTX), Hidroxicloroquina, Leflunomida y Ciclosporina, desafortunadamente pierden efectividad con el tiempo. Combinar los FAME entre sí o con fármacos de otras categorías ofrecen mejores resultados en la AR, pueden producir efectos adversos gástricos e intestinales.

El metotrexate es el FAME más utilizado, a dosis bajas, es efectivo para manejar la AR. Se piensa que la inhibición de la dihidrofolato reductasa no es el mecanismo principal de acción del fármaco, no así la inhibición de enzimas involucradas en el metabolismo de las purinas, produciendo acumulación de adenosina, inhibición de la activación de las células T y la supresión de la expresión de adhesión intercelular por las células T.

Su uso junto a Ciclosporina y corticoides puede ser efectivo y permitir dosis más bajas de MTX y disminuir efectos secundarios. La combinación de MTX con Leflunomida es efectiva en comparación con MTX solo, mientras que la combinación con agentes más nuevos, modificadores del TNF y el antagonista de la IL-1 Anakinra han dado buenos resultados. Los pacientes pueden tener náuseas, vómitos, *rash* cutáneo, pérdida de pelo y hasta sufrir lesión hepática

Los inmunosupresores se usan como tercer línea de tratamiento en AR severa, incluyen la Azatiopina, Ciclofosfamida y Clorambucilo. Los corticoides por su parte controlan el dolor y la inflamación. Los corticoides orales como la Prednisona y la Prednisolona se usan habitualmente en combinación con FAME, aumentando el beneficio de estos, hay efectos adversos propios de los corticoides como osteoporosis, cataratas, glaucoma y retención de líquidos.

Los agentes biológicos son la última línea de tratamiento, y dentro de este grupo están los inhibidores del TNF, son modificadores de la respuesta biológica y han supuesto un gran avance en el tratamiento de la AR, son producidos mediante ingeniería genética para interferir en la acción de diversos componentes del TNF y tienen un papel muy importante en el control de las enfermedades autoinmunes. (pp.33-39)

Lupus eritematoso sistémico

Fragoso et al. (2014) explican que el lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por la pérdida de tolerancia inmunológica, por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos propios, como el ADN de doble cadena por la activación del complemento y el depósito de complejos inmunes que pueden afectar varios tejidos y órganos. Las mujeres son las más afectadas.

Los autores aclaran también que la actividad del TNF- α en esta enfermedad debe valorarse con cuidado ya que hay estudios que correlacionan una actividad alta de la citocina, a como hay otros que no correlacionan su actividad con la patología sino con su inactividad con un papel protector. (pp. 338-339)

Ondarza (2017) la menciona como una enfermedad autoinmune crónica, donde el sistema inmunológico ataca a sus propias células provocando inflamación y daño, debido a la unión de nuestros anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

La enfermedad se exhibe normalmente en la nariz y en las mejillas; un eritema malar con forma de alas de mariposa. Puede afectar cualquier parte del organismo, los sitios más frecuentes

son la piel (erupciones), sistema nervioso central (trastornos neuropsiquiátricos), pulmones (serositis), articulaciones (artritis) y riñón (glomerulonefritis).

Según el autor, su origen es desconocido; sin embargo, al tratarse de una enfermedad autoinmune, hay distintos factores que pueden influir en el sistema inmunológico y provocar lupus.

Las investigaciones indican que el lupus puede tener un vínculo genético, aunque varios genes necesitan verse afectados, localizados en el cromosoma 6, el cual contiene además de HLA (sistema de antígeno leucocitario humano), al gen RUNX1 también llamado AML1, un factor de transcripción.

El HLA o complejo mayor de histocompatibilidad está constituido por más de 100 genes y juega un papel importante en el trasplante de órganos; cifra las proteínas de la superficie celular con propiedades antigénicas y se divide en tres clases, de los cuales los genes HLA de la clase III están relacionados al lupus, los C4A, C2 y ciertas variantes de genes TNF elevan el riesgo en algunos grupos étnicos.

Estos genes pueden ser el resultado de una herencia aleatoria, ya que quienes padecen lupus tienen alterados los sitios del gen RUNX-1, que pueden ser la causa de este padecimiento, encontrado también en personas con psoriasis y artritis reumatoide. (pp. 21-22)

Colmán et al. (2016) consideran al lupus como una enfermedad compleja de etiología desconocida en la que están implicados tanto factores genéticos como ambientales (género, edad, hormonas, tabaquismo, infecciones, drogas) y anormalidades tanto de la inmunidad innata como adaptativa.

Los mecanismos implicados en la patogenia del LES han sido estudiados intensamente, pero, a pesar del esfuerzo, aún no se ha conseguido conocer el mecanismo exacto implicado en el desarrollo de la enfermedad. Estudios previos han objetivado una producción excesiva de autoanticuerpos, formación de complejos inmunes y daño tisular inmunológicamente mediado.

La disregulación de la respuesta inmune innata desempeña un papel importante en la patogénesis del LES, esta contribuye tanto a la lesión tisular mediante la liberación de citocinas

inflamatorias, así como a la activación aberrante de las células T y B autorreactivas, lo que, a su vez, ocasiona un incremento en la producción de autoanticuerpos con la resultante lesión orgánica.

Se considera que la producción aumentada de estos autoanticuerpos es secundaria a una mayor cantidad de nucleosomas. Este aumento en el número de nucleosomas refleja una apoptosis acelerada, además de un aclaramiento defectuoso de citocinas. Todo esto, sumado a la deficiencia de la función fagocítica mononuclear y de los complejos inmunes, hace que el LES sea utilizado como un modelo de estudio para la comprensión de la inmunopatogénesis de las enfermedades mediadas por complejos inmunes.

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), particularmente el HLA-1, B-8 y DR-3, han sido relacionados con la patogenia de la enfermedad.

Los genes del CMH están asociados a un riesgo aumentado de una respuesta autoinmune para autoantígenos. Además de la asociación con el locus del HLA-DR, se han identificado otras asociaciones como la del STAT 4 (signal transducer and activator of transcription 4), PTPN 22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), ITGAM (integrin alpha M), entre otros.

El lupus, al ser una enfermedad inflamatoria multisistémica, se caracteriza por la capacidad de afectar a varios órganos: la piel o membranas mucosas, las articulaciones, el cerebro, el corazón, riñón, pulmón y, ocasionalmente, el tracto gastrointestinal. Los síntomas generales como la fatiga, el malestar general, la fiebre, la anorexia y la pérdida de peso son hallados con elevada frecuencia.

La afectación cutánea es amplia y variable, y se puede manifestar como Lupus cutáneo agudo, subagudo y crónico. Las lesiones agudas se presentan con el clásico *rash* malar o ala de mariposa, la cual puede afectar solo la piel transitoriamente, precediendo al inicio de la enfermedad sistémica, las lesiones agudas generalizadas son menos comunes y sus inicio coincide con una exacerbación de la enfermedad sistémica orgánica. Se caracteriza por un eritema maculopapular de distribución simétrica que en ocasiones se asocian a prurito.

Las lesiones subagudas presentan una distribución simétrica en las áreas fotoexpuestas siendo inicialmente máculas o pápulas eritematosas que posteriormente se vuelven placas anulares/policíclicas o papuloescamosas.

El lupus cutáneo crónico se manifiesta como discoide localizado (cara, orejas) o diseminado, cuando compromete por debajo del cuello; la paniculitis lúpica es menos frecuente y se presenta como nódulos indurados o placas que resultan en una lipoatrofia profunda; el lupus sabañón presenta placas púrplicas dolorosas localizadas en zonas acras expuestas al frío.

El compromiso articular es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, puede ser una artropatía deformante no erosiva o artropatía de Jacoud y la artritis deformante simétrica erosiva similar a la artritis reumatoide.

La artropatía de Jacoud es una condición capsular y periarticular generalizada que puede afectar a todas las articulaciones, en especial las de las manos, es secundaria a la laxitud de la cápsula, tendones y ligamentos que ocasionan la inestabilidad de la articulación. Si el proceso inflamatorio se localiza en las pequeñas articulaciones de las manos y no es controlado, puede observarse su rigidez, debido a la fibrosis de la cápsula articular y ligamentos afectados.

Los pacientes que presentan artritis erosiva poseen manifestaciones articulares similares a los de la AR además de síntomas de LES más leves, las erosiones pueden ser secundarias a la sinovitis destructiva, fricción con tendones inflamados y a las fuerzas mecánicas alteradas resultantes de la subluxación.

A nivel hematológico, de las posibles citopenias, la anemia es la manifestación más frecuente, puede observarse anemia secundaria a enfermedades crónicas, por ferropenia y la hemolítica autoinmune. La neutropenia en LES generalmente es secundaria al uso de drogas inmunosupresoras, pueden encontrarse anticuerpos que inhiben las colonias de crecimiento de granulocitos en la médula ósea.

Por otro lado, el sistema nervioso central y el periférico pueden ser comprometidos en LES, éste puede ser difuso y manifestarse como disfunción cognitiva, trastornos del humor y psicosis.

A nivel renal, sus manifestaciones pueden ser graves, con una elevada morbimortalidad, puede abarcar desde una nefritis silente considerada como el estadio más temprano del compromiso renal a un síndrome nefrótico con deterioro de la filtración glomerular. Este último puede presentar una progresión rápida a enfermedad renal terminal.

Las características más comúnmente encontradas en la nefritis lúpica son la proteinuria, presencia de cilindros urinarios, hematuria, piuria, aumento del nivel de creatinina e hipertensión. (pp. 95-99)

Ondarza (2017), en cuanto al tratamiento, menciona que el lupus es una enfermedad crónica que no tiene cura, pero existen medicamentos como los corticoesteroides y los inmunosupresores que la pueden controlar y prevenir brotes.

Los fármacos antirreumáticos, modificadores de la enfermedad, actualmente en uso son los antimaláricos (Hidroxicloroquina), la Azatriopina, y el Micofenolato. La Ciclofosfamida se usa para nefritis severa u otras complicaciones de órganos dañados.

Los pacientes que requieren esteroides frecuentemente pueden desarrollar obesidad, diabetes y osteoporosis, de ahí que los esteroides se deben evitar siempre que sea posible. (p.26)

Enfermedad de Graves

En cuanto a la enfermedad de Graves (EG), Fragoso et al. (2014) señalan que, junto a la enfermedad de Hashimoto, afecta a un 1% de la población en general y, en cuanto a su patología, señalan que se debe a una infiltración de células B y T reactivas en la tiroides, además de la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la tiroides, llevando a una función anormal de aquella y produciendo hipertiroidismo.

Agregan que las células B de los centros germinales de ganglios linfáticos sufren hipermutación somática, aumentando de esta forma la secreción de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR).

Agregan también que citocinas proinflamatorias como la Interleucina 2 (IL-2), la Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 12 (IL-12) y el TNF- α son producidas por células inflamatorias localizadas dentro de la tiroides. (p. 339)

Ramírez, Martínez y Jaramillo (2016), en su estudio, la describen como la causa más frecuente de la elevación de hormonas tiroideas, una patología de origen autoinmune caracterizada por una sobreestimulación de la glándula tiroides por parte de anticuerpos dirigidos contra el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH), que mimetizan la acción de dicha hormona; de igual manera, los anticuerpos circulantes impiden una retroalimentación negativa adecuada, todo esto conlleva al cuadro clínico que muestra la enfermedad.

Comúnmente, la enfermedad de Graves se manifiesta por una triada compuesta por tirotoxicosis, bocio y oftalmopatía. La oftalmopatía es la característica clínica extratiroidea más común de la enfermedad, presentándose en un 50% de los pacientes, en la cual la grasa retroorbitaria y de tejidos circulantes provoca un aumento del contenido de la cavidad orbitaria con una consecuente proptosis.

La fisiopatología es atribuida a linfocitos T autoreactivos que atacan antígenos en la órbita que son compartidos con la tiroides, este ataque desencadena una cascada de citocinas proinflamatorias que estimulan la secreción de glucosaminoglucanos por parte de los fibroblastos y la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos, provocando retención de agua, hipertrofia y edema. (pp. 363-364)

Dalgo (2015) se refiere a la enfermedad de Graves como un desorden autoinmune, caracterizado por la producción de inmunoglobulinas de tipo IgG, que estimulan el receptor de la hormona que estimula la Tiroides (TSH). Estas inmunoglobulinas son también dirigidas contra los tejidos blandos de la órbita produciendo edema e inflamación, proptosis, edema periorbitario y oftalmoplejía.

Además, se ha visto una asociación de la enfermedad de Graves y los genes HLA-DR3, gen CTLA-4 que es un regulador negativo de células T, la alteración de este gen se ha visto relacionado con la patología, así como del gen TSH-R.

El hipertiroidismo es más frecuente en mujeres y casi el 80% corresponde a bocio tóxico difuso o a la enfermedad de Graves-Basedow. La base de la reacción autoinmune está dada por la interacción aberrante entre tirocitos, células presentadoras de antígenos y células T.

Las principales células presentadoras de antígeno son las dendríticas que migran de los tejidos periféricos a los órganos linfáticos vía sangre o linfa. Inicialmente, la producción de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos tiene lugar en los nódulos linfáticos pero más tarde se desarrolla tejido linfático, localmente en la misma tiroides.

Los linfocitos T autorreactivos infiltran la tiroides y reclutan “in situ” células B y T CD8+, con formación de centros germinales ectópicos. Por su parte, las células CD4+ activadas liberan interferón alfa que induce expresión aberrante de Antígenos de Histocompatibilidad de Clase II sobre las células epiteliales tiroideas. Estas presentan autoantígenos tiroideos a las células T CD4+, que al activarse, estimulan a través de la producción de citocinas la respuesta inmune y/o humoral. (pp. 20-21)

Vargas, Sierra y Meza (2013), sobre el tratamiento del hipertiroidismo por EG, indican que hay básicamente tres aproximaciones: los medicamentos antitiroideos, el tratamiento con I-131 y la opción quirúrgica (tiroidectomía total o subtotal); los factores que determinan la elección del tratamiento son la edad, la preferencia del paciente, la severidad de la enfermedad, el tamaño de la glándula, las tradiciones y los recursos locales.

Los medicamentos antitiroideos son tionamidas (Metimazol, Carbimazol y Propiltiouracilo), el Metimazol (MTZ) y el metabolito activo del Carbimazol (CBZ), dado que la conversión de CBZ en MTZ en el organismo es virtualmente completa.

Tanto el Propiltiouracilo (PTU) como el MTZ son derivados de la tioúrea, ambos medicamentos son atrapados dentro de la glándula tiroidea contra un gradiente de concentración. El MTZ tiene poca unión a proteínas, mientras que el PTU se une principalmente a la albúmina hasta un 75%.

Las Tionamidas inhiben la síntesis de las hormonas tiroideas, pero no la liberación de las ya preformadas, actúan como inhibidores de la organificación del yodo, así como de su unión a

los radicales tirosina de la Tiroglobulina, además de impedir el acoplamiento de Monoyodotirosinas (MIT) y Diyodotirosinas (DIT) para formar Triyodotironina (T3) y Tetrayodotironina (T4).

También, provocan interacciones directas con la molécula de Tg, son capaces de inhibir *in vitro*, pero no *in vivo* la actividad de la TPO, incluso el PTU inhibe la conversión periférica de T4 en T3, característica que lo hace útil en el tratamiento agudo de formas graves de hipertiroidismo. Estos fármacos también pueden alterar la respuesta linfocitaria a diferentes estímulos *in vitro*, aunque no está claro si las concentraciones que se requieren para que se produzcan estos efectos pueden alcanzarse *in vivo*.

El uso de altas dosis de Tionamidas se asocia con una mayor incidencia de agranulocitosis (12%), se puede presentar *rash* y prurito, en un 5% de los pacientes; otros efectos desencadenados de este tipo de medicamentos son las artralgias, fiebre, linfadenopatías cervicales, ictericia con patrón colestásico, síndrome lúpico e hipergammaglobulinemia.

El tratamiento con yodo radioactivo es un procedimiento relativamente seguro, efectivo, pero pueden asociarse con algún grado de exacerbación de la oftalmopatía y de la autoinmunidad en personas con EG. Este método de tratamiento puede ser usado como primera opción de después que el paciente ha recibido tratamiento con Tionamidas, sin respuesta o cuando persiste el hipertiroidismo posterior a tiroidectomía. Este yodo radioactivo se encuentra disponible en la forma de yoduro de sodio rotulado como I-131 en cápsulas y en solución oral, su eficacia se debe al daño celular inducido por la radiación resultado de la emisión beta de alta energía. (pp.131-134)

Enfermedad inflamatoria intestinal

Añez, Fuenmayor y Romero (2012), con respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), comentan que obedece a un mecanismo etiopatogénico multifactorial en el que intervienen factores genéticos, ambientales, inmunitarios y psicológicos.

En cuanto a los factores de respuesta inmune, agregan que los pacientes con esta afección activan la respuesta innata (macrófagos, neutrófilos), así como la respuesta adquirida (células B y T) con pérdida de la tolerancia y agresiva respuesta de las células T frente a bacterias comensales del lumen intestinal, la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas aumentan en la EII, además de las moléculas de adhesión y moléculas relevantes en la patogénesis de la enfermedad como la Interleucina-1 β (IL-1 β), el FNT- α , la Interleucina 6 (IL-6) y la Interleucina 8 (IL-8).

Esta enfermedad comprende un grupo de trastornos inflamatorios intestinales que incluyen a la rectocolitis ulcerativa idiopática (RCUI) y la enfermedad de Crohn (EC). La RCUI afecta al recto y al colon, es un proceso inflamatorio continuo de predominio mucoso; mientras que la EC puede afectar de forma segmentaria a todo el tubo digestivo y es un proceso transmural y discontinuo. (pp. 197-198)

Meyer et al. (2015), en su artículo, mencionan que la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son inflamatorias intestinales (EII) que surgen de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales; su etiología es aún desconocida.

La elección del tratamiento en pacientes con EII depende de varios factores, incluyendo la severidad de la enfermedad, localización, fenotipo, presencia de complicaciones, y patrón de la enfermedad, el tratamiento farmacológico actual de los pacientes con EII comprende el uso de 5-aminosalicilatos (5-ASA), corticoides, inmunomoduladores y la terapia biológica.

Los corticoides son efectivos en inducir la remisión en crisis moderadas-severas, sin embargo, posee múltiples y conocidos efectos adversos. El uso de inmunomoduladores está bien establecido en el tratamiento de la de la CU y la EC, probando ser efectivos en la inducción y mantención de remisión de la enfermedad, pero pueden presentar efectos adversos siendo necesaria la disminución de la dosis o la suspensión del fármaco.

