

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTOBAL “DR JOSE MARIA VARGAS”
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

**PREVALENCIA DEL TEST DE TUBERCULINA EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDEA CANDIDATOS A TERAPIAS BIOLÓGICAS**

www.bdigital.ula.ve

AUTORA: Dra. ISOALIB ORIELA BELANDRIA ALTUVE

TUTORA: Dra. MARIA HERCILIA ESTEVA

ASESOR: Dr. JORGE VIVAS GÓMEZ

SAN CRISTOBAL, ENERO 2015.

**PREVALENCIA DEL TEST DE TUBERCULINA EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDEA CANDIDATOS A TERAPIAS BIOLÓGICAS.**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO CIRUJANO

Dra. ISOALIB ORIELA BELANDRIA ALTUVE, CIV 11.467.908

ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL
GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

AUTORA:

Dra. Isoalib Oriela Belandria Altuve

Médico Cirujano egresada de la Universidad de Los Andes, Mérida 2001.

Especialista Adjunto al Departamento de Medicina Interna del Hospital del IVSS “Dr. Patrocinio Peñuela Ruíz”, Servicio de Gastroenterología Egresada del Hospital Central de San Cristóbal.

TUTORA:

Dra. Maria Hercilia Esteva Spinetti

Médico Especialista en Medicina Interna y Reumatología.

Docente de la Universidad de Los Andes: Cátedra de Semiología Médica y Medicina Interna, Profesora en el Postgrado de Medicina Interna ULA-HCSC en Evaluación Crítica de la Literatura.

ASESOR:

www.bdigital.ula.ve

Dr. Jorge Hernando Vivas Gómez

Médico Cirujano Egresado de la Universidad del Zulia. Especialista en Medicina Interna de la Universidad de los Andes Extensión Táchira, Sede Hospital Central de San Cristóbal.

Profesor Asistente de la Universidad de los Andes. Coordinador de la Cátedra de semiología Médica. Docente del Postgrado de Medicina Interna en Metodología de la Investigación Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Subdirector y Coordinador de Investigación y Docencia del Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal Dr. Luis Anderson San Cristóbal. Estado Táchira.

LUGAR DE REALIZACIÓN: Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Central de San Cristóbal “Dr. José María Vargas”, Año 2007.

AGRADECIMIENTOS

En mi paso por el Postgrado de Medicina Interna, debo expresar mi agradecimiento:

A Dios y a La Virgen, por permitirme tener Fé, esperanza y confianza en que si podría lograrlo. Con Fé y con Dios todo es posible. Gracias mi Dios.

A mis Padres, autores de mi existencia, los mejores amigos de mi Vida, mis pilares fundamentales en todo momento. Gracias infinitas, a Ustedes dedico este logro, por Ustedes todo mi esfuerzo. Espero poder recompensar tanto Amor y entrega. Me enorgullece ser su Hija, le pido a Dios que me los Bendiga y les colme de salud para seguir disfrutándolos. Los Amo... Gracias por hacer de Mí lo que hoy soy. Bendición...!!!

A Leo, mi mejor Amigo, mi gran Amor, mi incondicional, mi complemento, mi compañero de Vida... Gracias por tu apoyo sin límites, por cada palabra de estímulo, por siempre estar, por permitirme ser, Te Amo mi Leíto....Gracias por existir.

A mis Hijos hermosos, Leonela Valentina y Leonel Alfredo que aunque no se encontraban aún en mi Vida durante el Postgrado, los soñaba y anhelaba tal cual son, perfectos dentro de nuestras imperfecciones. El milagro más hermoso de la Vida. A ustedes les dedico este logro, deseo poder estar siempre con ustedes, le pido a Dios me permita ser su guía, su compañera de vida, su estímulo, su apoyo, y que me dé la sabiduría para hacer de ustedes Personas de Bien. Dios me los cuide y Bendiga. Los amo hasta el infinito y más allá....!!!

A la Doctora María Hercilia, por su apoyo incondicional, por sus sabios consejos siempre tan oportunos. Por su confianza en mí, por la paciencia y por su tiempo. Le estoy plenamente agradecida. Gracias por la oportunidad. Le deseo siempre lo mejor.

Al Doctor Jorge Vivas, por su ayuda incondicional, por su mano amiga y sincera, por confiar en mí, por sus consejos, y sobre todo por tenerme paciencia. Es Usted un gran Ser humano y merece lo mejor del mundo.

A la Universidad de Los Andes, Hospital Central de San Cristóbal, a mis Maestros de la Medicina Interna, quienes me inculcaron aun más el Gran Don de Dar sin recibir.

A los pacientes, a mis compañeros de postgrado, al personal de enfermería...nuestra mano derecha, y a cada persona que formó parte de mis días durante los tres años de residencia.

A todos ustedes Gracias...