Aunque la terapia convencional logra controlar la inflamación, esta no cambia el curso de la enfermedad. Más aún, muchos pacientes son refractarios a dichos fármacos.

La terapia biológica juega un rol fundamental en el control de los factores proinflamatorios, logrando obtener la remisión de manera rápida y efectiva. En la actualidad cuatro fármacos anti factor de necrosis tumoral (TNF- α) han sido aprobados para su uso en EII: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol y Golimumab. Sin embargo, esta mayor efectividad no está exenta de efectos adversos, destacando el riesgo de infecciones y neoplasias. (pp.7-8)

Enfermedad de Crohn (EC)

Encalada, Lemos y López (2017), sobre la enfermedad de Crohn, comentan que afecta más comúnmente a la porción distal del intestino delgado, es decir, el ileón y la región proximal del colon, pero puede afectar en menor proporción a alguna otra región del tracto gastrointestinal desde la boca al ano, a diferencia de la colitis ulcerativa, que sólo se limita al colon.

La causa de la enfermedad todavía es desconocida, pero se cree que dentro de los factores causales se encuentran el estrés y la dieta como agravantes de la enfermedad, pero no son las verdaderas causas, en estudios recientes se ha determinado que existen factores genéticos, hereditarios y ambientales que predisponen para su desarrollo.

El tracto gastrointestinal contiene bacterias inofensivas, algunas de las cuales participan en el proceso de la digestión, el sistema inmune usualmente ataca y destruye microorganismos que no pertenecen a la flora habitual intestinal como bacterias, virus y hongos.

En circunstancias normales, estas bacterias saprofitas son protectoras de la flora intestinal y atacan a agentes externos, en personas con enfermedad inflamatoria intestinal algunas de esas bacterias se confunden con los invasores nocivos y el sistema inmune prepara una respuesta.

Las células migran fuera del torrente sanguíneo hacia el intestino y producen inflamación como resultado de una respuesta normal del sistema inmune; sin embargo, la inflamación no desaparece, produciéndose así una inflamación crónica, ulceración, engrosamiento de la pared intestinal y, finalmente, causando los síntomas en el paciente.

En la actualidad, los estudios han evidenciado que si un miembro de la familia es afectado, existe una alta probabilidad de que la enfermedad afecte a parientes en primer grado, padres, hijos o hermanos podrían padecerla en un 5% a 20%, el porcentaje aumenta cuando ambos padres la padecen.

A diferencia de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn puede ocurrir en cualquier punto del tracto gastrointestinal. Los sitios más comúnmente involucrados en la presentación son el íleon terminal, la válvula ileocecal y el ciego.

La enfermedad se limita al intestino delgado en aproximadamente el 40%-50% de los casos, mientras que el otro 30%-40% implica tanto el intestino delgado como el colon, los casos restantes son del colon. La aparición de úlceras en la boca y fisuras anales, marcas en la piel, abscesos se ven con frecuencia, mientras que la participación del esófago y el estómago es poco común.

La presencia de lesiones extraintestinales se caracteriza por manifestaciones oculares (uveítis, iritis recurrente y episcleritis), dérmicas (eritema nudoso, pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet) y artropatías seronegativas inflamatoria (sacroileítis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reactiva). El hígado y las vías biliares también pueden estar involucrados, la incidencia de la colangitis esclerosante primaria se incrementa en aproximadamente un 10% en pacientes con historia de enfermedad de Crohn.

Los hallazgos microscópicos de la enfermedad pueden ser muy variables, muchos de los clásicos fueron descritos en los casos de resección intestinal y en una época antes de la llegada de la terapia inmunosupresora. Los hallazgos histológicos característicos son áreas de inflamación crónica, con aumento de células plasmáticas de la lámina propia y linfocitos, en asociación con distorsión de la arquitectura crónica con irregular, de leve a grave, inflamación neutrofílica, incluyendo criptitis neutrofílica, abscesos de las criptas y úlceras.

Fragmentos de la mucosa desde el mismo nivel del colon tiene hallazgos microscópicos variables, inflamación transmural con múltiples agregados infoides, granulomas, fibrosis submucosa y la hiperplasia neuromuscular de submucosa.

Los granulomas consisten en no necrotizante, grupos bien circunscritos de histiocitos epitelioides, con o sin acompañamiento de células gigante de tipo Langerhans. Cuando están presentes, los granulomas son extremadamente útiles en la obtención del diagnóstico de la enfermedad de Crohn, pero están ausentes en el 50%-60% de los casos.

Por otro lado, los granulomas también se observan en la tuberculosis, yersiniosis, e, incluso, en la colitis ulcerosa en asociación con criptas, por lo que se debe tener precaución en cuanto a usar los granulomas como diagnóstico.

Los granulomas de la enfermedad de Crohn se pueden encontrar a lo largo de la pared del intestino y están comúnmente asociados con áreas de úlceras, a lo largo de los espacios linfáticos en la submucosa y la subserosa. Estos granulomas se observan con mayor frecuencia en el intestino grueso y la región anal y son más prominentes en pacientes más jóvenes, con una duración más corta que la enfermedad en aquellos con patología de larga evolución.

En casos más severos, la enfermedad de Crohn puede llevar fístulas en la pared del ano, lo que puede provocar dolor y sangrado, especialmente durante los movimientos intestinales.

En cuanto al cuadro clínico, Encalada, Lemos y López (2017) indican que se van a presentar de acuerdo con la ubicación y la presencia o ausencia de estenosis y fístulas. Los síntomas relacionados con la inflamación del tracto gastrointestinal incluyen diarrea, rectorragia, dolor abdominal, pujo, tenesmo y estreñimiento. Los síntomas generales también pueden estar asociados con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), fiebre, anorexia, astenia, pérdida de peso, diaforesis y amenorrea.

La enfermedad de Crohn es crónica, lo que significa que los pacientes experimentan períodos probables durante los brotes, que causan síntomas, seguidos por períodos de remisión, cuando los pacientes no tienen síntomas en absoluto.

Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un aumento en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, cáncer colorrectal, cálculos biliares, cálculos renales y osteoporosis.

Los objetivos terapéuticos incluyen: inducción, mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica, resolución rápida de las exacerbaciones, mantenimiento de una nutrición adecuada,

seguimiento de efectos adversos inducidos por las drogas y optimización de la calidad de vida. Los esteroides, por ejemplo, son eficaces en la remisión, pero la falta de eficacia a largo plazo, junto a los efectos adversos potentes, los hacen inadecuados para mantenimiento.

El tratamiento médico farmacológico consiste en la administración de aminosalicilatos, corticoides, terapia con antifactor de necrosis tumoral y anticuerpos monoclonales (pp.248-257)

Colitis ulcerativa crónica (CUC)

.La colitis ulcerativa (CUC), según Carbajal (2015), es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino grueso que afecta la mucosa y submucosa del colon y el recto, en la mayoría de los pacientes. Es una enfermedad multifactorial, con una interacción compleja de factores genéticos y ambientales, con la consiguiente activación del sistema inmune de la mucosa intestinal.

La sintomatología es variable, entre los síntomas más frecuentes se describen el dolor abdominal, la urgencia rectal y las diarreas que, aunque generalmente no son líquidas ni abundantes, tienden a estar acompañadas de moco y sangre, estando casi siempre asociadas a tenesmo.

Los casos más severos presentan pérdida de peso, taquicardia, astenia, fiebre, anemia y distensión intestinal. Durante los períodos activos de la CUC, el abdomen es doloroso a la palpación, presentando similitud con los episodios de abdomen agudo acompañado de fiebre.

La inflamación aguda compromete la integridad de la mucosa y se caracteriza por la infiltración de mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos activados, células que se correlacionan con la severidad de la enfermedad y son reclutadas en respuesta a la liberación de mediadores proinflamatorios que contribuyen a la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Estudios previos han demostrado que la regulación de las enzimas ciclooxigenasa (COX-1, COX-2) y 5-lipooxigenasa (LOX) en la CU, tienen una importancia primordial dentro de la terapéutica de la enfermedad. Adicionalmente, las citocinas inmunoreguladoras y

proinflamatorias como las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las prostaglandinas como la PGE₂ y los leucotrienos como el LTB₄ se encuentran significativamente elevados en la mucosa intestinal inflamada y juegan un importante papel en la modulación de la inflamación.

Entre los tratamientos farmacológicos más utilizados se encuentran los derivados de los 5-aminosalicilatos (5-ASAs), corticoesteroides, inmunosupresores o inhibidores del FNT- α . Hasta este momento, los medicamentos pertenecientes al grupo de los aminosalicilatos (5-ASA) también denominados Mesalamina son los más utilizados en pacientes con CU de media a moderada severidad, la Sulfasalazina (Azulfidina). Como un fármaco desarrollado en 1942 para el tratamiento exitoso de la artritis reumatoide, se convirtió subyacentemente en la década de los 60 en el medicamento de elección para combatir los síntomas y signos de la CU.

Los corticoesteroides resultan una segunda opción de tratamiento para lograr la remisión de la enfermedad, sobre todo si no hay una respuesta satisfactoria del paciente tratado con los derivados de 5-ASA, entre ellos se encuentran la Prednisona, Prednisolona, Hidrocortisona, Beclometasona y Budesonida. Estos medicamentos son efectivos; sin embargo, no deben ser utilizados en una terapia a largo plazo, ya que pueden producir cataratas, glaucoma, hiperlipidemia, osteoporosis, retención de líquido, diabetes, entre otras.

Para el tratamiento de la CU severa y refractaria, se usan inmunomoduladores. La Azatriopina y la 6-mercaptopurina son antimetabolitos utilizados durante décadas para tratar enfermedades autoinmunes, así como evitar el rechazo de trasplantes, ambos tratamientos producen numerosos efectos adversos como fiebre, erupción, náusea, artralgia, trombocitopenia.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico con efectos antineoplásicos y antiinflamatorios, debido probablemente a la disminución de la citocina proinflamatorias, a la inhibición de la síntesis del DNA e inducción de la apoptosis de linfocitos se utiliza en pacientes con colitis refractaria.

Diversos anticuerpos terapéuticos que tienen como diana fundamental el FNT son empleados en el campo de la gastroenterología y son estos los que han revolucionado el arsenal terapéutico en el tratamiento de la CU. El FNT- α es una proteína liberada por las células blancas

activadas que inician la inflamación y conducen al daño de la mucosa colónica, debido a la respuesta inmunológica del organismo. (pp. 223-229)

Psoriasis

En el caso de la psoriasis, según Belyaeva, Elenitsas, Roth, Miller y Gelfand (2015), es una enfermedad crónica inmune que se caracteriza por un incremento en los niveles del factor de necrosis tumoral alfa. (p.272)

Castro, Casadiego y Medina (2017) hablan de la misma patología como una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a un 2% de la población mundial, con una frecuencia de 0.2% a 0.5% con prevalencia en países del norte de Europa y menor en Asia y Suramérica.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen placas eritematosas con escamas plateadas gruesas, que pueden estar en el cuero cabelludo, codos, rodillas y región lumbosacra, puede afectar palmas, las plantas y las uñas en un 20%-50% de los casos. La psoriasis vulgar se presenta en un 80% a un 90% de los casos.

Por otro lado, la artritis psoriásica afecta a un 5%-20% de los pacientes con psoriasis. Se considera una enfermedad poligénica, asociada con los genes PSORS 1 a PSORS 9, en un 35%-50% se asocia con PSORS 1, además se ha asociado con los alelos HLA-Cw6 y la expresión elevada de HLA-B13, HLA-B17, HLBA-37, HLA-Bw16 y HLA-B27 y variantes en el gen que codifica para el receptor de la interleucina 23 (IL-23R) y la interleucina 12 (IL-12B).

En la patogénesis de la enfermedad, se ha identificado la expresión del interferón alfa (IFN- α), péptidos inflamatorios (LL-37, β -defensinas y S100A7) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (pp. 284-285).

Romero y Pereyra (2016), en cuanto a la psoriasis, la describen como una patología inmunomediada de carácter crónico. Aunque no se conoce con exactitud la causa que pone en

marcha la proliferación de queratinocitos, las evidencias actuales apoyan la hipótesis de que se trata de una enfermedad inmunológica de base genética.

Se han propuesto distintos mecanismos de herencia, actualmente el más aceptado es multifactorial, aquella que contempla caracteres no mendelianos que dependen de dos, tres o muchos loci genéticos con cierta afectación de factores ambientales.

Comprende un número elevado de loci, cada uno con un efecto individual leve. Se trata de una herencia cuantitativa, dado que son caracteres continuos en los que el fenotipo esperado puede ser muy variado, se consideran como loci de carácter cuantitativo.

El principal determinante de la psoriasis es el locus PSORS1, ubicado en una región del cromosoma 6p21, se trata de una región que contiene los genes del antígeno de histocompatibilidad humano (HLA-Cw6) entre otros. Su región subtelomérica codifica para HLA-B. Se han aceptado varios mecanismos, uno de ellos considera que son moléculas de superficie presentadoras de antígeno, reconocen al antígeno o autoantígeno extraño y lo presentan a los linfocitos T.

Una vez que se da esta presentación, se activa una cascada de respuestas mediadas por los linfocitos CD8+ o CD4+ originando la cronificación de las lesiones. Aunque también se considera que el HLA podría ser el encargado de presentar a los linfocitos CD4+, NK-T y NK. Interviene tanto en la inmunidad innata como adaptativa actuando como puente entre ambas. La relación que tiene este alelo HLA-Cw6 con la psoriasis ha sido confirmada en numerosos estudios.

Existen otros alelos relacionados con el locus PSORS1 y con su posible papel como HLA: HLA-B13, B57, Cw2 y B27: la función de cada alelo todavía no es clara, se piensa que presentar una u otra forma alélica podría influir en la determinación de la edad en la que se desarrollará la enfermedad. La psoriasis tipo 1 o de inicio temprano se relaciona con los alelos HLA-Cw6, B13 y B57, la tipo 2 o de inicio tardío se relaciona con los alelos HLA-Cw2 y B27.

El alelo HLA-B27 es también un alelo importante en la psoriasis que lleva muchos años siendo estudiado, actualmente la hipótesis más aceptada es que tiene más asociación con la artritis psoriasica.

La artritis psoriásica se caracteriza por dolor, tumefacción de las articulaciones y de la inserción ósea de los tendones. Individuos con psoriasis que presenten este alelo no funcional tienen más probabilidades de desarrollar una artritis de ese tipo, conforme progresa la enfermedad,

Se han utilizado modelos animales para determinar la posible función que desempeña el producto génico de este alelo. Se presume que está relacionado con la producción de citocinas proinflamatorias e interleucinas como la IL-23 que contribuyen con la patogenia de la enfermedad.

El factor de transcripción NF- κ B desempeña un papel decisivo tanto en la apoptosis como en la inmunidad innata. Encargado de velar por la homeostasis en la piel, toda perturbación en este factor desencadena una inflamación. Las proteínas NF- κ B son homodímeros o heterodímeros presentes en el citoplasma formando un complejo inhibitorio con otras proteínas de la familia I κ B. Se trata de proteínas homólogas al producto de un protooncogen celular llamado c-REL.

La unión del TNF- α a su receptor de tipo linfocito T (TCR) activa una cascada de señalización que fosforila la proteína ACT1 del complejo inhibitorio del NF- κ B. Por otra parte, se activa la transcripción de la ubiquitina A20 y de la proteína ABIN-1 que intervienen también en la destrucción del complejo inhibitorio, provocando que el factor NF- κ B se libere.

Una vez liberado de I κ B, NF- κ B es capaz de migrar al núcleo y unirse a los promotores de sus genes diana y reguladores. Estos genes son esenciales para la síntesis de citocinas. En pacientes con psoriasis se ha observado que distintas variantes en los genes que codifican para proteínas fosforilan, desencadenando una cascada, así como las proteínas que forman el complejo inhibitorio del factor NF- κ B, por lo que, en pacientes con psoriasis, esta vía se encuentra desregulada, puesto que los genes afectan ya sea a nivel de la inhibición haciendo que ésta no se produzca o, bien, a nivel de la fosforilación provocando que el factor quede libre de manera más prolongada.

Al tratarse de una enfermedad inmunitaria, también se ha observado que la inmunidad adaptativa desempeña un papel importante. Las interleucinas IL-23 y IL-12 son las principales moléculas de inmunidad adaptativa que intervienen de manera desregulada en la enfermedad. IL-23 es una citocina heterodimérica formada por dos subunidades (IL12p40 e IL23p19). La subunidad p40 la comparte con IL-12.

Estas interleucinas son producidas por las células dendríticas (CD) y las citocinas son claves del proceso de la enfermedad, producen la diferenciación y expansión de los linfocitos T en Th1 y Th17, de acuerdo con la concentración de IL-23 y IL-12, estos linfocitos estimulan la formación de las lesiones cutáneas de la Psoriasis a través de la producción de otras citocinas como el IFN- γ y el TNF- α (pp.159-162).

Alfaro (2015) comenta que la lesión típica es una placa inflamatoria de tamaño variable, cubierta por escamas blanquecinas que se desprenden, y que logra afectar cualquier zona cutánea. La lesión suele ser bilateral y más o menos simétrica localizada en los codos, rodillas o región lumbosacra como fue mencionado por Castro, Casadiego y Medina (2017). Sin embargo, también puede afectar pliegues y mucosas.

Las formas graves son eritrodérmicas pustulosas o artropáticas. Reciente evidencia ha vinculado la psoriasis con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y el Síndrome metabólico.

Se diagnostica mediante un examen físico, se presentan placas eritematosas simétricas, bien delimitadas, con escamas plateadas superpuestas, a menudo con el acompañamiento de prurito. Las lesiones individuales pueden confluir, extenderse lateralmente o desarrollar la compensación central parcial. Quitar las escamas plateadas induce un trauma en los subyacentes capilares y causa una hemorragia conocido como el signo de Auspitz.

El compromiso ungueal, particularmente picaduras, onicolisis y decoloración de color rojo-marrón se asemeja a gotas de aceite, más a menudo en los dedos de los pies, que puede ocurrir hasta en un 50% de los pacientes. El patrón más usual de la psoriasis es la psoriasis vulgar en un 90% de ellos, de los cuales un tercio se reporta con su superficie corporal ampliamente involucrada con moderada a severa enfermedad.

Se encuentra la psoriasis en gota, frecuente en niños y adultos jóvenes: pequeñas lesiones de preferencia en el tronco y que puede ser desencadenada por una infección y es eruptiva.

La psoriasis inversa es un eritema bien delimitado sin escala localizada en zonas intertriginosas como axilas, pliegues genitales y el cuello.