INDICE DE CONTENIDO

| | |
|----------------------------|---------|
| Agradecimientos..... | Pág. 4 |
| Índice de contenidos | Pág. 5 |
| Índice de tablas..... | Pág. 6 |
| Resumen..... | Pág. 7 |
| Abstract..... | Pág. 8 |
| Introducción..... | Pág. 9 |
| I. Justificación..... | Pág. 10 |
| II. Marco teórico..... | Pág. 11 |
| III. Objetivos..... | Pág. 26 |
| IV. Variables..... | Pág. 26 |
| V. Materiales..... | Pág. 28 |
| VI. Metodología..... | Pág. 29 |
| VII. Resultados | Pág. 33 |
| VIII. Discusión | Pág. 38 |
| IX. Conclusiones | Pág. 40 |
| X. Recomendaciones | Pág. 41 |

XI. Bibliografía.....Pág. 42

Anexos.....Pág.51

ANEXO N° 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO I.....Pág.51

ANEXO N° 2:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....Pág. 52

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA N°1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS
PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO (n=34).....Pág.35

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Artritis Reumatoidea es una artropatía de mal pronóstico, inflamatoria y destructiva; que acorta la expectativa de vida de 3 a 18 años y genera altos costos. Afecta el 1% de la población mundial. Ameritando fármacos inductores de la remisión FARME, sin embargo otros pacientes requieren de Terapia Biológica por la rápida supresión de la inflamación, y mayor eficacia sobre el deterioro radiológico. Ameritando previamente descartarse infecciones bacterianas graves en especial la tuberculosis, a través de la prueba de la tuberculina (PPD). Encontrándose casos de PPD positivo en estos pacientes por lo que deben ser excluidos del tratamiento con agentes biológicos.

OBJETIVOS: Conocer la prevalencia de la prueba de tuberculina (PPD) positivo en pacientes con Artritis Reumatoidea que acuden a la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal y que son candidatos a recibir terapia biológica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo y no experimental sobre la prevalencia de prueba de tuberculina positiva en pacientes con Artritis Reumatoidea. El estudio se realizó en la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal, estado Táchira, en el periodo comprendido desde febrero a septiembre del año 2007. Se realizaron cálculos mediante estadística descriptiva e inferencial.

RESULTADOS: El estudio comprendió 34 pacientes con Artritis Reumatoidea (n=34), de ambos géneros; 29 mujeres y 5 hombres, con edades comprendidas entre 18 a 68 años de edad, con un promedio de 43 años, ubicándose la mayor frecuencia de la población en el grupo etáreo de (39-58) años de edad, con un 79,4%. Predominando en el género femenino con 55,88%. Descartándose pacientes con antecedente personal de TBC. De los 34 pacientes, 07 sujetos presentaron PPD positivo mayor a 5mm, representando el 20,59%, con predominio evidente en el sexo femenino en 17,64 % contrastando con 2,94% en el género masculino.

CONCLUSIONES: La prevalencia encontrada de PPD positivo en pacientes candidatos a recibir terapia biológica fué de 20,58%. En su mayoría asociada al sexo femenino, encontrándose en el grupo etario económicamente productivo, y de nivel educativo medio, con tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 2 años, y refractariedad al tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Artritis Reumatoidea, Terapia Biológica, Tuberculosis, Prueba de tuberculina (PPD).

ABSTRACT

INTRODUCTION: Rheumatoid Arthritis is a joint disease of poor prognosis, inflammatory and destructive; which shortens the life expectancy of 3-18 years, and generates high costs. It affects 1% of world population. Meriting inducing drugs DMARDs remission, however other patients deserve antagonist therapies Tumor Necrosis Factor (TNF) or biological therapy for rapid suppression of inflammation, and increased efficiency of radiological deterioration. Previously ruled meriting serious bacterial infections especially tuberculosis through the tuberculin skin test (PPD). PPD positive cases found in patients who are to receive the TB therefore be excluded from the therapeutic management.

OBJECTIVES : To determine the prevalence of tuberculin (PPD) positive patients with rheumatoid arthritis attending the Rheumatology Unit of the Central Hospital of San Cristobal and are candidates for biologic therapy.

MATERIALS AND METHODS : A prospective , observational , cross-sectional , descriptive and non-experimental study on the prevalence of positive tuberculin test in patients with rheumatoid arthritis was performed. The study was conducted at the Department of Rheumatology of the Central Hospital of San Cristobal, Tachira , in the period from February to September 2007. Calculations were performed using descriptive and inferential statistics .

RESULTS : The study included 34 patients with rheumatoid arthritis (n = 34) of both genders ; 29 women and 5 men , aged 18-68 years , with an average of 43 years , reaching the highest frequency of the population in the age group (39-58) years of age, 79.4 % . Predominantly in females with 55, 88 % . Discarding patients with a personal history of tuberculosis . Of the 34 patients , 07 subjects had greater positive PPD 5mm , accounting for 20.59 % , with obvious predominance in females 17.64% in contrast to 2.94 % in males.

CONCLUSIONS: The prevalence found positive PPD in patients candidates for biologic therapy was 20.58%. Mostly associated with the female, being in the economically productive age group, and average educational level, duration of the disease more than two years, and refractory to treatment.

KEYWORDS: Rheumatoid Arthritis, Biological Therapy, Tuberculosis , tuberculin test (PPD) .

I.INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoidea (AR), prototipo de las enfermedades reumáticas inflamatorias de naturaleza autoinmune afecta el 1% de la población mundial, su curso generalmente es progresivo, después de 12 años de evolución el 80% de los pacientes se encuentran parcialmente limitados y totalmente el 16%.

Los conocimientos derivados de los estudios en el área de la biología molecular, la genética y la inmunología, han permitido conocer más a fondo los procesos que conllevan al daño articular. Identificando blancos terapéuticos para un tratamiento modificador real y más racional de la enfermedad, generando resultados favorables, por lo que se ha hecho énfasis en la etiopatogenia de la Artritis Reumatoidea (AR), estudiándose los protagonistas celulares y tisulares que participan en su génesis. De esta manera se han aplicado nuevos puntos de tratamiento al conocer los eventos celulares que acontecen en los tejidos, teniendo así en la actualidad la Terapia Biológica (TB).

Presentándose con estos agentes biológicos mayor riesgo para desarrollar Tuberculosis (TBC) en pacientes con enfermedades reumáticas.

El presente estudio nos orienta sobre la prevalencia de infección tuberculosa latente en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea que acuden a la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal, y que serán sometidos a tratamiento con terapias biológicas, con la finalidad de conocer el comportamiento del Test de tuberculina, también conocido como PPD en nuestra población, y la necesidad de seleccionar cuidadosamente a los individuos con Artritis Reumatoidea (AR) que ameritan hoy día tratamiento agresivo y precoz para evitar el impacto severo de la enfermedad.

II. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, Venezuela está ubicada en el grupo de países con enfermedades emergentes de la región de las Américas, presentando tuberculosis con tasas estimadas entre 25 a 50 casos por 100.000 habitantes. Hasta hace pocos años el diagnóstico de TBC en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) era poco relacionado, por lo que se desconoce la prevalencia de Tuberculosis (TBC) en dichos pacientes.

Debido a que la Terapia Biológica (TB) se ha venido implementando en Artritis Reumatoidea refractaria a terapia convencional, con muy buenos resultados en la mejoría clínica del paciente, se empezó a tomar en cuenta que en algunos de ellos, esta terapia puede predisponer a infecciones oportunistas como la Tuberculosis (TBC), razón que justifica realizar la prueba de tuberculina en pacientes seleccionados para recibir terapéutica y conocer la prevalencia del test de tuberculina en pacientes con artritis reumatoidea candidatos a terapias biológicas.

De aquí el hecho de tomar en cuenta estas variables y establecer pautas del manejo de pacientes con AR candidatos a Terapia Biológica en nuestra población, para comparar con otras poblaciones previamente estudiadas a nivel mundial, de esta manera conocer nuestra estadística acerca de los resultados del PPD, así como la conducta a seguir en caso de ser positivos, estableciendo Consensos de Manejo de estos pacientes en situación especial, y limitar los elementos perjudiciales.

III. MARCO TEORICO

La Artritis Reumatoidea (AR), es una enfermedad articular inflamatoria de base autoinmune, de curso crónico, con fluctuaciones en sus niveles de actividad, la cual dejada a su libre evolución es capaz de producir la destrucción y anquilosis de las articulaciones, llevando a la larga, a discapacidad de grado variable, pérdida de la calidad de vida y a una prematura mortalidad. Se estima que aproximadamente el 90% de los pacientes muestra algún grado de discapacidad al cabo de 10 años de evolución de la enfermedad ⁽¹⁻⁴⁾.

El diagnóstico de AR se basa en los criterios de la Asociación Americana de Reumatología⁽⁵⁻⁷⁾ donde la presencia de cuatro o más de los siguientes criterios deben estar presentes para el diagnóstico de la Artritis Reumatoidea:

1. Rigidez matutina.- Durante al menos 1 hora. Presente durante al menos 6 semanas.
2. Tumefacción.- (Observado por un médico). De 3 ó más articulaciones simultáneamente. Durante al menos 6 semanas.
3. Tumefacción.- (OPM) De carpo, articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales. Durante 6 ó más semanas.
4. Tumefacción articular simétrica.- (OPM)
5. Cambios radiológicos típicos.- En manos. Deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas.
6. Nódulos reumatoideos.
7. Factor reumatoide sérico. Por un método que sea positivo en menos del 5% de los controles normales.

Siendo la Artritis Reumatoidea de distribución universal. Su prevalencia en distintas poblaciones está alrededor del 1%, con variaciones que van desde el 0,3% (países asiáticos) hasta tasas del 5-6% en poblaciones indígenas de los Estados Unidos. Predomina en el sexo femenino (2 a 3 mujeres por cada hombre) y afecta principalmente al grupo etario entre la cuarta y quinta década de la vida, con un pico de máxima incidencia entre los 35 y 50 años de edad (80% de los casos). Por el hecho de afectar a las personas en sus años de máxima producción y por el grado de discapacidad que es capaz de producir, la enfermedad resulta en grandes pérdidas económicas para el paciente, para el grupo familiar y para los organismos dispensadores de salud. ⁽⁸⁾.