La psoriasis pustulosa por su parte desarrolla una pústula en un borde alrededor de la placa usualmente en las superficies palmoplantares o en todo el cuerpo.

En cuanto al tratamiento, este consta de dos etapas: uno de ataque, para tratar de obtener un control parcial o completo de las lesiones y otro de mantenimiento, con el propósito de mantener este control a largo plazo.

Pueden utilizarse tratamientos tópicos solos o asociados y sistémicos para aumentar la eficacia en algunas localizaciones. Dentro de estos tratamientos encontramos tópicos emolientes, queratolíticos, corticoides locales, reductores, derivados de la vitamina D, asociaciones de vitamina D y corticoides y retinoides tópicos.

En el área de terapia sistémica se pueden encontrar diferentes tipos de fototerapia (fotoquimioterapia UVA, Balneo PUVATERAPIA. fototerapia UVB), metotrexato, ciclosporina y medicamentos biológicos producidos a partir de material vivo gracias a la tecnología de ADN recombinante (pp.677-680).

Esclerosis múltiple

Los siguientes párrafos hablan de la esclerosis múltiple (EM), según lo expuesto por Flores, Ortiz, Pacheco y Bitzer (2015), quienes explican que es una enfermedad inflamatoria crónica, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), su causa es multifactorial e intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados en el proceso autoinmune, como en cambios patológicos de la enfermedad.

La esclerosis múltiple es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en pacientes adultos jóvenes. Se caracteriza por la infiltración perivenosa de linfocitos y macrófagos en el parénquima cerebral con lesiones típicamente diseminadas.

En pacientes con susceptibilidad genética, hay factores desencadenantes de la activación periférica de linfocitos que expresan en su superficie moléculas de adhesión que les permiten unirse a las células endoteliales y atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).

Los linfocitos T son reclutados hacia el foco inflamatorio por un gradiente de moléculas quimiotácticas y al reconocer autoantígenos en los oligodendrocitos, experimentan expansión clonal para dar lugar a una lesión de la mielina y del axón. En todas las etapas del proceso las interleucinas intervienen como mediadoras de la respuesta inmunológica al ejercer un papel inmunorregulador.

El alelo HLA-DRB1*15 incrementa dos a tres veces el riesgo y se asocia con la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo. La variante HLA-DRB*17 incrementa solamente el riesgo de desarrollo. Por otra parte, existen alelos HLA protectores como HLA-DRB1*14 así como para las variantes en el gen HLA-DQA1.

El mecanismo patogénico de los genes HLA en el desarrollo de la EM sigue en estudio, recientemente en un modelo murino transgénico con expresión del HLA-DRB1*15, se demostró el desarrollo de autoanticuerpos contra dos proteínas, la proteína básica de mielina (PBM) y la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (GOM), asociados con desmielinización y un síndrome clínico similar a la EM.

A nivel inmune, la célula auto reactiva Th1, estimula la producción de citocinas proinflamatorias a nivel sistémico como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interferón γ (IFN- γ), capaces de inducir la expresión de moléculas de adhesión endotelial como la E selectina, I selectina, molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM 1), así como moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM), las cuales se adhieren a la barrera hematoencefálica (BHE), favoreciendo la permeabilidad celular a través de esta.

El ingreso de las células Th1 al SNC es facilitado por la liberación de metaloproteasas (MMPs) involucradas en la ruptura proteolítica de la matriz extracelular en la BHE. Dentro del sistema nervioso central los linfocitos TH1 liberan citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ .

La unión de la célula Th1 con la célula presentadora de antígeno de la microglía y las moléculas HLA clase II del antígeno forman el complejo trimolecular. La inflamación produce daño en las vainas de mielina de los oligodendrocitos del cerebro y en la médula espinal, cuya cronicidad conduce a una gliosis neuronal.

La pérdida de oligodendrocitos mediada por citocinas se ha asociado de una manera importante con pérdida de la función axonal en enfermedades desmielinizantes del SNC como la EM, lo que contribuye al debilitamiento neurológico de los pacientes. Además de las citocinas producidas por Th1 como TNF- α , y la IL-17, citocina de Th17, participa también la inflamación del SNC en esta enfermedad.

La inflamación en la EM es dependiente de la proliferación de células Th17 versus células Th1. Las primeras, por medio de la IL-17 activan las células gliales en el cerebro de manera similar a la observada en las células estelares hepáticas en el espacio de Disse.

IL-17 es un inductor potente de IL-1 β y de TNF- α implicados también en otras enfermedades autoinmunes. Las células Th-17 pueden migrar a través de la BHE, secretar IL-17 dentro del parénquima cerebral y contribuir a la inflamación y lesión del cerebro en individuos con EM.

Se ha postulado que la IL-17 sola o en presencia del TNF- α puede afectar a la supervivencia de los oligodendrocitos y la maduración de células progenitoras de los oligodendrocitos en la EM.

IL-17 exagera la apoptosis de oligodendrocitos inducida por TNF- α , además de aumentar la citotoxicidad de N-acetil-cisteína o de los receptores activados por proliferación de peroxisomas (PPAR) en oligodendrocitos mediados por citocinas.

En casos graves de la esclerosis múltiple, existe una sobreexpresión de TNF- α y TNFR1, correlacionada con la severidad de la enfermedad y con niveles elevados de citocinas referidas en el líquido cefalorraquídeo. Los mecanismos de señalización a través de TNF- α y el receptor 1 de TNF (TNFR1) están involucrados en la apoptosis de los oligodendrocitos.

La interacción TNF- α /TNFR1 depende de la activación de las vías de transducción de señales como la cascada de caspasas, la activación del factor nuclear Kappa B (NF κ B) y de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK).

La activación de TNFR1 resulta del reclutamiento de la proteína TRADD con la asociación de las proteínas TRAF2 (factor 2 asociado a la proteína receptora de TNF- α) o con FADD (proteína adaptadora que contiene un dominio de muerte citosólico); TRAF2 media la activación de NF κ B, mientras que FADD interactúa con pro-caspasa 8 activándola. De manera similar, en la EM la interacción de IL-17/IL-17R utiliza a TRAF6 para traducir su señal en células inmunes.

Las citocinas proinflamatorias traducen sus señales intracelulares a través de las especies reactivas de oxígeno (ERO), como segundos mensajeros. Además, los radicales libres juegan un papel importante en la patogénesis de la EM como mediadores de desmielinización y de daño axonal.

Los tratamientos actuales para la EM involucran fármacos como el IFN- β , corticosteroides y acetato de glatirámico, sin embargo, en diversas ocasiones, los pacientes manifiestan reacciones secundarias adversas, por lo cual se requieren tratamientos concomitantes capaces de reducir los daños provocados por el estrés oxidativo. En ese sentido, se sugiere suplementar la dieta con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga, particularmente con un aceite de pescado rico en ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosanoico (DHA).

La razón de emplear este suplemento radica en que ya se ha demostrado los efectos neuroprotectores de estos ácidos en varias enfermedades neurodegenerativas. Por otra parte, se ha reportado que los niveles séricos de ácidos grasos omega 3 y 6 están disminuidos en pacientes con esclerosis múltiple. (pp.202-207)

Se puede ver por medio de los estudios de estos diversos autores como el FNT- α está involucrado de una u otra forma en todas estas patologías y el papel importante que juega en los procesos inflamatorios que son la base del desarrollo de las enfermedades autoinmunes, y por lo cual la introducción de medicamentos anti TNF- α son un gran avance en la atención de estos pacientes que aunque efectivos como hemos visto, son de riesgo en la infección por Tuberculosis.

Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)

Los procesos inflamatorios están muy relacionados con el factor de necrosis tumoral, sustancia química primordial implicada en el proceso fisiopatológico de las enfermedades mencionadas, por lo tanto, es necesario saber cómo es esta citocina, cuáles son sus características y qué función cumple en nuestro organismo.

Lo que se mencionará a continuación nos dará una información más clara sobre lo que significa el FNT- α en nuestro cuerpo.

Fragoso, Alarcón, Morales, Reyes y Ramírez (2014) mencionan *locus*, variabilidad genética, estructura, función y papel del FNT- α en las EA.

El gen TNF- α se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, en la banda citogenética 6p21.3. Diversos estudios genéticos han demostrado que esta región genómica está involucrada de manera importante en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes (EA).

El locus del TNF- α está formado por 2.76 kb e incluye su promotor, cuatro exones, tres intrones y sus regiones no traducidas 5' y 3' (5'-UTR y 3'-UTR). La región 5'-UTR está formada por aproximadamente 180 pb y la 3'-UTR por 793 pb.

De esta manera, la unión de los UTR (tanto de 5' y 3'), más los cuatro exones, origina un transcrito maduro de 1772 nucleótidos. El TNF- α contiene varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) distribuidos principalmente en la región promotora -1031T/C, -863C/A, -857C/T, -376G/A, -308G/A, -244G/A y -238G/A.

Diversas evidencias experimentales han mostrado que los SNP -857C/T, -376G/A, -308G/A y -238G/A de TNF- α tienen relevancia funcional, es decir, los alelos de estos polimorfismos afectan a sus niveles de expresión génica.

Por otro lado, ningún SNP ha sido descrito en las regiones 5'-UTR y 3'-UTR del TNF- α , y, aunque se ha descrito la presencia de algunos de ellos en los exones e intrones, ninguno es informativo. Diversos SNP funcionales ubicados en el promotor de TNF- α han sido asociados con varias EA.

El TNF- α es sintetizado por macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y otras células de dos formas, una que es precursora unida a una membrana y otra soluble (sTNF- α), la que está unida a la membrana es escindida por la enzima convertidora del TNF- α (TACE) y da origen a la forma soluble de esta citocina. (p.336)

Detallan que ambas formas están involucradas en la respuesta inflamatoria, la forma unida a la membrana está formada por 233 aminoácidos (aa) y tiene un peso molecular de 26kDa mientras que la sTNF- α queda constituida por 157 aa y cuenta con un peso molecular de 15kDa; la forma activa del TNF- α por su parte está constituida por un homotrímero de 51kDa que puede disociarse a bajas concentraciones, perdiendo así su actividad biológica.

La definen como una potente citocina pleiotrópica con múltiples funciones celulares actuando de forma autocrina, paracrina o sistémica. Se han relacionado de manera crítica anormalidades del TNF- α con la patogénesis de diversas enfermedades crónicas inflamatorias y EA locales o sistémicas.

Las dos formas de la citocina se han visto observadas ejerciendo un papel biológico inflamatorio, la unida a la membrana lo hace de forma local y depende de la interacción de otras células, mientras que la soluble ejerce sus funciones inflamatorias a distancia de las células que la sintetizan.

El factor de necrosis tumoral alfa señala, a través de dos receptores triméricos de membrana, los receptores 1 y 2 de FNT- α (TNFR1 y TNFR2, conocidos también como p55 o p60 y p75 o p80, respectivamente), expresándose prácticamente en todas las células del ser humano,

el TNFR1 lo hace en las células nucleadas, mientras que el TNFR2 es altamente regulado y sólo se expresa en células del sistema inmune, endoteliales y nerviosas.

Parte de la estructura proteica del TNFR1 y el TNFR2 es compartida por ambos receptores; el TNFR1 contiene un dominio de muerte celular que media la apoptosis, mientras que el TNFR2 carece de este dominio y no puede mediar dicho fenómeno.

El TNFR1 induce la muerte celular programada a través de varias proteínas accesorias asociadas al dominio de muerte (por ejemplo, TRADD; dominio de muerte asociado al receptor de TNFR1, TRAF2; factor 2 asociado a TNFR1, y FADD; dominio de muerte asociado a Fas), las cuales finalmente promueven la vía de apoptosis mediada por caspasas.

Además la unión entre TNF- α y el TNFR1 desencadena una señalización intracelular que termina con la activación del factor de transcripción NF- κ B, el cual se encuentra en interacción con sus inhibidores en el citoplasma; una vez liberado el NF- κ B de sus inhibidores a través de la fosforilación mediada por varias cinasas, se trasloca al núcleo celular y expresa genes involucrados con la síntesis de proteínas relacionadas con la maduración de la respuesta inmune innata, la adaptativa, la inflamación y la autoinmunidad. (pp. 335-336)

Medicamentos biológicos

Castro, Mata, Pacheco y Mora (2017), a modo de historia sobre los fármacos biológicos, escriben que en las últimas décadas del siglo XX, cerca de los 70 y 80, con la aparición de la tecnología del ADN recombinante, iniciaron los primeros medicamentos biológicos; las ideas de Kohler y Milstein para producir anticuerpos monoclonales en 1975 marcó la pauta para estos fármacos, así como la insulina a partir de bacterias en 1982, el desarrollo de factores de estimulación de colonias de macrófagos en 1984 y la primera vacuna recombinante contra la hepatitis en 1986.

Describen también que para el 2001 empezaron a expirar las primeras patentes de terapias biológicas, por lo cual en el 2003 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), planteó una

legislación sobre estos medicamentos llamándolos biosimilares, el cual se desarrolla para que sea similar al medicamento biológico existente entrando al mercado posterior al medicamento biológico existente. (p. 23)

Ureña y Fernández (2015) se refieren a los medicamentos biológicos como aquellos que contienen uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica que pueden estar ya presentes en el organismo humano.

Se pueden dividir en tres categorías: anticuerpos monoclonales, moduladores o sustituciones de enzimas y moduladores o sustituciones de la función del receptor en la superficie celular.

La biotecnología se sirve de organismos vivos (células animales o vegetales, bacterias, virus y levadura) y de las modernas tecnologías para desarrollar los medicamentos biológicos. Su desarrollo hace uso de la fermentación, ADN recombinante y otros métodos biosintéticos en los que el proceso de fabricación, líneas celulares, y su purificación pueden tener impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, pudiendo afectar la unión al receptor, estabilidad la farmacocinética y la seguridad.

Ureña y Fernández (2015) también muestran el proceso de fabricación de estos fármacos en los siguientes pasos:

1. Clonado de una secuencia de un gen en un vector.
2. Transferencia de las células huésped.
3. Expansión celular.
4. Producción de proteínas en un biorreactor.
5. Aislamiento de proteínas por filtración y centrifugación.
6. Purificación de proteínas por cromatografía.
7. Caracterización de proteínas y estabilidad.

Indican también que estos medicamentos se pueden clasificar de acuerdo con su indicación, donde los destinados para oncología y trastornos autoinmunes/inflamatorios son los principales en el mercado, seguido de biológicos para enfermedades metabólicas, cardiovasculares e infecciosas. (pp. 2-3)

Fármacos biológicos en Costa Rica

Sánchez, Pacheco y Monge (2017) comentan que el uso de los fármacos anti TNF- α en Costa Rica inició desde el 2005 y que, actualmente, nuestro país cuenta con Etanercept, Adalimumab e Infliximab para el manejo de diversas patologías en especialidades como Reumatología, Dermatología y Gastroenterología, entre otras.

En Reumatología, los anti TNF- α se utilizan para enfermedades como la artritis reumatoide, espondiloartropatías y la enfermedad de Still. (p.16)

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS, 2014), a través del Comité Central de Farmacoterapia (CCF) y el Departamento de Farmacoeconomía, sobre los lineamientos para utilizar Adalimumab/Eternecept en la circular CCF 0641-03-10, indica su uso en artritis reumatoide refractaria y pacientes que hayan usado los siguientes medicamentos modificadores de la enfermedad, sin que se haya evidenciado respuesta clínica: Hidroxicloroquina, Sulfazalacina, Ametopterina, Ciclosporina A., Aurotiomalato sódico y Leflunomida, siendo éstos combinados y usados a dosis máximas, además de documentar el resultado de los reactantes de fase aguda (VES, PCR).

Se sugiere para espondilitis anquilosante (EA), en aquellos pacientes con afección articular periférica que no hayan respondido al uso de las drogas antiinflamatorias no esteroideas, a Sulfazalacina y Metotrexato, en dosis máximas recomendadas por la literatura.

Es recomendado en EA con compromiso axial, pero se sabe que no responde al tratamiento con Sulfazalacina y Metotrexato, así como documentar el resultado de los reactantes de fase aguda VES, PCR y un BASDAI mayor de 4.

En cuanto a la artritis psoriática, se indica para pacientes que no hayan respondido al uso previo de Metrotexato, Ciclosporina y Leflunomida, habiendo usado las dosis máximas recomendadas por la literatura científica; en los casos especiales donde el compromiso sea axial, se evalúa con el BASDAI mayor a 4, de igual forma documentando los reactantes de fase aguda.

La misma circular, de acuerdo con el estudio de farmacoeconomía, realizó una investigación aplicada y observacional sobre el despacho de los anti TNF- α (Adalimumab, Etanercept y Tocilizumab) en los hospitales nacionales, teniendo acceso a expedientes clínicos tomando en cuenta la fecha de inicio del tratamiento, evaluación previa a la terapia, a los tres meses, seis meses y un año.

Esta revisión se hizo en el Hospital Calderón Guardia, San Juan de Dios y Hospital México con una muestra de 386 expedientes, obteniendo información de 306 casos, excluyendo 16 expedientes por falta de información y 64 que no se obtuvo acceso al expediente.

Entre sus resultados, el predominio fue en el sexo femenino con una razón de 1.8 mujeres por cada hombre; la prescripción de la terapia biológica en los pacientes en un 99% fue para el manejo de la artritis reumatoide, artritis psoriática y espondilitis anquilosante, y sólo el 1% para otros diagnósticos como la artritis idiopática juvenil, enfermedad de Behcet y la enfermedad de Still.

Tabla 4. *Prescripción de la terapia biológica en hospitales nacionales.*

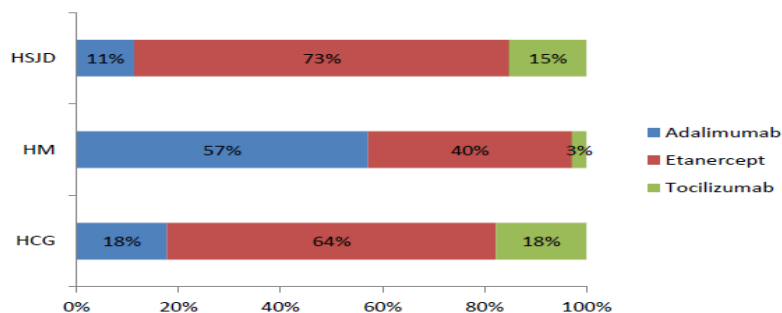
Diagnóstico	Centro de salud			Total	Porcentaje
	HCG	HM	HSJD		
F Artritis reumatoide	45	35	79	159	52%
Espondilitis anquilosante	35	23	50	108	35%
Artritis psoriásica	13	3	20	36	12%
Otros	1		2	3	1%
Total	95	61	152	306	100%

Fuente: CCSS. (2014). *Informe CCF 1604-0514. Estudio de farmacoeconomía*, p.5.

Por patología de artritis reumatoide, el 89% de los pacientes fueron mujeres y sólo el 11% varones, con una edad promedio de 50.6 años. El 50% de los pacientes fueron del Hospital San Juan de Dios, 28% del Calderón Guardia y el 22% del Hospital México.

En relación con el tratamiento previo y concomitante con terapia biológica, se observó que la mayoría de los pacientes fueron tratados con Metotrexate y Prednisolona y, una vez iniciada la terapia biológica, siguieron con estos medicamentos.

Figura 1. *Distribución de los pacientes con artritis reumatoide y terapia biológica en hospitales nacionales*



Fuente: CCSS. (2014). *Informe CCF 1604-0514. Estudio de farmacoeconomía*, p. 6.

En la valoración a los tres meses después del inicio del tratamiento, se estableció una disminución promedio del DAS 28 de 2.1 (IC95% 1,7 a 2,4) y un valor de p menor a 0,001 en la prueba de T Student, demostrando que se está alcanzando el objetivo terapéutico planteado en los primeros tres meses de tratamiento cuando se esperaba una disminución de 1,2 puntos del DAS 28 con respecto al basal. Así mismo, la disminución fue notoria en los meses siguientes:

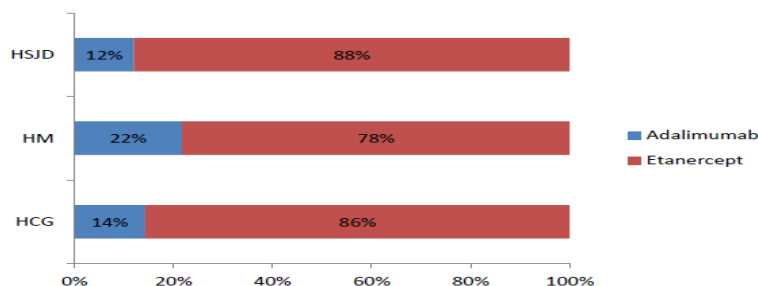
Tabla 5. *Nivel del DAS 28 para los pacientes con artritis reumatoide*

	Previo	3 meses	6 meses	Al año	Última
Adalimumab	5,7	3,5	3,4	3,1	2,6
Etanercept	5,4	3,6	3,1	2,8	2,8
Tocilizumab	5,6	2,9	2,0	0,8	2,0
Promedio	5,5	3,4	3,0	2,8	2,7
Nivel de Actividad					
Remisión < 2,6	1%	35%	42%	48%	56%
Leve 2,6-3,1	2%	14%	15%	18%	21%
Moderada 3,2-5,0	33%	39%	36%	28%	19%
Severa ≥ 5,1	64%	13%	7%	5%	5%

Fuente: CCSS. (2014). *Informe CCF 1604-0514. Estudio de farmacoeconomía*, p.11.

En referencia a la espondilitis anquilosante, el 34% fueron pacientes femeninos y el 66% masculinos, con una edad promedio de 42.4 años, el 46% fueron del Hospital San Juan de Dios, 32% del Hospital Calderón Guardia y 21% del Hospital México.

Figura 2. *Distribución de los pacientes con espondilitis anquilosante y terapia biológica en los hospitales nacionales.*



Fuente: CCSS. (2014). *Informe CCF 1604-0514. Estudio de farmacoeconomía*, p.15.

En relación con el tratamiento previo y concomitante de los pacientes con terapia biológica, se observó que la mayoría fueron tratados con antiinflamatorios no esteroideos y Metotrexate, una vez iniciada la terapia biológica los pacientes siguieron con estos tratamientos.

En la valoración a los tres meses, se estableció un descenso del promedio de BASDAI de 4.1 puntos (IC95% 3.4 a 4.8), con respecto al valor basal, logrando reducción también en los meses siguientes:

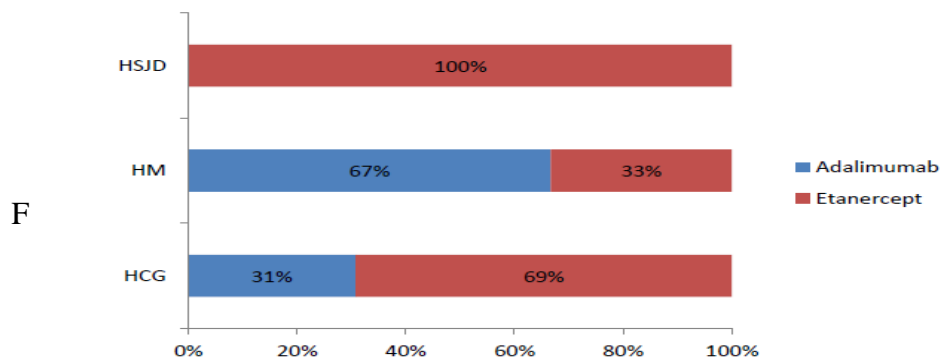
Tabla 6. *Nivel de BASDAI con espondilitis anquilosante y terapia biológica en hospitales nacionales*

	Previo	3 meses	6 meses	Al año	Última
Adalimumab	6,6	2,3	2,7	1,9	2,1
Etanercept	7,3	3,2	3,0	2,7	2,2
Promedio	7,2	3,1	2,9	2,5	2,2
Nivel de Actividad					
< 4	3%	71%	77%	77%	85%
≥ 4	97%	29%	23%	23%	15%
No responde al Tx	-	20%	16%	15%	44%
Responde al Tx	-	80%	84%	85%	56%

Fuente: CCSS. (2014). *Informe CCF 1604-0514. Estudio de farmacoeconomía*, p.19.

En la artritis psoriásica, por su parte, el 39% son pacientes femeninos y el 61% masculinos, con un promedio de 48.3 años. El 56% pertenecían al Hospital San Juan de Dios, 36% al Hospital Calderón Guardia y el 8% al Hospital México.

Figura 3. *Distribución de los pacientes con artritis psoriásica y terapia biológica en hospitales nacionales.*



Fuente: CCSS. (2014). *Informe CCF 1604-0514. Estudio de farmacoeconomía*, p.23.

De igual forma al tratamiento previo y terapia concomitante, se observó que la mayoría de los pacientes fueron tratados con Metotrexate y antiinflamatorios no esteroideos. Es importante señalar que un 11% usó la terapia biológica como monoterapia.

En la valoración a los tres meses de inicio de tratamiento, se estableció un descenso promedio del DAS 28 de 1.8 (IC 95% 0.5 a 3.0) con respecto al valor basal.

En cuanto al BASDAI, los pacientes presentaron una disminución de 1.1 (IC 95% -0.7 a 3.0) que no fue estadísticamente significativa. En ambos casos, la disminución no alcanzó los objetivos terapéuticos para este momento. Para los meses siguientes se ha dado una disminución del DAS 28 y BASDAI:

Tabla 7. Nivel de DAS 28 y BASDAI de los pacientes con artritis psoriática y terapia biológica en hospitales nacionales

		Previo	3 meses	6 meses	Al año	Última
DAS 28						
Remisión	< 2,6	0%	29%	56%	75%	64%
Leve	2,6-3,1	13%	29%	22%	13%	9%
Moderada	3,2-5,0	50%	43%	11%	13%	27%
Severa	≥ 5,1	38%	0%	11%	0%	0%
BASDAI						
	< 4	11%	40%	82%	72%	88%
	≥ 4	89%	60%	18%	28%	12%
DAS 28						
Adalimumab		4,3	3,3	2,9	2,1	2,1
Etanercept		5,3	2,9	2,0	2,1	2,6
Promedio		4,8	3,0	2,3	2,1	2,4
BASDAI						
Adalimumab		5,1	3,7	1,4	2,0	1,8
Etanercept		6,5	3,7	2,2	3,3	1,6
Promedio		6,3	3,7	2,2	3,2	1,6

Fuente: CCSS. (2014). *Informe CCF 1604-0514. Estudio de farmacoeconomía*, p.27.

Con este informe se puede ver el uso de los anti TNF- α en Costa Rica y que la mayor parte es en patologías reumáticas; en varios casos se utilizaron en combinación con los DMARD disponibles en la CCSS, se logró la remisión de la enfermedad según los niveles de DAS28 y BASDAI usando la terapia en la mayoría de los casos por más de un año. (pp. 1-31)

Por otro lado Castro, Mata, Pacheco y Mora (2017) indican que en nuestro país, desde el 2012, se estableció mediante el Decreto N° 37006-S, el Reglamento para la Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, mediante el cual también se regulan los biosimilares. Además, la CCSS cuenta desde el 2009 con la Normativa para la Adquisición y Precalificación Institucional en Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos, en la cual se establecen los parámetros que debe cumplir un medicamento biológico o biosimilar para entrar a las licitaciones y formar parte de los tratamientos brindados por la institución. (p.24)

Tratamiento anti-TNF- α

Según Dávila y González (2013), la introducción de los medicamentos biológicos supone una importante esperanza para los pacientes con patologías de origen autoinmune como la artritis reumatoide (AR), espondiloartropatías (EA), artritis psoriásica (AP) e idiopática juvenil (AJ), las cuales se basan en mecanismos fisiopatológicos que activan de forma inadecuada el sistema inmune, donde adquieren un papel relevante las células B y T, los macrófagos, las citocinas sobre todo IL-1, IL-6 y TNF- α .

Indican también que los fármacos que actúan bloqueando la actividad del TNF- α constituyen la primera línea dentro de las terapias biológicas, son armas altamente específicas contra los procesos autoinmunes, es precisamente su especificidad en lo que recae su gran utilidad; sin embargo, la elevada complejidad de los mecanismos inmunológicos hace que el bloqueo afecte a numerosos procesos fisiológicos resultando en un efecto inmunosupresor. (p.352)

Tabla 8. *Fármacos anti TNF- α comercializados en España*

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab Pegol
Nombre comercial y presentación	REMICADE® Viales 100 mg	ENBREL® Jeringa precargada 25 y 50 mg	HUMIRA® Jeringa precargada/ pluma 40 mg	SIMPONI® Jeringa precargada 50 mg	CIMZIA® Jeringa precargada 200 mg
Composición	Anticuerpo monoclonal quimérico	Proteína de fusión recombinante	Anticuerpo monoclonal recombinante humano	Anticuerpo monoclonal recombinante humano	Fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante
Mecanismo de acción	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF
Indicaciones autorizadas	AR, EA y AP	AR, EA, AP y AJ	AR, EA, AP y AJ	AR, EA y AP	AR
Posología habitual	3-7 mg/kg cada 6-8 semanas	50 mg semanales	40 mg quincenales	50 mg mensuales	200 mg quincenales
Administración	Perfusión IV	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea

AR: Artritis Reumatoide. EA: Espondilitis Anquilosante. AP: Artritis Psoriásica. AJ: Artritis Juvenil. IV: intravenosa.

Fuente: Dávila y González (2013), p.352.

Con lo sugerido por Dávila y González, se establece su eficacia como terapia antiinflamatoria sin embargo por su claro efecto inmunosupresor somete al cuerpo a una situación de clara desventaja dejándolo susceptible al desarrollo de ciertas infecciones y en las que claramente el *Mycobacterium Tuberculosis* estaría implicado.

Adalimumab (Humira®).

López (2015), en su tesis, comenta que este fármaco bloquea específicamente el TNF- α , al unirse a él neutraliza su función biológica mediante su interacción con los receptores p55 y p75 para TNF en la superficie celular, además de modular respuestas biológicas inducidas, incluyendo las modificaciones en los niveles de moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1). (p.19)

Viladrich et al. (2016) tienen una definición similar y lo explican como un anticuerpo monoclonal humano recombinante anti TNF-alfa expresado en las células OHC, bloqueando el TNF soluble y el TNF transmembrana, induciendo la apoptosis de los monocitos periféricos y las células T de la lámina propia; autorizado en septiembre del 2003. (p.38)

Agila (2014) describe que es una proteína de 1330 aminoácidos con un peso molecular de unos 148 kilodaltons. En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con Adalimumab ocasiona una rápida disminución de los componentes de la fase aguda de inflamación (proteína C reactiva, PCR) y velocidad de sedimentación globular (USG) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6).

Además, los niveles plasmáticos de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyen. En la enfermedad de Crohn se ha observado igualmente un descenso rápido de los niveles de Proteína C reactiva.

Adalimumab se administra vía subcutánea, después de una dosis única de 40 mg, la absorción del fármaco es lenta alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración, la biodisponibilidad absoluta de Adalimumab es del 64%.

Tras la administración subcutánea de los 40 mg en semanas alternas en los pacientes con artritis reumatoide, la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado de equilibrio fue de aproximadamente 5 ug/ml (sin tratamiento concomitante con Metotrexato) y 8 a 9 ug/ml (con metotrexato).

La dosis recomendada inicial es de 80 mg vía subcutánea, seguida de 40 mg subcutáneos en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Se ha reportado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Adalimumab, en la mayor parte de los casos diseminada, antes de iniciar el tratamiento se deben evaluar los pacientes sobre la posible existencia de Tuberculosis activa o latente.

También se han producido casos de reactivación de hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus; así como un aumento de casos de enfermedades malignas, incluido el linfoma. Está clasificado dentro de la categoría B en embarazo y su uso pediátrico con la excepción de la poliartritis juvenil no ha sido estudiado.

De igual forma, se reportan reacciones adversas en el lugar de la inyección, un 15% de los pacientes pueden desarrollar eritema, hinchazón, hemorragia y dolor. Entre las infecciones más frecuentes encontramos sepsis, candidiasis, gripe; infecciones intestinales; infecciones de piel y tejidos blandos (celulitis, impétigo, fascitis necrotizante); infecciones de oídos, infecciones orales; infecciones del tracto urinario (pilonefritis), entre otras. (pp. 31-37)

Infliximab (Remicade®).

Viladrich, al ser de la misma clase terapéutica, lo define de forma similar, al ser anticuerpo monoclonal IgG-1 humano-murino quimérico anti TNF-alfa producido en células de hibridoma murínico mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, su

mecanismo de acción se basa en bloquear el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm), además de inducir apoptosis en los monocitos periféricos y células T de la lámina propia. Se autorizó en agosto de 1999. (p.38)

Etanercept (Enbrel®).

El mismo autor menciona que es un dímero constituido por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 de TNF tumoral humano y el dominio Fc de la inmunoglobulina (Ig) G1 humana mediante las técnicas de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (OHC), de igual forma actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y con menor potencia biológica el TNF transmembrana (TNFtm), fue autorizado en febrero del 2000. (p.38)

Según Agila (2014), es una proteína dimérica de fusión que consta de una parte extracelular de 75 kdaltons constituida por la porción de reconocimiento ligado del receptor al factor de necrosis tumoral (TNFr) y de la otra parte constituida por la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. El componente Fc del Etanercept contiene los dominios CH2, CH3 y la región que hace de charnela, pero no el dominio CH1 de la IgG1. La proteína tiene 934 aminoácidos y un peso molecular de 150 kdaltons.

Etanercept se une específicamente al factor de necrosis tumoral alfa bloqueando su interacción con los receptores al TNF de la superficie de la célula. El fármaco inhibe la unión de ambos tipos de TNF α y β con lo que inactiva las funciones biológicas del TNF. Adicionalmente modula las respuestas que son inducidas por el TNF como las proteínas de adhesión, varias citocinas y la metaloproteínasa-3.

Dentro de su farmacocinética después de una dosis subcutánea de 25 mg se observa una semi-vida de eliminación de 102 ± 30 h. Las máximas concentraciones de 1.1 ± 0.6 mg/ml se observaron a las 69 ± 34 horas. La dosis recomendada es de 50 mg a la semana administrados en dos inyecciones subcutáneas en lugares separados. Las dos inyecciones pueden ser realizadas el

mismo día o con una separación de 3-4 días, de igual forma pueden mantenerse tratamientos concomitantes con Metotrexato, corticosteroides, aspirina, AINEs o analgésicos

Entre las reacciones adversas más comunes están las reacciones en el lugar de la inyección (leves o moderadas) como eritema, hormigueo, inflamación, principalmente en el primer mes; entre las infecciones más frecuentes son las respiratorias entre 12 y 20%, además de pielonefritis, bronquitis, abscesos abdominales, celulitis. (24-29)

Certolizumab (Cimzia®)

Palmou (2015), en su tesis, lo define como un anticuerpo monoclonal IgG pegilado carente del fragmento cristalizante (región Fc). Certolizumab neutraliza de forma selectiva el TNF- α humano soluble y unido a membrana de forma dosis dependiente pero no a TNF- β . Al carecer de la región Fc no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo *in vitro*.

Tampoco induce apoptosis *in vitro* en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre humana periférica, ni degranulación de neutrófilos. Al tratarse de una estructura pegilada le confiere una mejor distribución en tejidos blandos penetrando más en el tejido inflamado que otros anti TNF- α . Está indicado en artritis reumatoide, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica y artritis psoriásica. (p.19)

Golimumab (Simponi®)

Palmou lo identifica como un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembrana. No hay evidencia de la unión de Golimumab a otros ligandos de la superfamilia TNF, en particular TNF- β . Golimumab no lisa monocitos humanos que expresan mem-TNF en

presencia de complemento en células efectoras. Está indicado en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Estudios demuestran que presenta una actividad y afinidad para neutralizar el TNF- α humano soluble superior a Infliximab y Adalimumab. (p. 19)

Debido a que el TNF- α es un mediador de la inflamación y de la respuesta inmune celular, existe la posibilidad de que afecte las defensas del paciente, por esta razón entre las reacciones adversas más notificadas según Palmou, están las infecciones (nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, hemorragia, dolor, hinchazón).

Su uso está contraindicado en pacientes con Tuberculosis activa u otras infecciones graves (sepsis, infecciones oportunistas). Se ha descrito con desenlace fatal reactivación de Hepatitis B en portadores crónicos del virus. Por otro lado, debido a los efectos a nivel cardíaco, los anti TNF- α no son aconsejados en pacientes con una insuficiencia cardíaca moderada a grave (NHA clases III/IV).

De igual forma, a las mujeres en edad fértil se les recomienda el uso de anticonceptivos para prevenir embarazos y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con estos fármacos. (p.21)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo permitirá al lector identificar el tipo de investigación en el presente estudio, sus características, qué categorías fueron tomadas en cuenta para valorar el tema, cómo fue el proceso de recopilación de datos, el enfoque al que va dirigido, así como su diseño.