En Estados Unidos, se ha estimado que estos pacientes generan 9 millones de visitas médicas y más de 250.000 hospitalizaciones por año, produciendo una pérdida de 6,5 millones de dólares anuales. ⁽⁸⁾

En Venezuela, para el año de 1997 el costo per cápita anual de un paciente con Artritis Reumatoidea (AR) era de 698,07 dólares americanos y se estimaba que para el 2002 su costo sería de 3.493,80 dólares americanos. ⁽⁹⁾

Así mismo, en nuestro país existen algunas cifras de prevalencia nacional de la enfermedad. En un estudio llevado a cabo entre ASCARDIO, el Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas (C.N.E.R) y el Centro Nacional de Diálisis y Trasplante, y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se demostró una prevalencia general de 15% de cualquier tipo de manifestación reumática en la población estudiada. Adicionalmente, en una población de 38.418 pacientes reumáticos registrados en el C.N.E.R hasta el año 2009 (20.8%) correspondieron a Artritis Reumatoidea.

En el Estado Táchira entre el año 1992 a 1998, la prevalencia encontrada de Artritis Reumatoidea, en la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal fué del 13.65%⁽¹⁰⁾.

Como ya es bien sabido, la Artritis Reumatoidea es una artropatía de mal pronóstico, inflamatoria y destructiva; que acorta la expectativa de vida de 3 a 18 años y genera altos costos. Comprende tres procesos concatenados: inflamación, proliferación sinovial y destrucción tisular. El pronóstico de la enfermedad generalmente es malo y su tratamiento es imperfecto y en ocasiones frustrante⁽¹¹⁻¹³⁾. Ésto debido a que compromete la calidad de vida de los pacientes, ocasionando dolor crónico, fatiga, daño articular progresivo, deformidad y pérdida de la función^(14,15).

El objetivo del tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) es detener, o al menos retardar las consecuencias del proceso inflamatorio crónico sobre las articulaciones. El avance en el conocimiento de la etiopatogenia de la AR, donde los protagonistas celulares y tisulares que participan en su génesis, han permitido identificar probables nuevos puntos de tratamiento, al considerarse que un huésped genéticamente susceptible desarrolla la enfermedad al presentarse un estímulo antigénico que dispara una cascada inmunológica mediada por células y sus productos conllevando al daño articular^(16,17).

Estos eventos fueron descritos por Harris en 1990, quien clasificó la enfermedad en estadios patobiológicos correlacionando los eventos tisulares con la clínica y el pronóstico de la enfermedad⁽¹⁷⁾. Papel cardinal juegan las células presentadoras de antígeno, ya sean macrófagos o células dendríticas, quienes inician la respuesta inmune, reconociendo al antígeno, fagocitándolo y luego lo presentan al linfocito T, el cual inicia la respuesta

inmune celular estimulando la diferenciación de células B a plasmocitos y generando la producción de anticuerpos. Esta respuesta llega a organizarse en áreas perivasculares de la membrana sinovial y se forman nuevos vasos y proliferación excesiva de sinoviocitos. Las moléculas de adhesión vascular celular 1, (VCAM- 1, CD 106) son importantes en esta situación y se constituyen en los pasos iniciales de la migración celular hacia el sinovium reumatoide, probablemente median la respuesta inflamatoria, favorecen la angiogénesis, formación e invasión del pannus, activa a los linfocitos B y T y los perpetúa en el compartimento sinovial ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

De igual manera, la angiogénesis es un proceso definitivo para la evolución de la sinovitis reumatoide y es mediada por la producción de factores locales, citoquinas, y enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas que facilitan la invasión del tejido conectivo, ya que existe acumulación de linfocitos T especialmente en el sinovium del tipo CD4 inductores de ayuda que se adhieren al endotelio de vénulas postcapilares. La producción de Interleukinas-2 (IL-2) por los linfocitos activa las células B. Este fenómeno de angiogénesis vá estrictamente ligado a las chemoquinas y se sabe que la Interleukina-8 (IL-8), la proteína activadora epitelial del neutrófilo 78, (ENA 78) y el producto del gen relacionado de crecimiento, (gro) así como la proteína III activadora del tejido conectivo (CTAP-III) se encuentran elevadas en el sinovium reumatoide, al igual que abundantes cantidades de la proteína 1 quimioattractante del monocito (MCP-1), la proteína inflamatoria alfa del macrófago, (MIP-1 y del RANTES (Activación normal regulada de las células T expresadas y secretadas) ⁽²¹⁻²⁴⁾.

El alto recambio de formación de capilares perpetúa la extravasación de leucocitos, y así favorece la progresión de la Artritis Reumatoidea (AR).

En el fenómeno de la angiogénesis participan activamente factores de crecimiento como factor de crecimiento del fibroblasto, básico y ácido, el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor del crecimiento del hepatocito que se unen a la heparina y al heparan-sulfato de la matriz extracelular. Otros que también participan son el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el de células endoteliales derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento Insulina like y el TGF, (factor transformante de crecimiento) al igual que múltiples citoquinas⁽²⁵⁾.