Enfoque

La temática de este estudio se guía en un enfoque cualitativo, según lo descrito por Hernández, Fernández y Baptista (2014), basado en temas significativos de investigación.

Aunque la claridad en las preguntas e hipótesis se den antes de la recolección y el análisis de datos, estos estudios cualitativos pueden desarrollar cuestionamientos durante todo el trascurso de la recolección y análisis de la información obtenida, es decir, las preguntas pueden surgir inclusive posterior a la valoración de lo obtenido en los resultados. (p.7)

Por otro lado, en este enfoque Hernández et al. (2014) mencionan que: “el investigador o la investigadora plantea un problema, pero no sigue un proceso definido claramente, sus planteamientos iniciales no son tan específicos como el enfoque cuantitativo.” (p.7)

Esto porque, a medida que avanza la investigación, se puede encontrar información o datos que podrían cambiar el rumbo del estudio definido.

En este caso, nuestra pregunta de investigación está basada en cuál es la prevalencia de infecciones tuberculosas por el uso de anti TNF-alfa, sin embargo, la información que obtengamos de los diversos estudios o artículos durante toda la investigación podrían desviar la pregunta, al ir profundizando en el tema. Sin embargo, estos cuestionamientos podrían surgir en cualquier momento, no sólo al plantear el problema.

Diseño

El diseño como definición es abordado por Hernández et al (2014), dentro del enfoque cualitativo: “como el abordaje general que habremos de utilizar en el proceso de investigación” (p.470). Tomando en cuenta esta definición, podemos verlo como el medio o la forma por el cual desarrollaremos el trabajo.

Para ser más exactos, nos fundamentamos en un diseño fenomenológico, el cual, según Hernández et al. (2014), en vez de generar perspectivas de participantes y un modelo de ellas, comprende, explora o describe lo que los individuos tienen en común de acuerdo con las experiencias con algún fenómeno en particular. (p.493)

Podríamos verlo como plasmar o describir lo que investigadores han hecho de un tema en específico y llegar a una conclusión en concreto de lo estudiado o investigado, como, en este caso, una revisión bibliográfica.

Para esta investigación, se pretende recopilar información de estudios que relacionen prevalencia de tuberculosis por anti TNF-alfa, analizarlos y, al final, en conjunto llegar a una conclusión en general de los diversos estudios sobre la prevalencia de esta infección en los pacientes con la terapia biológica.

Fuentes de información

Dentro de las fuentes de información, para este estudio la información fue obtenida de fuentes como la Biblioteca Nacional de Salud (BINASS), bases de datos científicos, como PubMed y Trip Data Base, así como otros buscadores de artículos científicos como Google Académico, de acuerdo con los temas objetos de estudio, con un plazo no mayor a cinco años.

Se tomaron en cuenta 22 estudios, de ellos tres hablan del tema a nivel nacional.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión van a permitir identificar estudios que, según la revisión de los datos, vayan acordes con la investigación o aquellos que tengan teoría de interés, pero que no reflejen tanta importancia como para ser incluidos.

Inclusión

Estarán incluidos para este estudio aquellos artículos o tesis que mencionen o detallen información de medicamentos biológicos anti TNF- α y el riesgo de su uso; que relacionen TNF- α y tuberculosis y aborden técnicas de cribado, prevalencia de tuberculosis; los que hablen del tema en diferentes regiones, así como enfermedades autoinmunes inflamatorias, con un plazo no mayor a cinco años, es decir, del 2013 en adelante.

Teniendo en cuenta estos parámetros de inclusión, se usaron cinco artículos en español y siete en inglés, de los cuales cinco son europeos, cuatro asiáticos, dos de América y uno de África. De estos artículos utilizados para los resultados, cinco son en español y siete en inglés; sin embargo, para el desarrollo de esta investigación se utilizaron más artículos de acuerdo con los temas de inclusión.

Exclusión

Dentro de la información excluida o sin interés están los artículos que no hagan correlación alguna entre el uso de los anti TNF-alfa y uno de sus efectos secundarios, como es la susceptibilidad a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, además de aquellos que hablen de enfermedades autoinmunes solamente.

También se excluyen dos artículos del acta médica costarricense, por no encontrarse dentro del rango de años establecidos, sin embargo, fueron tomados en cuenta como antecedentes nacionales.

Categorías de análisis

Las siguientes son las categorías de análisis:

Tabla 9. *Categorías de análisis*

Categorías de análisis	Definición conceptual
Tuberculosis	Alpízar (2012) la define como infección granulomatosa crónica producida por un bacilo ácido resistente denominado <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (p.5). Es la enfermedad causada por el uso de los anti TNF-alfa.
Enfermedad inflamatoria autoinmune	Según Fragoso et al. (2014), son: “un grupo heterogéneo de patologías donde se da la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios de nuestro cuerpo, afectando desde los tejidos hasta los sistemas” (p. 335). Son las patologías responsables del uso de los anti TNF- α .
Fármacos anti TNF- α	Aguillón et al. (2003) indican que el TNF es una citocina que, además de ser central en la inmunidad innata y adquirida, es mediadora de procesos inflamatorios y autoinmunes. Un número importante de estudios ha demostrado que la administración de anticuerpos anti TNF-alfa puede inducir una mejoría significativa en pacientes con enfermedades mediadas inmunológicamente.

	(p.1449)
Técnica de cribado tuberculoso	Bernal et al (2016) comenta que para el año 2002 la FDA recomienda el cribado de Tuberculosis y quimioprofilaxis en caso de infección tuberculosa latente previo al inicio de fármacos anti TNF- α , con estas medidas se logra reducir de forma dramática la aparición de TB en pacientes con anti TNF- α (p.82)

Fuente: Elaboración propia. (2018).

Procedimiento de recolección y análisis de datos

El procedimiento de recolección y análisis de los datos se identificará por medio de tres fases que involucran los pasos desde cómo se recolectó la información hasta la presentación del informe final.

Fase 1

Durante la fase 1 se realizó el planteamiento del tema de investigación, debido al poco conocimiento actual de una reciente terapia medicamentosa, los anti TNF-alfa y sus posibles consecuencias, una de ellas la infección por tuberculosis.

Durante esta etapa y debido a esta inquietud, se hizo la búsqueda y recolección de los datos mediante buscadores de información científica como PubMed, Trip Data Base, bases de datos como Google Académico y bibliotecas como BINASS y universidades nacionales.

Fase 2

Durante esta etapa, se valoró la información obtenida, referente a los temas que involucran el estudio, posteriormente se establecieron los criterios de exclusión e inclusión sobre

la temática seleccionada, por categorías para que esos datos estuvieran dentro del planteamiento del problema y el objetivo general.

Fase 3

En esta fase analizamos tanto los objetivos específicos como el general, realizamos la triangulación de datos, la investigación (objetivos, pregunta), teoría y se observaron los resultados; seguidamente, se presentan las tablas, se hace una valoración general de la investigación, planteando conclusiones y, finalmente, se presenta el reporte final.

Cronograma

Figura 4. *Cronograma.*

MES	Año 2017																Año 2018															
	III Cuatrimestre 2017																I Cuatrimestre 2018															
	Setiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero				Marzo				Abril			
SEMANAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN	CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN																															
Planteamiento del problema							X																									
Objetivos							X																									
Justificación							X																									
Antecedentes							X																									
Proyecciones							X																									
CAPITULO II. MARCO DE REFERENCIA									X	X	X																					
CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO	CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO																															
Enfoque											X																					
Diseño											X																					
Fuentes de información							X	X	X	X	X	X																				
Criterios inclusión y exclusión											X																					
Procedimiento de recolección y análisis							X	X	X	X																						
CAPITULO IV. ANALISIS DE RESULTADOS																	X	X	X	X												
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES																					X	X										
PRESENTACION DE TESIS																											X	X				

Fuente: Elaboración propia. (2018).

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

A continuación se presentarán los resultados del estudio basados en una revisión bibliográfica y tomando en cuenta los objetivos específicos que dan forma al objetivo general, como fueron planteados en el Capítulo I.

Los resultados se mostrarán en el mismo orden de los objetivos específicos planteados.

Con base en las técnicas o estrategias usadas en el cribado para disminuir la infección por tuberculosis activa en los pacientes candidatos a usar terapia anti TNF- α , los resultados son los siguientes.

Bernal et al. (2016) indican que la Food and Drug Administration recomienda el cribado de tuberculosis (TB) y quimioprofilaxis en caso de infección tuberculosa latente, previo al inicio de fármacos anti TNF- α ; de igual forma, señalan las situaciones en las que se debe realizar la profilaxis que son: contacto reciente con TB documentada, antecedentes de TB sin tratamiento correcto y el test de Mantoux positivo o en su efecto secuelas radiográficas de TB.

También, describen que, con esta medida, se ha reducido de forma dramática la aparición de TB en los pacientes con anti TNF- α , pero que aún se siguen detectando casos, a pesar del cribado inicial negativo, lo cual puede deberse a una reactivación de TB latente con cribado negativo o a una primoinfección tuberculosa, ya que cabe esperar que la reactivación ocurra en un espacio corto de tiempo tras iniciarse la inmunosupresión.

Su estudio se basó en una revisión retrospectiva de pacientes con terapias biológicas de la Sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante (España), de 1999 al 2012 con un total de 771 pacientes, con los siguientes criterios de inclusión: tratamiento actual o previo con anti TNF- α , estudio de cribado de TB negativo previo al tratamiento anti TNF- α , TB activa diagnosticada durante el tratamiento anti TNF- α y sospecha de primoinfección tuberculosa.

El protocolo de cribado de TB incluía el *test* de Mantoux (\pm booster), radiografía de tórax, y baciloscopía de esputo y orina. De estos 771 pacientes, siete presentaron tuberculosis activa. En

uno no se realizó cribado de TB previo al inicio del fármaco por ser anterior a las recomendaciones, en dos el resultado de Mantoux fue positivo, recibiendo uno de ellos quimioprofilaxis completa (pauta corta de tres meses con Rifampicina e Isoniacida) y el otro incompleta. En los cuatro pacientes restantes, el cribado (incluido Mantoux, booster y radiografía de tórax) fue negativo.

Dos de ellos desarrollaron TB antes de cumplirse el primer año de tratamiento anti TNF- α , considerándose como reactivación de TB latente y los dos restantes (0.2%) cumplieron con todos los criterios de inclusión, considerándolos como primoinfección tuberculosa (p. 82).

Riestra et al. (2015), basados en las recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) para el cribado de infección tuberculosa latente (ITL) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), recomiendan realizar cribado de ITL en todos los pacientes con EII candidatos a tratamiento con agentes anti TNF- α , con el fin de realizar tratamiento preventivo y evitar los casos de TB en esta población de riesgo.

El cribado de ITL debe incluir historia clínica dirigida a investigar factores de riesgo de ITL (historia previa de TB, contacto con TB activa, pruebas para ITL previas, estancias en países de riesgo, entre otros). Radiografía de tórax en búsqueda de lesiones antiguas sugestivas de TB.

En pacientes que no estén recibiendo corticoides ni inmunomoduladores, estará indicada la PT, la cual identifica más con criterios de ITL en comparación con los IGRA. En pacientes en estado de anergia (tratamiento inmunosupresor y malnutrición), se realizará cribado doble para ITL con PT e IGRA, realizados preferiblemente el mismo día, o el IGRA no mayor a tres días después de la PT.

Si no se dispone de IGRA, la PT debe ser de dos pasos (realizar booster si la primera PT es negativa). Sólo si el paciente tiene enfermedad grave y precisa recibir el anti TNF- α con urgencia, puede iniciarse el anti TNF antes de realizar el *booster*.

Si se dispone de IGRA, parece preferible utilizarlos como prueba complementaria a la PT en lugar de realizar un *booster*, sin embargo, se puede considerar añadirlo, a pesar de una PT e IGRA negativos en pacientes con alto riesgo de anergia.

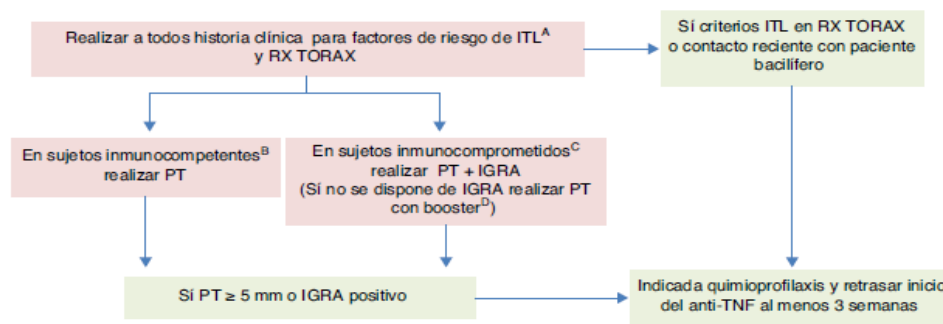
Está indicado el tratamiento de la ITL, antes de recibir un fármaco anti TNF si se objetiva una PT positiva (induración ≥ 5 mm) o un IGRA positivo, si hay lesiones sugestivas de una TB pasada no tratada en la radiografía de tórax o, en el caso de pacientes con PT o IGRA negativo, si existe constancia epidemiológica de una TB anterior no correctamente tratada o de un contacto reciente con un paciente bacilífero. En la estrategia de cribado doble los pacientes con cualquiera de los dos test positivos deben recibir tratamiento para ITL.

El régimen recomendado para el tratamiento de la ITL consiste en Isoniazida durante nueve meses, a una dosis de 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), retrasando el inicio del anti TNF al menos tres semanas.

Según Riestra et al., con los datos disponibles, no hay evidencia suficiente para recomendar de manera rutinaria la realización de pruebas repetidas anuales (o con otra periodicidad) para detectar ITL en pacientes bajo tratamiento con anti TNF- α . En el momento actual, sólo estaría indicado el cribado de infección TB en estos pacientes si ha habido contacto con pacientes con TB o tras un viaje a áreas endémicas de TB.

Por otro lado, el cumplimiento de estas recomendaciones no elimina totalmente el riesgo de desarrollar una TB activa, por lo que se precisa mantener un alto grado de sospecha clínica. Si se diagnostica una TB activa, debe suspenderse el tratamiento anti TNF- α y realizar el tratamiento de la TB; el anti TNF puede reiniciarse tras dos meses de tratamiento tuberculostático. (pp.115-116)

Figura 5. Cribado de infección tuberculosa latente en pacientes con EII candidatos a terapia anti TNF- α



Fuente: Riestra et al. (2015), p. 115.

Forero et al. (2016), en su estudio con un nivel de evidencia 2B y con un grado de recomendación B, comentan que a todo paciente a quien se le prescriba terapia biológica inmunosupresora debe realizársele un cribado para tuberculosis latente con una prueba de tuberculina o interferon- γ release assays (IGRA) y una radiografía de tórax. La prueba de tuberculina (unipunción 5) o IGRA (QuantiFERON-TB Gold In Tube o TB Spot) tienen igual sensibilidad para el cribado. Se considera prueba positiva la induración ≥ 5 mm.

La prueba de tuberculina negativa (TST) (< 5 mm) se debe repetir entre una y tres semanas, cuando el paciente tenga factores de riesgo para tuberculosis activa, como confinamiento en condiciones de hacinamiento, contacto con pacientes con tuberculosis activa o trabajadores de salud.

Todo paciente al inicio de una terapia biológica debe tener una placa de tórax. Si el resultado de la TST es positivo, la placa se debe evaluar con el neumólogo en la búsqueda de tuberculosis activa.

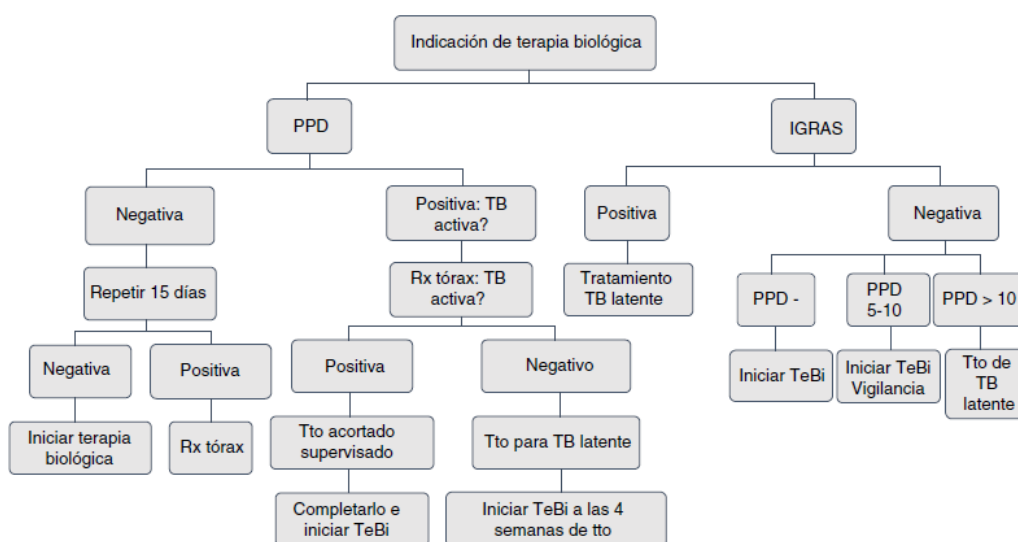
Se deben realizar baciloscopias de esputo para establecer la presencia de bacilos ácido-alcohol resistente en pacientes con síntomas respiratorios activos. En pacientes con tuberculina positiva, con sospecha de falso positivo por las condiciones del paciente, el sitio de la aplicación o la calidad de la lectura, se indica el uso de los IGRA.

Si la historia de vacunación para BCG del paciente es menor de tres años, utilizar IGRA. En aquellos con antecedentes de lesión hepática de origen tóxico o infeccioso, consumo de múltiples fármacos y alto riesgo de complicaciones, con el uso de Isoniazida se recomiendan los IGRA por tener mayor especificidad. En pacientes con dificultades para hacerse la prueba de tuberculina por razones geográficas y de desplazamiento se pueden utilizar los IGRA, dado que tienen igual sensibilidad.

Se recomienda usar la calculadora The Online TST/IGRA (<http://tstin3d.com/en/calc.html>) para establecer el riesgo; si este supera el 0,02% anual, se debe considerar tratamiento de tuberculosis latente.

En caso de no disponer ni de tuberculina ni de los IGRA, se debe descartar tuberculosis activa con placa de tórax y si hay síntomas, con baciloscopía. Debe hacerse un seguimiento clínico y de educación al paciente, la familia y los cuidadores sobre signos y síntomas que indiquen la posibilidad de una tuberculosis activa. (pp.51-54)

Figura 6. Guía de cribado de tuberculosis previo a la terapia biológica



Fuente: Forero et al (2016), p. 53.

Viladrich et al. (2016) indican que el manejo actual de los pacientes con enfermedades autoinmunes candidatos a tratamiento con fármacos anti TNF- α incluye la realización de anamnesis dirigida a dilucidar los antecedentes de TB o infección latente, tratada o no con anterioridad, buscar la evidencia de TB previa en la radiografía de tórax y realizar la PT.

En cuanto a la PT como autores anteriores, Viladrich et al. midieron la respuesta de hipersensibilidad retardada tras la inoculación intradérmica del derivado proteico purificado (PPD) con más de 200 proteínas de *M. tuberculosis*, dado que los antígenos contenidos en el PPD se encuentran también en otras micobacterias, la vacunación con la BCG puede ser causa de

falsos positivos en la PT y que también puede verse afectada por el uso de inmunosupresores observándose un número elevado de los falsos positivos.

Por lo tanto, algunos estudios en pacientes con AR han demostrado que la tasa de los falsos negativos de PT puede llegar hasta el 40%, debido a esto se aconseja repetir la PT para aumentar su sensibilidad, debido al “efecto *booster*” (efecto empuje) sobre los falsos negativos

Viladrich et al. comentan también que la secuenciación del genoma de *M. tuberculosis* permitió identificar mejor los genes involucrados en la patogenia y conocer regiones de diferencia genética, en donde la región RD1 se codifican proteínas propias de *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10) que se comportan como antígenos específicos.

En las personas infectadas por *M. tuberculosis*, estas inducen una respuesta inmunitaria tipo Th-1 con producción de interferón gamma (IFN- γ).

Las técnicas IGRA se fundamentan en la detección, en la sangre periférica de individuos infectados, del IFN- γ liberado por las células T sensibilizadas en respuesta a la estimulación in vitro con antígenos específicos de *M. tuberculosis*, por lo tanto, el quantiFERON-TB-Gold nombrado por otros autores determina la producción total de IFN- γ en los individuos infectados por tuberculosis por medio de la técnica ELISA, el valor igual o superior a 0,35 UI/ml se considera positivo

Del T-SPOT.TB, los mismos autores explican que es un procedimiento más laborioso que requiere la separación previa de los monocitos antes de incubarlos con los antígenos ESAT-6 y CFP-10, utilizando la técnica de Elispot, en la que cada punto visible (o *spot*) representa una célula T secretora de IFN- γ , considerándolo positivo a partir de seis *spots*.

Ambas técnicas incorporan controles positivos y negativos capaces de detectar falsos resultados debido a anergia o problemas inmunológicos; la mayoría de las guías indican que ante un resultado indeterminado se aconseja repetir la técnica.

Entre sus ventajas los autores puntualizan que evitan la subjetividad de la interpretación de los resultados, se puede repetir la determinación si es necesario, no es necesaria la vista de lectura a las 48 o 72 horas para obtener los resultados, permiten la detección en pacientes

anérgicos y respeta la privacidad de los pacientes. Entre su principal inconveniente está el coste económico que es superior a la PT.

Estás técnicas (IGRA), según Viladrich et al., se utilizan como pruebas rutinarias para el diagnóstico de la ITL en Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia y algunos países de Europa Occidental (Reino Unido, Italia, Alemania, Suiza); otros países la utilizan en lugar de la PT y otros la combinan con esta.

En España se recomienda complementar la PT con una técnica IGRA en los pacientes candidatos a recibir tratamiento, si han estado vacunados con BCG (para descartar un falso positivo de la tuberculina) y en aquellas con prueba cutánea negativa y sospecha de inmunosupresión (para descartar un falso negativo a la tuberculina)

De igual forma, indican que, debido a la vulnerabilidad de estos pacientes frente a la TB, cuando se hallan en tratamiento anti TNF-, parece prudente hacer las dos pruebas en paralelo (IGRA y PT) para maximizar la sensibilidad diagnóstica del cribado, al menos hasta que se haya consolidado la evidencia de la utilidad de las técnicas IGRA en esta población. (pp.38-40)

Kim et al. (2015), por su parte, describen que de acuerdo con las guías coreanas de Tuberculosis publicadas en el 2011, la radiografía de tórax, la prueba cutánea de tuberculina (TST) y el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) se deben realizar para la detección de la infección de tuberculosis latente (LTI) antes del inicio de la terapia anti TNF- α ; anomalías encontradas en la radiografía de tórax incluyendo densidad apical, cicatrización pleural y granulomas calcificados.

La TST fue desarrollada según el método de Mendel-Mantoux usando los derivados proteínicos purificados (PPD). La induración dérmica con un diámetro ≥ 10 mm de 48 a 72 horas posterior a la inoculación de la PPD en el antebrazo es considerada positiva. Dos métodos disponibles en Korea que se han mencionado, como el QuantiFERON-TB Gold In-Tube y el T-SPOT están disponibles en Corea. (p. 3310)

Tabla 10. *Técnicas que pueden disminuir una tuberculosis activa*

Autor	Técnicas que pueden disminuir la TB
Bernal et al. (2016)	<i>Test</i> Mantoux <i>Booster</i> Radiografía de tórax Baciloscopía de esputo-orina
Riestra et al. (2015)	Historia clínica (factores riesgo de ITL) Prueba de tuberculina Pacientes con anergia (Prueba tuberculina e IGRA)
Forero et al. (2016)	Prueba de tuberculina IGRA Radiografía de tórax
Viladrich et al. (2016)	Anamnesis (antecedentes de TB) Prueba de tuberculina IGRA En tratamiento anti TNF- α (IGRA y Prueba tuberculina)
Kim et al. (2015)	Radiografía de tórax Prueba de tuberculina IGRA

Fuente: Elaboración propia. (2018).

Basados en las técnicas o estrategias de cribado de tuberculosis que pueden disminuir una activa, los resultados indican que tanto la anamnesis, como la prueba de tuberculina, las técnicas IGRA y la radiografía de tórax son fundamentales en el cribado de infección de tuberculosis latente, previo al tratamiento anti TNF- α y de esta forma disminuir una posible activa.

Así, por ejemplo, la prueba de tuberculina no debería usarse como única técnica de cribado en infección de tuberculosis latente, ya que Viladrich et al. (2016) indican que presenta falsos negativos en un 40%, además de tener cuidado con la prueba en los pacientes anteriormente vacunados por BCG, ya que los antígenos presentes en la vacuna también podrían resultar en falsos negativos; de ahí la importancia del “*booster*”, una semana después de la primera inoculación de la PPD.

En cuanto a las técnicas IGRA, tanto el QuantiFERON-TB Gold In Tube como el TB-Spot son recomendados en los pacientes con anergia, también indicado por Viladrich et al. (2016); de igual forma, en caso de duda pueden repetirse, sin embargo, es importante tomar en cuenta la disposición de esta técnica en países en vías de desarrollo que no tengan acceso a esta tecnología.

La radiografía de tórax es indispensable, tomando en cuenta aquellos pacientes que pudieran tener una historia de tuberculosis, ya que demuestra contagios anteriores y puede detectar una posible infección latente; no obstante, no debería usarse como única técnica de diagnóstico para infección de Tuberculosis latente.

Con base en las zonas, regiones o países donde la infección por tuberculosis es desarrollada por el tratamiento anti TNF- α , los resultados son los siguientes.

Kim et al. (2015), en su estudio realizado en Corea con 376 pacientes (edad promedio de 32.5 ± 13.0) con enfermedad inflamatoria intestinal fueron tratados con agentes anti TNF, de los cuales 277 padecían de enfermedad de Crohn y 99 de colitis ulcerativa, previo al tratamiento anti TNF, se hizo el cribado de tuberculosis latente, lo que incluyó la prueba del ensayo de liberación de interferón gamma o la prueba de tuberculina, en el 82.2 % de los pacientes. Treinta de ellos (8%) tuvieron infección de tuberculosis latente (LTI).

De tuberculosis activa resultaron 16 casos por cada 801 personas al año posterior al período de exposición al anti TNF- α , que representaba 1997,4 casos por cada 100.000 habitantes al año. Estos pacientes presentaron fiebre en el 43.8 de los casos, seguida de tos, disnea, distensión abdominal, fatiga y dolor de pecho. (p. 3308 y 3311)

Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014), en Colombia, en un estudio observacional, descriptivo, de corte histórico y tomando como población a pacientes que venían en manejo con agentes biológicos y que asistían a seguimiento periódico en la unidad de reumatología del Hospital Universitario San Ignacio, descartaron TB activa o latente previa, al

realizar la PPD al inicio y la prueba *booster*, a los 7-10 días, entre aquellos con el reporte negativo, de igual forma se les realizó la radiografía de tórax.

Por otra parte, a todos los casos se les registró información de las pruebas de tuberculina tomadas seis meses después del inicio de la terapia biológica, haciendo las lecturas de 24 a 48 horas después, definieron viraje de PPD aquellos que presentaban en las PPD de control un cambio mayor a 5 mm respecto a la inicial. Esta recolección de datos se hizo de junio 2012 a junio del 2013, usando el programa estadístico STATA 10.

Para el estudio, obtuvieron información de 97 pacientes tratados con terapia biológica en la unidad de reumatología, de los cuales 19 presentaron TB latente, documentada antes del inicio de la terapia; 78 cumplieron el criterio de inclusión; sin embargo, 31 presentaron datos incompletos, ya que no tenían disponible la prueba de tuberculina, de ellos, cuatro aceptaron la realización de la prueba domiciliaria. Los 27 pacientes restantes fueron excluidos del análisis.

De los 51 pacientes incluidos en el análisis con una edad promedio de 51.6 ± 13.15 , la mayoría tuvo indicación de terapia biológica por artritis reumatoide (91%). Finalmente, 12 pacientes (23.5%) de los 51 incluidos en el análisis presentaron conversión de tuberculosis latente.

Así mismo, esos datos sugieren que la probabilidad de viraje de la prueba de tuberculina para pacientes que reciben terapia biológica es muy superior a la esperada en la población en general, la cual ha sido reportada como menor al 0,1% anual en pacientes inmunosuprimidos.

Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014) mencionan investigaciones sobre esta prevalencia, por ejemplo, el estudio español BIOBADASER, el cual mostró un riesgo del 20-40% de contraer infecciones con el uso de los anti TNF- α (RR ajustado 1,57; IC 95%, 0,92-2,67).

En el 2000, se detectó en los pacientes españoles tratados con anti TNF- α una alta incidencia de TB activa en comparación con lo esperado en la población en general (RR de entre 11 y 20 con relación a la artritis reumatoide no expuesta).

Incluyen también un estudio en Canadá del 2006, en una cohorte retrospectiva de 112.300 pacientes con artritis reumatoide, observándose una incidencia de TB de 2,2 por 1000 pacientes al año (IC 95% 2,0-2,4), en comparación con 2,6 por 1000 pacientes al año (IC 95% 1,9-3,3) en quienes recibían terapia anti TNF- α .

Además, hubo un metaanálisis llevado a cabo con Cochrane acerca de los efectos adversos de los biológicos en los diferentes grupos, comparando más de 163 estudios con 50.010 pacientes, mostrando un aumento del riesgo de reactivación de TB (OR 4,66, IC 95% 1,18-18,60; NNTH: 681, IC 95% 143-14706) en comparación con el control. (pp. 117-120)

Yang et al. (2015), en su estudio en Seúl, Corea entre junio 2004 y octubre del 2013, de un total de 1521 pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune, incluyendo espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, seleccionaron por infección de tuberculosis latente antes de iniciar terapia anti TNF en el centro médico Asan en Seúl.

De estos 1082 pacientes, continúan recibiendo agentes anti TNF- α y 411 fueron diagnosticados con infección de tuberculosis latente antes de recibir la terapia anti TNF- α . Se interpretaron los resultados usando diferentes estrategias, entre el 2004 y el 2008, tuberculosis latente fue positiva con una induración en la prueba de tuberculina ≥ 10 mm, o menor a 10 mm pero ≥ 5 mm y se consideró positivo con el ensayo T-SPOT (con un valor ≥ 6 spot).

Entre el 2008 y el 2011, pacientes con la prueba de tuberculina positiva o positiva por el ensayo T-SPOT (con un valor ≥ 9 spots) fueron diagnosticados con la tuberculosis latente. Después del 2011, se usó la prueba de QFT-GIT en lugar del ensayo T-SPOT.

Posterior a excluir los pacientes con tuberculosis activa, se prescribieron los regímenes para tratar la latente, usando uno de tres esquemas: nueve meses de Isoniazida diaria, cuatro meses de Rifampicina diaria o tres meses de Isoniazida diaria más Rifampicina diaria.

La edad promedio de los pacientes fue de 44.5 años con predominio de varones (261 de 411), las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune fueron espondilitis

anquilosante (49,4%), artritis reumatoide (33.3%), enfermedad de Crohn (10,5%), colitis ulcerativa (3,4%) y otras (3.4%).

De estos 411 pacientes, 61 (14,8%) iniciaron con los agentes anti TNF- α dentro de las tres semanas de tratamiento de la tuberculosis latente, 22 (36.1%) de los 61 recibieron los agentes anti TNF- α el mismo día que iniciaron el tratamiento de tuberculosis latente.

Los restantes 350 pacientes (85.2%) iniciaron los agentes anti TNF- α tres semanas después de iniciado el tratamiento de tuberculosis latente. La decisión de iniciar la terapia biológica dentro de las tres semanas de iniciada la quimioprofilaxis antituberculosa o después de las tres semanas fue de los médicos.

De los 411 pacientes, seis (1.5%) desarrollaron tuberculosis activa después de un promedio de 33.5 meses de iniciada la terapia anti TNF- α . Los seis con tuberculosis activa recibieron los agentes biológicos tres semanas después de haber iniciado el tratamiento de tuberculosis latente.

Por otro lado, ningún paciente que inició la terapia biológica dentro de las tres semanas de iniciado el tratamiento de la tuberculosis latente desarrolló la activa. (pp. 293-296)

Park et al. (2018), en el consenso de infección tuberculosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de la Organización Asiática en Enfermedad de Crohn y Colitis, con la ayuda de la Asociación de Gastroenterología Asia Pacífico, indican que, a pesar de que las terapias anti TNF- α han revolucionado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas inmuno mediadas, incluyendo la inflamatoria intestinal, estos agentes han sido asociados de dos a ocho veces mayor el riesgo de infección por tuberculosis activa comparado con la población en general.

En una revisión sistemática de 40 ensayos controlados aleatorios con un total de 14.683 pacientes, la incidencia de tuberculosis fue de 0,26% (26/10010) en el grupo anti TNF- α y 0% (0/4673) en el grupo de control, recibiendo placebo o placebo más inmunosupresores, correspondiente a una razón de posibilidades OR de 24.8%, 95 IC 2.4-133; $p < 0.01$.

También el riesgo de desarrollar tuberculosis activa fue aún mayor con el uso de anti TNF- α combinado con otros inmunosupresores cuando se compara con el grupo control (OR: 54; 95% IC: 5.3-88) o en monoterapia con anti TNF- α (OR: 13.3; 95% IC: 3.7-100).

Según un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios para pacientes con anti TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal, el riesgo de infección de tuberculosis entre los asignados al grupo de la terapia anti TNF- α se incrementó en 2.52, frente a aquellos que recibieron placebo (95% IC: 0.62-10.21).

Asimismo, mostraron que el riesgo de desarrollar TB en pacientes que reciben terapia anti TNF- α puede variar dependiendo del tipo de enfermedad adyacente y el agente anti TNF- α usado. Entre 8421 que fueron prescritos con terapia anti TNF- α dentro de la base nacional coreana, la incidencia de TB (por 100000 habitantes al año) fue más alta para aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal (3710), seguidos de artritis reumatoide (1143), artritis psoriática (934) y espondilitis anquilosante (715).

La mayoría de los casos de TB activa ocurre dentro de los tres o cuatro meses de iniciada la terapia anti TNF- α , por lo que el cribado de infección por tuberculosis latente antes del inicio de la terapia biológica es fuertemente recomendado por muchas organizaciones científicas y autoridades de salud a nivel mundial.

Se ha sugerido también que el riesgo de desarrollar TB entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo la terapia anti TNF- α podría ser sustancialmente mayor en las áreas endémicas de TB, incluyendo muchos países asiáticos, que en Europa occidental o América del Norte.

Al comparar las bases de datos de pacientes de todo el país que reciben anti TNF- α para enfermedades inflamatorias intestinales y reumáticas, el número reportado de casos de TB por 100.000 habitantes al año fue de 144 en los Estados Unidos, 13 en el Reino Unido, 117 en Francia, 230 en España y 690 en Turquía.

En la base nacional de Corea del Sur, que incluía 8421 pacientes tratados con un agente anti TNF- α , la incidencia de tuberculosis fue de 1017 pacientes por 100000 habitantes al año (párrafos del 8-13).

Byun et al (2014) en un estudio de cohorte, multicentro, retrospectivo y longitudinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con inhibidores del TNF- α en ocho hospitales académicos de Corea, en un período comprendido entre enero del 2001 y diciembre del 2013, un total de 892 pacientes fueron tratados con inhibidores del TNF- α durante este período, posterior a la exclusión de 19 sujetos por información incompleta o duplicada, un total de 873 tratados con anti TNF- α fueron incluidos en el estudio.

La proporción de pacientes masculinos fue de 66.3% (579/873), la principal edad fue de 33.0 años.

La enfermedad de Crohn fue la condición más prevalente (73.7% de los pacientes) y la duración media de los inhibidores del TNF- α fue de 23 meses. Identificaron en este estudio un total de 25 (2,9%, 25/873) con desarrollo de TB por el uso de anti TNF- α durante el período de estudio (1006.1 pacientes por año de seguimiento), así la incidencia de TB en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con anti TNF- α es estimada en 2484/100000 pacientes al año.

De estos 25 pacientes con tuberculosis, 21 presentaron infecciones pulmonares (84%) y sólo cuatro (16%), infecciones extrapulmonares (pp. 2-3).

Slouma, Mahmoud, Saidane, Bouden y Abdelmoula (2017), en un estudio retrospectivo en un período de ocho años en Túnez (2007-2014), incluyeron pacientes con reumatismo inflamatorio crónico recibiendo agentes biológicos por al menos seis meses, el cribado de infección de tuberculosis latente fue desarrollado de acuerdo con las guías nacionales de Túnez.

Para este estudio, incluyeron 113 pacientes, 35 varones y 78 mujeres (edad promedio de 47.67 ± 13.50), la artritis reumatoide fue la causa más común (70.8%) de enfermedad inflamatoria crónica.