Las células T y sus respuestas son categorizadas como Th1, Interferon alfa) o Th2, (IL-4, IL-13), las primeras son implicadas en enfermedades autoinmunes inflamatorias crónicas. La producción de éstas en la Artritis Reumatoidea es variable y se correlacionan con el tipo de inflamación, en casos de sinovitis con agregados linfoides hay exceso de producción de Interferon Gamma (INF alfa e IL-10, y al desarrollar granuloma se aumenta también el INF alfa y la IL-4. En la artritis reumatoide (AR) se destaca de manera importante la acción patogenética del Factor de necrosis tumoral alfa, (TNFalfa) y de la Interleukina1(IL-1), participando en el proceso inflamatorio articular, destructivo cartilaginoso y desmineralizante óseo^(26,27).

Por lo que se puede considerar a la Artritis Reumatoidea como una enfermedad eminentemente mediada por las células de Th1, que poseen el receptor específico de Chemoquina CCR5, donde la IL-15 participa como una importante molécula en los fenómenos de quimiotaxis. El reclutamiento de las células endoteliales, de los macrófagos y de los sinoviocitos en la zona de inflamación, se ha denominado reacción mesenquimal y es cardinal en la génesis de la enfermedad. La célula T se activa de dos maneras en la AR, una

dependiente de antígeno y otra totalmente independiente mediada por moléculas coestimuladoras al existir contactos célula a célula ⁽²⁸⁻²⁹⁾.

La interleucina 1 (IL-1) es un mediador clave de la enfermedad, induce la producción de metaloproteasas de matriz, (MMP) por los sinoviocitos y condrocitos contribuyendo al fenómeno resortivo óseo ⁽³⁰⁾.

Estas dos citoquinas pueden considerarse como citoquinas prodestructivas mayores ⁽³¹⁾. A pesar de tener acciones similares en los tejidos, el efecto de la IL-1 en la producción local de metaloproteasas de matriz (MMP) es más potente que el del Factor de Necrosis Tisular alfa (TNF alfa), pero éste a su vez es más importante en los fenómenos inflamatorios a nivel sistémico, lo cual ha dado pie al concepto que el TNF alfa es el responsable de la inflamación articular, y que la IL-1 ocasiona la destrucción del cartílago y los fenómenos osteopénicos yuxta articulares con la generación de prostaglandinas E. Estas citoquinas también pueden ser producidas en menor proporción por los fibroblastos y los neutrófilos, pero la evidencia sugiere que la acción estimulante del linfocito T sobre la serie monocito-macrófago en el tejido sinovial, es más importante que el accionar del linfocito B en la destrucción tisular. La IL-1 y el TNF-alfa actúan de manera sinérgica y complementaria, estimulan diferentes receptores y vías de transducción, lo cual permitiría pensar que en el futuro las terapias biológicas combinadas que inhiban ambos factores serían de gran utilidad. Las citoquinas perpetúan y amplifican la inflamación en las articulaciones. La IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 e Interferon alfa los produce el linfocito T, activan y amplifican la respuesta inmune celular y humoral. La IL-1, la IL-6, CSF-1, TNF alfa producidos especialmente por los macrófagos y fibroblastos, inician la respuesta inmune, conllevan a proliferación celular, actividad enzimática degradativa de la matriz mediadas por

Prostaglandinas (PGs), fiebre y resorción ósea ⁽³²⁻³⁵⁾. Igualmente, se producen kininas vasoactivas, activación de fibrinólisis, y producción de plasmina que activa a su vez otras colagenasas y estromelisin. Se ha enfatizado en la similitud de la Artritis Reumatoidea con neoplasias localizadas por la formación del pannus y su característica invasiva, parece ser que a nivel molecular hay evidencia que los fibroblastos en respuesta a la IL-1, inducen la transcripción del gen de la procolagenasa y activa al protooncogén c-Jun, lo cual produce c-Jun, una proteína importante que aumenta la transcripción del mRNA para procolagenasas. Últimamente se ha prestado mucha atención a la IL-15 y la IL-18, ya que trabajan reclutando más células T, la expande y la estimulan para que interactúe con macrófagos sinoviales y se produzca más TNF alfa, de tal manera que perpetúan y mantienen el proceso inflamatorio. Ya se han detectado inhibidores naturales de la IL-18, que bloquearían la estimulación permanente de las células Th1. Estas citoquinas trabajan sinérgicamente con citoquinas como IL-2-like, (dependiente de NF-κB), IL-2 like citoquina, (STAT3/STAT 5 dependiente), que son transductoras de señales y activadoras de transcripción ⁽³⁶⁾.

Algunos han considerado que las citoquinas inmunoregulatoras son el INF gamma, la IL-2, 4, 5, 7, 9, 10 y 11 y las proinflamatorias el TNF alfa, la IL-1, la IL-6 y la IL-8.

La IL-4 actúa preferencialmente sobre las células B y tiene efecto inhibitorio en la producción de otras citoquinas por los monocitos, acción similar tiene la IL-10 y la IL-13; estas también producen al receptor soluble del IL-1, (IL-1R), e inhiben la producción de metaloproteinasas (MMP) ⁽³⁷⁾.