El diagnóstico de infección por tuberculosis latente se documentó en 23 casos (20%), 12 pacientes con prueba de tuberculina negativa (TST) asociado con prueba positiva de QuantiFERON-TB Gold (QFT-G), 10 presentaron TST mayor a 10 mm, uno presentó una TST entre 5 y 10 mm asociado con prueba positiva de QFT-G y otro tuvo un tratamiento histórico inadecuado de tuberculosis.

La terapia antituberculosa fue prescrita antes del inicio de la biológica, en los casos con infección de tuberculosis latente. Durante el período siguiente (3.91 años) no hubo casos reportados de reactivación de TB entre los pacientes diagnosticados con tuberculosis latente, sin embargo, dos casos de tuberculosis pulmonar activa fueron reportados con una TST y QFT-G negativos (p.2).

Jauregui et al. (2013), en un estudio de cohorte en Barcelona, España, de 1716 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el período 2000-2011, encontraron 868 con enfermedad de Crohn y 848 con colitis ulcerativa. De estos, 423 recibieron tratamiento anti TNF- α en el período mencionado.

El cribado de infección de tuberculosis latente fue positivo en 30/423 (6.96%). Este criterio de cribado fue positivo en 26 casos con TST, dos casos que sugirieron TB antigua por lesiones detectadas en los rayos x de tórax y otros dos casos con una historia reciente de contacto con pacientes bacilíferos.

Todos los pacientes con cribado positivo recibieron tratamiento profiláctico antes del inicio de la terapia anti TNF- α basada en Isoniazida por seis meses, en 11 casos, e Isoniazida más Rifampicina por tres o cuatro meses en 19 casos. Durante este período de estudio, siete pacientes desarrollaron TB mientras estuvieron bajo tratamiento anti TNF- α (p. 209).

Bernal et al. (2016), en una revisión retrospectiva del registro de pacientes con terapias biológicas de la sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante, España, que incluyó desde 1999 hasta el 2012 un total de 771 con tratamiento actual o previo con fármacos anti TNF- α , estudio de cribado de TB negativo previo al tratamiento anti TNF- α , TB activa diagnosticada durante el tratamiento anti TNF- α y sospecha de primoinfección tuberculosa,

consideraron primoinfección tuberculosa si el diagnóstico se produjo tras al menos 12 meses con el agente biológico.

De los 771 pacientes incluidos en el registro, siete presentaron TB; en uno no se hizo el cribado de TB previo al inicio del fármaco por ser anterior a las recomendaciones, en dos el resultado de Mantoux fue positivo, recibiendo uno de ellos quimioprofilaxis completa (pauta corta de tres meses con Rifampicina e Isoniazida) y el otro incompleta.

En los cuatro pacientes restantes, el cribado (incluido Mantoux, booster, y radiografía de Tórax) fue negativo. Dos de ellos desarrollaron TB antes de cumplirse el primer año de tratamiento anti TNF- α , por lo que fueron considerados como reactivación de TB latente con pruebas de cribado falsamente negativas.

Finalmente, dos pacientes (0,2%) cumplieron con todos los criterios de inclusión, considerándolos como primoinfección tuberculosa. (p. 82)

Cekic et al. (2015) hicieron un estudio en Turquía con 76 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 25 padecían colitis ulcerativa y 51, enfermedad de Crohn, basados en un promedio de edad de 42.0 ± 12.4 años.

El IGRA fue positivo en 34 pacientes (44.7%), negativo en 39 (51.3%) e indefinido en tres personas, para un 4%.

Por su parte, la prueba de tuberculina (TST) fue positiva en 30 (39.5%) y negativa en 46 pacientes (60.5%).

Basados en la radiografía de tórax, un total de cinco pacientes (6.6%) presentaron anormalidades. De los 76 incluidos en el estudio, sólo 45 sujetos (59.2%) recibieron profilaxis con Isoniazida, los restantes 31 no recibieron tratamiento antituberculoso.

Finalmente, tres pacientes fueron detectados con infección de tuberculosis activa. Paciente 1 y 2 tuvieron resultados negativos de IGRA y TST, la infección de TB activa se desarrolló de cuatro a cinco meses luego de iniciada la terapia anti TNF- α .

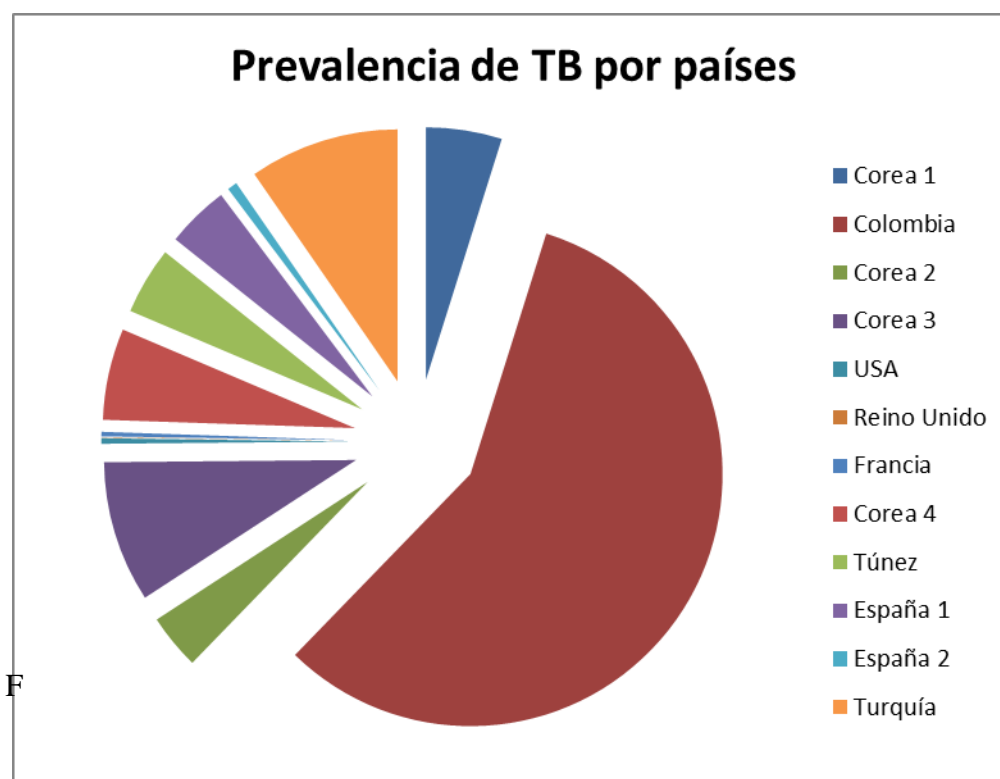
El paciente 3 tuvo historia de TB pulmonar aproximadamente 10 años antes y recibió tratamiento antituberculoso por nueve meses; en este, la prueba IGRA y TST fue positiva antes del inicio de la terapia biológica, su tuberculosis pulmonar activa fue detectada en el mes 20 de la terapia anti TNF- α (pp. 243-244).

Tabla 11. Prevalencia de tuberculosis por zonas o países.

Autor	Enfermedad	País	Nº pacientes incluidos	Edad promedio	Nº casos	Nº casos/100.000 habitantes	Porcentaje		
Kim et al. (2015)	EII	Corea	376	32.5 ± 13.0	16 pacientes	1997.4	1.99%	Jauregui et al. (2013) indican que la prevalencia de TB es de 178 casos por 100.000 habitantes (0.178%)	
Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014)	Pacientes de la unidad de Reumatología (AR en un 82%)	Colombia	51	51.6 ± 13.3	12 pacientes	23529.41	23.5%		
Yang et al. (2014)	EA, AR, EC, CU	Corea	411	44.5	6 pacientes	1459	1.45%		
Park et al. (2018)	EII	Asia	14683				0.26%		
	EII	Corea					3710		3.71%
	AR						1143		1.143%
	APs						934		0.934%
	EA						715		0.715%
EII y Enfermedades Reumáticas	EE.UU. Reino Unido	144	0,144%						
	Francia	13	0,013%						
Byun et al. (2014)	EII	Corea	873	33.0	25 pacientes	2484	2.4%		
Slouma et al.. (2017)	AR	Túnez	113	47.67 ± 13.50	2 pacientes	1769.91	1.7699%		
Jauregui et al. (2013)	EII	España	423		7 pacientes	1654.84	1.65%		
Bernal et al. (2016)	AR	España	771		2 pacientes	259.4	0,2594%		
Cekic et al. (2015)	EII	Turquía	76	42.0 ± 12.4	3 pacientes	3947.36	3.94%		

Fuente: Elaboración propia. (2018).

Figura 7. Prevalencia de TB por países



Fuente: Elaboración propia. (2018).

Basados en esta información, se puede interpretar una prevalencia bastante alta en Colombia, dada la información que mostraron Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014) en su estudio con 51 pacientes, dando positivo por tuberculosis activa en 12 de ellos, lo que representa un 23,5%. Se tomó esto como viraje de la prueba de tuberculina o conversión de tuberculosis latente, la mayoría de estos pacientes por artritis reumatoide.

Entre los inconvenientes de este estudio, según Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014), fue la utilización de la prueba de tuberculina como única técnica para detectar el viraje de tuberculosis latente, aparte de la radiografía de tórax, lo que podría haber dado falsos positivos, así como el hecho de que los pacientes con artritis reumatoide (91,67%), patología base de este estudio, podrían presentar estado de anergia asociado a la enfermedad.

Es importante mencionar también que el 96% de los pacientes que presentaron este viraje de tuberculosis latente vivían en estado de hacinamiento. (pp. 120-121)

Por lo tanto, los resultados muestran una Colombia con una alta prevalencia de tuberculosis por tratamiento anti TNF- α , sin embargo, se deben valorar las limitaciones de este estudio que pudieron haber dado resultados positivos, siendo estos falsos, tomando en cuenta también que a un alto número de pacientes no se les pudo realizar la prueba de control de tuberculina.

El segundo estudio que mostró mayor prevalencia de tuberculosis activa por la terapia biológica fue el de Cekic et al. (2015), con un porcentaje un poco alto de 3,94%, en 76 pacientes, desarrollando tres de ellos tuberculosis activa, teniendo enfermedad inflamatoria intestinal.

Los estudios en Corea presentan valores de porcentaje parecidos 1.99%, 1.45%, 3.71% y 2.4%, basados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Cabe destacar el porcentaje bajo de prevalencia en el Reino Unido (0.013%).

En cuanto a los demás estudios, es importante resaltar que los casos de tuberculosis activa se presentaron entre los dos meses el de menor duración (Byun et al., 2014) y 107 meses (Bernal et al., 2016) bajo el uso de los anti TNF- α .

Es importante destacar también que en los demás estudios el cribado fue realizado con al menos tres técnicas: radiografía de tórax, prueba de tuberculina y un tipo de IGRA, frente a la prueba de tuberculina y la radiografía de tórax en el estudio de Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014), lo que pudo disminuir en un alto porcentaje la prevalencia de tuberculosis activa en esos estudios.

Los estudios muestran que la mayoría de los pacientes que presentaron TB activa bajo la terapia biológica usaban tratamiento concomitante de inmunosupresores como esteroides o Azatiopina, lo que también pudo favorecer el desarrollo de tuberculosis en estos pacientes.

De bastante importancia y de cuidado es que los resultados muestran una prevalencia alta de tuberculosis por tratamiento anti TNF- α en la mayoría de los estudios de estos autores, ya que son mayores de lo que muestra la literatura de 0.178 % de tuberculosis a nivel mundial como

patología base, según Jauregui et al. (2013), a excepción de los resultados mostrados en EE.UU., Francia y el Reino Unido.

En cuanto a los fármacos o fármaco anti TNF- α que más se relacionan con el desarrollo de la infección por tuberculosis, tenemos lo siguiente.

Kim et al. (2015), en su estudio comentado, el cual incluyó a 376 pacientes usando anti TNF- α , indicó que Infliximab fue usado en 294 pacientes (78.2%) y Adalimumab en 82, para un porcentaje de 21.8%. De los 16 casos reportados por infección de tuberculosis activa, 15 pacientes usaron Infliximab y sólo a uno se le administró Adalimumab. (p. 3309)

Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014), en su estudio realizado en Colombia, de los 51 pacientes incluidos, los medicamentos más usados fueron Adalimumab, en 16 pacientes (31.4%) y Rituximab, también en 16 pacientes (31.4%).

De Etanercept, fueron cinco (9.8%); Infliximab, seis (11,7%); Abatacept, dos pacientes (3.92%) y Tocilizumab, seis (11.7%) Entre los 12 pacientes que presentaron conversión de tuberculina, la distribución de los agentes biológicos fue la siguiente: Rituximab en seis pacientes, Adalimumab en dos, Etanercept, Abatacept, Infliximab y Tocilizumab en uno. (p.119 y 120)

Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez también mencionan dentro de su investigación el estudio británico BSRBR, el cual reportó una incidencia de TB de 0.5, 1.5 y 0.9 por 1000 pacientes al año, respectivamente, para Etanercept, Infliximab y Adalimumab, entre dos a nueve veces, después del inicio de la terapia biológica. (p.117)

Yang et al. (2015) indican que, de los 411 pacientes incluidos en su investigación, los anti TNF- α prescritos fueron: Etanercept (162 pacientes, 39.4%), Infliximab (111 pacientes, 27.0%), Adalimumab (110 pacientes, 26.8%), Golimumab (1 paciente, 0.2%) y a 27 se les administró seguidamente ≥ 2 anti TNF- α . Sin embargo, de los seis pacientes que desarrollaron TB activa, a 4 se les administró Infliximab, a uno Etanercept y a otro Adalimumab. (p.295)

Park et al. (2018), en su estudio, indican que el riesgo de desarrollar tuberculosis puede variar dependiendo del agente específico anti TNF- α , con mayores riesgos reportados con el uso de los anticuerpos monoclonales Infliximab y Adalimumab en comparación con los reportados con el uso del antagonista del receptor del TNF soluble Etanercept (párrafo 10).

Byun et al. (2014), en el estudio, incluyeron a 873 pacientes con Infliximab como el anti TNF- α más empleado, en 692 pacientes (79.3%), Adalimumab en 114 (13.1%) y ambos agentes biológicos en 67 (7.7%), sin embargo, de los 25 pacientes que desarrollaron TB, Infliximab fue usado en los 25. (p. 3)

Slouma, Mahmoud, Saidane, Bouden y Abdelmoula (2017), en su estudio en Túnez, involucraron a 113 pacientes, de los cuales dos de ellos desarrollaron tuberculosis pulmonar activa, los anti TNF- α usados fueron Rituximab en el primer caso, el segundo fue tratado con Etanercept. (p. 8)

Jauregui et al. (2013), en la investigación hecha en España con 423 pacientes bajo el tratamiento anti TNF- α , informaron de que siete pacientes desarrollaron TB, en seis de ellos el agente biológico usado fue Infliximab y uno de ellos usó Adalimumab. (p. 210)

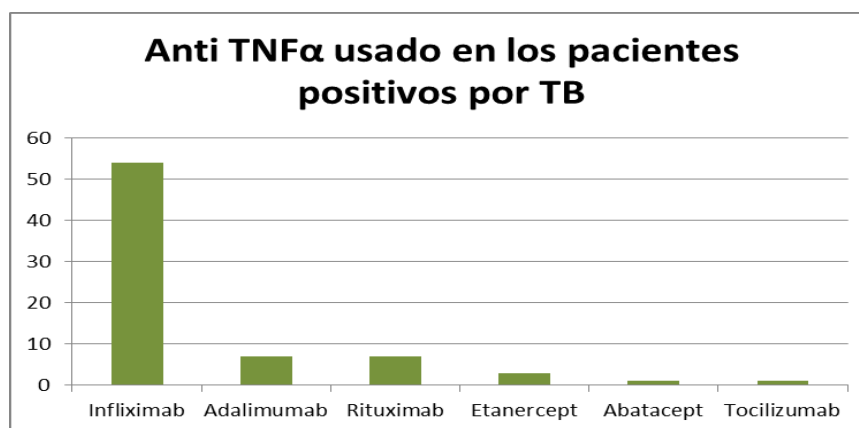
Bernal et al. (2016) elaboraron un estudio en España, basado en 771 pacientes tratados con anti TNF- α , en el cual dos resultaron con primoinfección tuberculosa; uno estuvo en terapia con Adalimumab y el otro caso se trató con Infliximab. (pp.82-83)

Cécic et al. (2015), en su investigación realizada en Turquía, indicaron que de los 76 pacientes incluidos en la investigación, a 32 se les administró Adalimumab (42.1%) y 44 fueron tratados con Infliximab (57.9%). De los 76 pacientes, sólo tres desarrollaron infección de tuberculosis activa, en dos de ellos se usó Infliximab y al otro se le administró Adalimumab. (pp. 243 y 244)

Tabla 12. *Fármacos anti TNF- α utilizados en los pacientes que desarrollaron TB activa*

Fármaco anti TNF- α usado	Número de pacientes
Infliximab	54
Adalimumab	7
Rituximab	7
Etanercept	3
Abatacept	1
Tocilizumab	1

Fuente: Elaboración propia. (2018).

Figura 8. *Fármacos anti TNF- α usados en los pacientes que desarrollaron TB activa*

Fuente: Elaboración propia. (2018).

En cuanto al fármaco o fármacos anti TNF- α que desarrollaron tuberculosis activa, los resultados muestran que definitivamente Infliximab, con un 73.79% (un total de 54 pacientes de los 73), es el fármaco de mayor riesgo asociado al desarrollo de TB activa entre los diferentes estudios; es el agente terapéutico que predispone a una infección tuberculosa en la mayoría de los casos; le siguen Rituximab y Adalimumab, con siete casos cada uno (representando un 9.58%) y Etanercept, con tres casos (4.10%).

Los que menor riesgo presentan, según los resultados, son Abatacept y Tocilizumab, un paciente cada uno representa el 1,37%.

Este mayor riesgo de Infliximab también lo documentaron estudios como el de Muñoz, Hurtado, Fernández, Hidalgo y Gutiérrez (2014), quienes mencionan el análisis británico BSRBR que reportó una incidencia de 0.5, 1.5 y 0.9 por 1000 pacientes al año, respectivamente, para Etanercept, Infliximab y Adalimumab. (p. 117)

Además, el estudio de Park et al. (2018) menciona que el riesgo de desarrollar TB va a depender del anti TNF específico utilizado, con mayores riesgos reportados para el anticuerpo monoclonal Infliximab en comparación con Etanercept (párrafo 9).

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El presente capítulo se enfocará en las conclusiones y sus respectivas recomendaciones, basadas en los resultados obtenidos de la investigación, de igual forma, se establecerán las conclusiones y recomendaciones en función de cada objetivo específico.