Gracias al conocimiento de los fenómenos fisiopatológicos de la Artritis Reumatoidea (AR), actualmente se dispone de varios regímenes terapéuticos medianamente efectivos

para su tratamiento, ya que la mayoría de las terapias previas no logran evitar completamente el daño articular producido por la enfermedad, o pierden efectividad a lo largo del tiempo y en algunos casos resultan tóxicos para el paciente. Esto causa altas tasas de deserción, lo que determina que la mayoría de los pacientes con AR, después de 10 a 20 años de enfermedad, tengan severas limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria, lo que se evalúa con Test de Capacidad Funcional y explica el hecho de que más del 25% hayan sido sometidos a algún tipo de artroplastia ^(38,39).

Es por ello que la búsqueda de nuevas modalidades de tratamiento continúa, con la expectativa de que sea no sólo efectiva y bien tolerada, sino también que ejerza control sobre la progresión del daño anatómico de la enfermedad y preserve la capacidad funcional de los pacientes. Conociéndose que dichos medicamentos han sido clasificados como drogas de primera o segunda línea, según su relativo impacto en el tratamiento de la AR.

Dentro de las nuevas drogas que han aparecido recientemente para el tratamiento de la AR, en el marco de la llamada Terapia Biológica, están los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa, siglas en inglés de Tumor Necrosis Factor alpha) ⁽⁴⁰⁾. Actualmente se conoce que este factor es determinante en la génesis y mantenimiento de la respuesta inflamatoria y una de las causas principales de la destrucción articular. En efecto, como se enunció previamente el TNF-alfa se expresa en cantidades aumentadas en el líquido sinovial reumatoide, tiene la capacidad de inducir otras citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) entre otras. A nivel experimental los modelos de ratones transgénicos que sobreexpresan esta citocina desarrollan un cuadro inflamatorio severo lo que explica en parte la etiopatogenia de esta patología multifactorial ⁽⁴¹⁾.

Hasta el 2007 se comercializaron algunos inhibidores del mencionado factor: Etanercept, Infliximab, Adalimumab. El primero de ellos, es una proteína de fusión; compuesta por el receptor p75 del TNF-alfa y la porción Fc de la IgG1 humana. Los otros dos son anticuerpos monoclonales humanizados contra el TNF-alfa, lo que establece sutiles diferencias en su modo de acción, pero con resultados terapéuticos y un perfil de efectos indeseables más o menos comparable. El Etanercept y el Infliximab se comercializan actualmente en nuestro país, al igual que el Adalimumab. Un cuarto compuesto biológico, que inhibe otra sustancia pro-inflamatoria, la interleucina-1, se ha hecho presente en los mercados internacionales; corresponde al receptor antagonista de la interleucina-1: Anakinra. De igual manera se encuentra en el mercado un fármaco perteneciente a la segunda generación de terapias biológicas, el Abatacept, que actúa sobre sustancias concretas de la cascada inflamatoria que ocasiona la enfermedad, siendo coestimulador de linfocitos T⁽⁴⁰⁾.

En concreto, este fármaco es el primero de una nueva clase de agentes que actúan en un paso anterior del proceso inflamatorio que las primeras terapias (los anti-TNF alfa): inhibe a sustancias que son necesarias para que se activen los linfocitos T⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Sin embargo, es conocido que la infección concurrente más frecuentemente informada con el uso de agentes biológicos (Anti-TNF) es la tuberculosis (TBC), y la incidencia de ésta se ha incrementado desde el advenimiento de la terapia biológica, ya que induce una situación de deficiencia inmunológica, puesto que la respuesta efectiva del huésped frente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) involucra la diferenciación de las células Th1 específicas y el consiguiente desarrollo del granuloma, en el cual se encuentran las células epitelioides (macrófagos activados), cuya misión es restringir el crecimiento del

MTB. Se ha demostrado que el TNF- α aumenta la fagocitosis de los macrófagos contra el MTB, sobre todo a través del IFN (IFN- gamma, además de inducir la apoptosis de las células que fagocitan al microorganismo y facilita la secreción de quimioquinas como la quimioquina CC motifligand 2 (CCL-2), CCL3 y CCL5 y moléculas de adhesión endotelial como la CD54, las cuales son importantes para la monoatracción en el lugar de la formación del granuloma ⁽⁴⁷⁾.

Cabe destacar que las tasas reportadas para Estados Unidos y países como España tienen gran significado, ya que en la mayoría de los países latinoamericanos, la incidencia estimada de Tuberculosis (TBC) varía de 50 a 300 por 100.000 hab. /año. Esta incidencia es un problema de salud muy importante, dado que el 98% de las muertes asociadas a TBC ocurren en países en desarrollo ⁽⁴⁸⁾.

La incidencia informada de Tuberculosis (TBC) en Colombia en el 2002 era de 26.2 por 100.000 habitantes, pero variando según las personas por encima de los 65 años de 15 a 18 muertos ⁽⁴⁸⁾.

Sin embargo, se desconoce con detalle la información en países latinoamericanos acerca de casos de TBC en pacientes tratados con agentes biológicos. En Colombia se han aprobado desde el 2001 varias terapias biológicas, como Infliximab, Etanercept, y más recientemente Adalimumab. Hasta el 2004 se había tratado a más de (815), pacientes con infliximab (515), o etanercept (300); actualmente hay más de 1.000 pacientes en estas terapias, incluyendo con Adalimumab (250 pacientes). El grupo de la Universidad Nacional de Colombia, reportó un caso en la región andina, planteándose como objetivo de dicho trabajo reportar el caso de la primera paciente del Caribe colombiano que presentó

Tuberculosis TBC asociada a agentes biológicos y que había recibido dos de éstos, inicialmente Adalimumab y posteriormente Etanercept⁽⁴⁹⁾.

A causa de las infecciones pulmonares con *Mycobacterium tuberculosis* posterior a recibir terapia biológica se plantean pautas y guías para el diagnóstico de Tuberculosis TBC en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) a ser tratados con agentes biológicos anti TNF⁽⁴⁰⁾.

En estudios recientes se ha comprobado en los resultados obtenidos con estas nuevas drogas, que han sido satisfactorios por lo que actualmente se les comienza a denominar en la comunidad europea como terapias antirreumáticas controladoras de enfermedad (Disease controlling anti-rheumatic therapy)⁽⁵⁰⁾.

Por lo tanto, debido a que existe la probabilidad de la asociación Terapia Biológica / AR con TBC pulmonar, cabe destacar que las tasas de TBC pulmonar reportadas para Estados Unidos y países como España tienen gran significado, ya que en la mayoría de los países latinoamericanos, la incidencia estimada de Tuberculosis (TBC) varía de 50 a 300 por 100.000 hab./año). Esta incidencia es un problema de salud muy importante, dado que el 98% de las muertes asociadas a TBC ocurren en países en desarrollo⁽⁴⁸⁾. En cuanto a esto, Gómez Reino et al., analizaron la base de datos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y encontraron en 71 centros participantes, datos de pacientes en tratamiento con biológicos, el cual reportó 1.578 tratamientos con Infliximab (86%) o Etanercept (14%) dados a 1.540 pacientes. Resultando la incidencia estimada de Tuberculosis asociada con la utilización de Infliximab de 1.893 por 100.000 en el año 2000 y 1.113 por 100.000 en el 2001, tal como se ha descrito con otros agentes biológicos, para el tratamiento de la artritis reumatoidea^(40,48).

Sin embargo, se desconoce con detalle la información en países latinoamericanos acerca de casos de TBC en pacientes tratados con la terapia biológica.

Hasta el 2004 se había tratado a más de (815), pacientes con infliximab (515), o etanercept (300); actualmente hay más de 1.000 pacientes en estas terapias, incluyendo con Adalimumab (250 pacientes) ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾.

En otros países como México se han realizado estudios recientes, encontrándose en uno de ellos, 80 pacientes con artritis reumatoidea, donde le determinaron la prevalencia del PPD positivo siendo este del 33.75% (27sujetos), con el 90% de estos previamente vacunados con BCG ⁽⁵²⁾.

Así mismo, Ravelo y colaboradores ⁽⁵³⁾ en el Servicio de Inmunorreumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima evaluaron la positividad del PPD en AR frente a controles intradomiciliarios encontrando una proporción de PPD (+) de 51,10% en los controles en comparación de 46,80% de los pacientes con AR. La proporción de PPD (-) fué mayor en los pacientes AR inmunosuprimidos que en los no inmunosuprimidos 59,50% vs. 30,00% ⁽⁵³⁾.

Hasta el año 2005 ni el CDC (Centers for Disease control and prevention) ni otras instituciones habían establecido recomendaciones específicas acerca de la extensión de la induración cutánea requerida para definir positividad en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), teniendo en cuenta que estos pacientes son frecuentemente anérgicos y toman uno o más agentes inmunosupresores como methotrexate y dosis baja de corticoides ^(54,55).

Por lo que conociendo el riesgo de infección por *Micobacterium tuberculosis* en pacientes con AR, en nuestro país al igual que en gran parte del mundo, se utiliza la única prueba

disponible para identificar infección tuberculosa latente conocida como prueba de la Tuberculina o derivado proteico purificado (PPD), el cual es un derivado proteínico purificado de bacilos de la tuberculosis, que administrado por vía intradérmica determina una reacción local que indica infección por micobacterias. ⁽⁵⁵⁾

En cuanto a las pautas para la administración de la terapia con agentes biológicos todo paciente elegible para recibir esta terapia debe previamente ser sometido a evaluación médica completa, que incluya examen físico, exámenes de laboratorio, prueba de embarazo en mujeres sexualmente activas y radiografía del tórax (proyección posteroanterior) ⁽⁵⁶⁾. Debe descartarse la posibilidad de infección tuberculosa, mediante la prueba del PPD.

De aquí la importancia de conocer el resultado de esta prueba previo al inicio de la terapia. El criterio para interpretar la reacción como positiva, indicando la presencia de infección tuberculosa, varía dependiendo de ciertas características de la persona evaluada ^(56,57).