- Se identificaron cuatro técnicas o estrategias de cribado de tuberculosis latente previo al tratamiento anti TNF- α que pueden disminuir una tuberculosis activa, las cuales son: anamnesis dirigida a la historia de posibles contactos o historia previa de tuberculosis, la prueba de tuberculina, las técnicas IGRA (QuantiFERON- TB Gold In Tube o la TB-Spot) y la radiografía de tórax, sin embargo, estas técnicas no detectan en un 100% una tuberculosis latente previo a la terapia biológica. De ser posible, deben realizarse todas las técnicas y repetirlas 7-10 días después, así como hacerse de forma periódica en los pacientes que estén bajo fármacos anti TNF- α para evitar una infección tuberculosa activa.
- En cuanto a las zonas o países donde se desarrolla la tuberculosis activa por tratamiento anti TNF- α , se identificó a Colombia (23,5%) como el de mayor prevalencia por el tratamiento biológico en enfermedades inflamatorias autoinmunes; no obstante, este estudio mostró varios inconvenientes. Le sigue Turquía (3,94%); los de menor prevalencia fueron Reino Unido, Francia y EE.UU. (0.013%, 0.117% y 0.144%, respectivamente).

En general, se identificó una prevalencia alta de tuberculosis activa por tratamiento anti TNF- α en enfermedades inflamatorias autoinmunes en comparación con la población susceptible de infectarse sin patologías adyacentes

(2,75% vs 0,178%), y con un desarrollo de TB activa por el uso de anti TNF- α entre los 2 y 107 meses.

- Se identificó a Infliximab (73.79%) como el anti TNF- α de mayor riesgo de cara a los pacientes de desarrollar tuberculosis activa bajo su uso, en enfermedades inflamatorias autoinmunes y como los de menor riesgo, Abatacept y Tocilizumab (1.37% cada uno).

Recomendaciones

Para el farmacéutico de farmacia hospitalaria:

- Investigar para conocer más sobre los efectos adversos y los riesgos que tiene el uso de los anti TNF- α y hacerlos del conocimiento del paciente cuando se reciban recetas de estos fármacos, aún más si se les prescribe terapias inmunosupresoras.
- Dar charlas (como profesional experto en medicamentos) al personal de salud de los centros médicos sobre el riesgo que presentan estos medicamentos en los pacientes que los usan por largos períodos, no sólo por el riesgo de infección por tuberculosis sino también por la susceptibilidad de los pacientes a otras infecciones.
- Informar a los comités de infecciones intrahospitalarias sobre los riesgos de estos fármacos, así como realizar afiches y panfletos con información y riesgos de estos medicamentos y tenerlos accesibles en los centro de información de medicamentos (CIM) de los hospitales.

Para el farmacéutico en general:

- Contribuir con las boletas amarillas de farmacovigilancia para la notificación de estos efectos adversos y que se hagan llegar al Ministerio de Salud (MINSU), el cual los enviaría al Centro Mundial de Farmacovigilancia de la OMS (Suiza).

- Conocer e investigar más sobre los efectos adversos de los anti TNF- α .

Para los médicos de los diferentes niveles de atención:

- Indicar las técnicas de cribado de tuberculosis latente en todo paciente candidato a terapia biológica, si es posible que se realicen todas las técnicas disponibles en la institución de salud. Si no fuera posible, realizar nuevamente la prueba que se tenga a disposición para descartar tuberculosis latente, de igual forma, repetir la prueba o pruebas a disposición de forma periódica para los pacientes que estén bajo la terapia biológica.
- De ser posible, indicar Etanercept en vez de Infliximab (en nuestro país se cuenta con ambos)

Para la CCSS:

- Realizar un estudio a nivel nacional para identificar la prevalencia de tuberculosis por tratamiento anti TNF- α y, así, tomar las medidas del caso, ya que desde el 2005 se cuenta en nuestro país con estos tratamientos.
- Facilitar o proveer a los hospitales nacionales con las técnicas IGRA, aparte de la prueba de tuberculina y la radiografía de tórax, para tener un mejor diagnóstico sobre la infección de tuberculosis latente y prevenir la activa en usuarios de anti TNF- α .

Para el Ministerio de Salud (MINS):

- Hacer un estudio de pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes en los espacios periféricos del norte, sur y de ambas costas en nuestro país, así como de algunos cantones del sur del Área Metropolitana ya que, según el estudio de Chamizo (2016), “Inequidades geográficas y Tuberculosis en Costa Rica, 2008-2012”, estas zonas geográficas tienen mayor riesgo de infección tuberculosa. Así, se podría evitar la infección de estos pacientes en las zonas mencionadas anteriormente.

Para la OMS:

- Realizar una alerta o “warning” hacia los diferentes países del mundo sobre los riesgos que conlleva la administración de los anti TNF- α , y cuáles son las medidas (cribado) que se deben implementar en los pacientes candidatos a esa terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agila, M. (2014). *Comparación de la eficacia terapéutica entre Adalimumab y Etanercept, en el tratamiento de psoriasis grave, en los pacientes que acuden a la consulta del Hospital Ygnacio Monteros Valdivieso del IESS de Loja, desde el 25 de septiembre del 2012 al 25 de junio del 2013*. Tesis previa a la obtención del grado de médico general. Universidad nacional de Loja, Ecuador, pp. 1-84.
- Aguillón J., Contreras J., Dotte A., Cruzat A., Catalán D., Salazar L., Molina M., Guerrero J., López M., Soto L., Salazar F. y Cuchacovich M. (2003). Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. *Revista Médica de Chile* 131: 1445-1453.
- Alfaro K. (2015). Generalidades sobre evaluación de psoriasis. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (616):* 677-680.
- Alpízar M. (2012.) Programa de atención Farmacéutica para pacientes con Tuberculosis en el área de salud de parrita. *Revista Pharmaceutical Care* 1(2):4-13.
- Añez M., Fuenmayor M. y Romero G. (2012). Enfermedad inflamatoria Intestinal: Rectocolitis Ulcerosa Idiopática y Enfermedad de Crohn. Venezuela. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Vol. 66 N° 3 (julio- septiembre):*197-206.
- Belyaeva E., Elenitsas R., Roth R., Miller C. y Gelfand J. (2015). *Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with fibrosarcomatous changes in a patient with psoriasis treated with adalimumab (volumen 1, número 5)*. Departamento de Patología, Hospital de Pensilvania y departamento de Dermatología, Universidad de Pensilvania Perelman, Escuela de Medicina, p.272-273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2015.06.007>
- Bernal J., Mariano A., Vega J., García R., Begazo A. y Vela P. (2016) Primoinfección tuberculosa en pacientes con anti TNF- α y cribado inicial negativo. *Reumatología clínica*12(2):81-84. Elsevier, España. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.04.001>.

- Byun J., Lee C., Rhee S., Kim H., Pil J., Park D., Eun C., Jung S., Shin J., Lee K. y Cheon J. (2014). Risk for opportunistic tuberculosis infection in a cohort of 873 patients with inflammatory bowel disease receiving a tumor necrosis factor- α inhibitor. *Corea Diario Escandinavo de Gastroenterología*. 1-9. Doi: 10.3109/00365521.2014.1000960.
- Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). (2014). Análisis de los pacientes en tratamiento con terapia biológica (Adalimumab; Eternecept y Tocilizumab) en los hospitales nacionales. Comité Central de Farmacoterapia y Departamento de Farmacoeconomía. *Circular 1604-0514*, pp. 1-31.
- Carbajal D. (2015). Tratamientos más utilizados en la colitis ulcerativa. *Revista CENIC Ciencias Biológicas Vol. 46, No. 3* (set.-dic.): pp. 222-234.
- Cartes J. (2013). Breve historia de la tuberculosis. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX* (605): 145-150.
- Castro J., Casadiego E. y Medina D. (2017). Descripción de los pacientes con diagnóstico de psoriasis en un centro dermatológico de referencia de Bogotá, Colombia. *Dermatología Revista Mexicana* 61(4) (julio): 283-291.
- Castro A., Mata R., Pacheco J. y Mora J. (2017). Oferta de medicamentos biosimilares a la Caja Costarricense del Seguro Social: posible impacto económico para la seguridad social. *Revista médica de la Universidad de Costa Rica. Vol. 11, núm. 1*, artículo 3 (abril-septiembre 2017). ISSN:1659-2441: pp. 22-36.
- Cekic C., Aslan F., Vatansever S., Topal F., Saritas E., Alper E., Dalli A. y Unsal B. (2015). Turquía. Latent tuberculosis screening test and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. *Anales de Gastroenterología* 28: 241-246.
- Chamizo H. (2016). Inequidades geográficas y Tuberculosis en Costa Rica, 2008-2012. *Población y Salud en Mesoamérica. Volumen 13, número 2*, artículo 2 (enero-julio). Doi: <http://dx.doi.org/10.15517/psm.v13i2.21455>.

- Colmán I., Ávila G., Acosta M., Aquino A., Centurión O. y Duarte M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. Universidad Nacional de Asunción 14(1): 94-109.
- Dalgo A. (2015) .Enfermedad de Graves más embarazo. Trabajo de Grado. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. 1-41
- Dávila J. y González M. (2013). Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral. España. *Farmacia Hospitalaria*. 37 (5): 351-357.
- Díaz J. y Brenes F. (2010). Eficacia de los agentes anti-TNF-alfa en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica. *Revista colombiana de reumatología*. Diciembre. Vol. 17. Número 4, 205-211
- Díaz J., Monge P., Brenes F. y Arias C. (2011). Agentes Biológicos en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. *Acta Médica Costarricense Volúmen 53*. Suplemento 1:14-18.
- Encalada F., Lemos R. y López M. (2017). Enfermedad de Crohn. *Revista científica dominio de las ciencias Vol. 3 Núm. 3* (junio): pp. 246-258.
- Fica A. (2014). Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α . *Revista Chilena de Infectología* 31(2): 181-195.
- Forero E., Chalem M., Vásquez G., Jauregui E., Medina L., Pinto L., Medina J., Medina Y., Jaimes D., Arbelaez A., Domínguez A., Fernández A., Felipe O., Chalem P., Caballero C., Jannaut M., García I., Bautista W., Ramírez J., Cortés J., Quintero J., Rodríguez N. y Grupo de Consenso Gestión de Riesgo de Terapia Biológica. Asociación Colombiana de Reumatología. (2016). Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas. *Revista Colombiana de Reumatología* 23 (1): pp. 50-67.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.02.004>

- Flores L., Ortiz G., Pacheco F. y Bitzer O. (2015). Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investigación clínica*, vol. 56, núm. 2 (junio): pp. 201-214. México.
- Fragoso J., Vargas G., Morales S., Reyes O. y Ramírez J. (2014). El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. *Gaceta Médica de México* 150: 334-44.
- Galvis L., Sánchez A., Jurado L. y Murcia M (2016). Tuberculosis asociada a antagonistas del factor de necrosis tumoral α , descripción de un caso y análisis de los casos reportados en Colombia. *Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud*. 38 (1): 1-31.
- Hernández R. (2014). *Metodología de Investigación*. (sexta edición). México: McGraw- Hill Editores. ISBN: 978 1-4562-2396-0. 1- 634.
- Jauregui A., Turon F., Ordás I., Gallego M., Feu F., Ricart E. y Panés J. (2013). Risk of developing tuberculosis under anti-TNF despite latent infection screening. Departamento de Gastroenterología. Hospital Clínico de Barcelona. *Diario de Crohn y Colitis* 7: 208-212. Doi:10.1016/j.crohns.2012.05.012.
- Kim E., Song G., Cho K., Park K., Kim K., Jang B., Kim E., Jeon S., Lee H., Yang C., Lee Y., Lee D., Kim S., Kim T., Lee J., Kim H., Jee S., Park S. y Kim H. (2015). Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents. *Diario Mundial de Gastroenterología* 21(11) (marzo): 3308-3316. Doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3308
- Lim C., Lin C., Chen D., Chen Y., Chao W., Liao T. y Chen H. (2016) One year Tuberculosis risk in Rheumatoid Arthritis patients starting their first Tumor Necrosis Factor inhibitor therapy from 2008 to 2012 in Taiwan: A nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE* 11(11): 1-13. e0166339.doi:10.1371/journal.pone.0166339.
- López M. (2015). *Frecuencia de la prueba de Mantoux positiva en una serie de pacientes con enfermedad autoinmune tratados con fármacos biológicos en un hospital de tercer nivel*

del sureste de México. Universidad Veracruzana, División de estudios de postgrado, pp.1-65.

Martínez V. (2015). Patrón de supervivencia de los antagonistas del factor de necrosis tumoral en Artritis reumatoide (tesis doctoral). España: Universidad de Granada. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, 1-88.

Meyer L., Simian D., Lubascher J., Acuña R., Figueroa C., Silva G., Brahm J. y Quera R. (2015). Eventos adversos en la terapia farmacológica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica de Chile* 143: 7-13.

Montilla J., Muñoz E. y Collantes E. (2007). Metaanálisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante. *Reumatología Clínica*. 3(5): 204-212.

Muñoz O., Hurtado M., Fernández D., Hidalgo P. y Gutiérrez J. (2014). Conversión de tuberculosis latente en un grupo de pacientes tratados con terapia biológica en una unidad de Reumatología. *Revista Colombiana de Neumología*. Volumen 26. N° 3: 116-122.

Ondarza R. (2017) Lupus Eritematoso Sistémico (LES). *Revista de educación bioquímica (REB)*. 6(1): 21-27. Facultad de Medicina, UNAM e Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). México.

Palmou N. (2015) *Efecto de los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa sobre la vida de pacientes con espondilitis anquilosante y artritis psoriásica*. Revisión sistemática y metaanálisis. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete, España, pp. 1-89.

Park D., Hisamatsu T., Chen M., Chien S., Jin C., Chen S., Banerjee R., Normiha I., Tae Y., Soo D., Kim H., Ran Z., Wu K., Qian J., Hu P., Matsuoka K., Andoh A., Suzuki Y., Sugano K., Watanabe M., Hibi T., Puri A. y Yang S. (2018). Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Organization of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. *Part 1: risk assessment* 33(1): 30-36. Doi: 10.1111/jgh.14018

- Pineda C. y Yarley D. (2012). La tuberculosis, un problema social reemergente. *Revista Salud Historia y Sanidad*. 7(1) (enero-junio): 95-99.
- Ramírez S., Martínez L. y Jaramillo L. (2016). Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética. *Archivos de Medicina Volumen 16. Número 2* (julio-diciembre): pp. 359-372.
- Ribera M., Zulaica A., Pujol C., Alonso M., Rodríguez I. y García C. (2014). Estimación de la prevalencia de infección tuberculosa latente en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave en España. Estudio Latent. España. *Actas dermo sifiliográficas* 106 (10):823-829. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.08.001>
- Riestra S., Taxonera C., Carpio D., López A., Gisbert J. y Domenech E. en representación de GETECCU (2015). *Recomendaciones del grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) sobre el cribado y tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal*. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. 14(3):109-119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2015.09.001>.
- Romero M. y Pereyra J. (2016). La genética de la Psoriasis. *Medicina Cutánea Ibero-Latinoamericana* 44(3): 159-166. Sevilla, España.
- Salazar H., Valverde J., Solano G., Elizondo F., Agüero A., Castro R., Céspedes R., Bejarano R., Guevara L., Mata Z., Jiménez A., Morera M., Hoepker A., Campos C., Rocha B., Mitchell T., López G., Sánchez G., Botero J., Villalobos M., Hidalgo F., Sánchez A., Zapata J., Brenes C., Pérez C., Salazar P., González A., Villalobos J., Obando T., Hurtado M., Ramírez C., Román G., González A., López M., Castro G., Salas J., Freer J., Robinson Y., Fernández X., Carvajal V., Alfaro D., Silva A., Trabado C., Alvarado K., Solano E., y Garita R. (2015). *Norma para la Vigilancia y el control de la Tuberculosis*. Ministerio de Salud. Caja Costarricense del Seguro Social. Instituto Costarricense de Investigación Enseñanza en Nutrición y Salud. Ministerio de Justicia Paz. 614.42 N842n. 1-90.
- Salazar y Sáenz (2005). *Criterios técnicos y recomendaciones basadas en evidencia para la construcción de guías de práctica clínica*. Documento para discusión con expertos locales

de acuerdo al plan general para guías clínicas de tratamiento “plan general”. Tratamiento de Tuberculosis. Departamento de Farmacoepidemiología (CCSS) ,25 pp. 1-57.

Sánchez M., Pacheco A. y Monge P. (2017). Infecciones severas en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa. *Acta Médica Costarricense. Vol.59, núm. 1* (enero-marzo): pp. 15-21.

Slouma M., Mahmoud O., Saidane S., Bouden S. y Abdelmoula L. (2017). *Latent Tuberculosis infection screening prior to biological treatment in tunisian patients*. Departamento de reumatología Hospital Charles Nicolle. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.therap.2017.02.002>

Ubeira B., Méndez M., Gromás N., González C., González I; Ferreiro M., Pol E., Maestro F. y Freiría M. (2014) Actualización: Uso de biológicos en enfermedades reumáticas, ¿Qué sabemos sobre ello? *Cadernos de atención primaria, a publicación dos profesionais de atención primaria en Galicia. Asociación Gallega de Medicina Familiar y Comunitaria Vol. 20 N°3* (diciembre): 133-137.

Ureña A. y Fernández C. (2015). Biotecnología y medicamentos biológicos. Importancia de la biotecnología en el desarrollo de los medicamentos. *Revista Clínica Escuela de Medicina. Vol. 5, núm. 5*. Hospital San Juan de Dios. Centro de información de medicamentos, pp. 1-7.

Vargas H., Sierra C. y Meza I. (2013). *Tratamiento de la Enfermedad de Graves Basedow Vol. 35 No. 2* (101): pp. 130-149. Bogotá. ISSN:0120-5498

Viladrich I., Daudén E., Solano G., López F., Taxonera C., Sánchez P., Martínez X., García M., Dorca J., Arias M. y García J. (2016). Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. *Archivos de Bronconeumología 52(1)*: 36-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.016>.

Yang J., Jo K., Hong S., Yoo B., Lee C., Kim Y., Yang S., Byeon J., Kim K., Ye B., Park S. y Shim T. (2015). *Adequacy of initiating TNF antagonists within 3 weeks of starting latent tuberculosis infection treatment in patients with immune-mediated inflammatory diseases*.

Doi: 10.3109/23744235.2015.1113436. 48:4, pp. 293-298. ISSN: 2374-4235 (print) 2374-4243 (online) journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/inf20>