Felipe y colaboradores⁽⁵²⁾ al igual que otros investigadores, enfatizan que la positividad de la PPD en pacientes con AR debe ser a partir de una induración de 5 mm. Si la radiografía de tórax es normal o compatible con TBC pulmonar inactiva, incluyendo cultivo de esputo negativo, deben recibir tratamiento para enfermedad latente con Isoniacida por 9 meses antes de iniciar el medicamento anti-TNF, dejando transcurrir un periodo de tiempo de 4 a 6 semanas posterior a la terapia antiTBC. En caso de PPD>5mm y radiografía de tórax alterada, se indica tratamiento completo anti TBC previa a la Terapia Biológica, reiniciándose la misma a las 4 a 6 semanas después de concluir tratamiento anti TBC ⁽⁵⁸⁾.

En caso de enfermedad activa no se puede iniciar hasta no concluir el tratamiento completo. De manera distinta resultados de PPD >10mm es considerado inmunocompetente. ⁽⁵⁹⁾

Deben considerarse pacientes de alto riesgo, aquellos con diagnóstico de TBC que no hayan completado el tratamiento Anti-TBC, aquellos con una prueba de tuberculina reactiva de más de 5 mm como ya fué mencionado sin antecedente de vacunación con BCG o TBC activa en los años previos, radiografía de tórax anormal, y una prueba de tuberculina positiva de 10 mm o más con resultados negativos previas ⁽⁴⁹⁾.

Actualmente existen guías y algoritmos de manejo para pacientes con artritis reumatoidea tratados con terapia biológica que han respondido a las interrogantes que han surgido al respecto, en pacientes que adquieren infección por *Mycobacterium tuberculosis* ⁽⁵⁰⁾.

Sin embargo, se hace necesario el manejo individualizado del paciente, usualmente multidisciplinario. Igualmente hay ciertas consideraciones especiales en países de alta prevalencia como el nuestro, donde puede haber hiporreactividad al PPD y las pruebas técnicamente adecuadas pueden no estar disponibles ^(48,51).

En cuanto a la realización de la Prueba de Tuberculina en nuestro país se lleva a cabo en Unidad Sanitaria o Centro adscrito al Programa de Tuberculosis del Ministerio de Salud y Desarrollo Social en Venezuela. Por lo que cada Unidad de Reumatología debe hacer contacto con el Programa Anti TBC correspondiente en su región para garantizar una administración y lectura confiables de la prueba.

En casos de positividad posterior a recibir Terapia Biológica (TB) la opción sería reintroducir el etanercept, aunque la respuesta previa al tratamiento no se puede considerar satisfactoria de acuerdo a los criterios de respuesta EULAR, o cambiar a otro tipo de agente

como el rituximab que es un anticuerpo Anti CD20 con acción básicamente sobre las células B, aprobado para su uso en pacientes con AR refractaria y en la experiencia reportada en su utilización en otras patologías, como linfomas, no se ha establecido esta asociación^(48,58).

Igualmente deberán practicarse radiografías de las manos posteroanterior (PA), Oblícuca externa (OE) y pies al inicio del tratamiento, y luego anualmente, para establecer la magnitud del daño estructural anatómico y poder hacer un seguimiento de la progresión radiológica de la enfermedad. Se sugiere utilizar el método de Sharp/van der Heijde⁽⁶¹⁾.

Tomando en cuenta que existe una gran necesidad de conocer la situación real en Tuberculosis (TBC) al determinar la prevalencia de PPD positivo en aquellos pacientes portadores de Artritis Reumatoidea (AR) y que son candidatos a recibir Terapias Biológicas, se propuso la presente investigación de corte epidemiológico, de prevalencia sobre pruebas positivas de PPD en los pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal del Estado Táchira.

IV. OBJETIVOS

GENERAL:

- Conocer la prevalencia de la prueba de tuberculina (PPD) positivo en pacientes con Artritis Reumatoidea que acuden a la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal y que son candidatos a recibir terapia biológica.

ESPECIFICOS:

1. Determinar la frecuencia de antecedente de Tuberculosis (TBC) en pacientes con AR que acuden a la unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal.
2. Conocer la prevalencia de prueba de Tuberculina en pacientes con Artritis Reumatoidea según: Edad, Sexo y Condición socioeconómica.

V. VARIABLES.

1- **Respuesta de Test de Tuberculina** la cual es definida como: Prueba de Derivado Proteico purificado (PPD), tratándose de un derivado proteínico purificado de bacilos de la tuberculosis, que administrado por vía intradérmica determina una reacción local que indica infección por micobacterias.

La positividad de la PPD en pacientes con AR debe ser a partir de una induración de 5 mm.

Siendo categorizado de la siguiente forma:

- a) Respuesta positiva: induración a partir de 5mm.
- b) Respuesta negativa: induración menor a 5mm.

2- **Edad:** Definida como el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual de realizar el estudio. Fueron establecidos grupos etarios cada 10 años.

- a) 18-28 años
- b) 29-38 años
- c) 39-48 años
- d) 49-58 años
- e) Mayores de 59 años

3. **Sexo:** Definido como la diferencia biológica entre las especies que permite distinguir al macho de la hembra. Categorizado como:

- a) Masculino
- b) Femenino.

4. **Grado de instrucción:** Definido como el nivel educativo del individuo para el momento del estudio. Categorizado como:

- a. Primaria incompleta.
- b. Primaria completa.
- c. Secundaria Incompleta.
- d. Secundaria Completa.
- e. Universitaria incompleta.

f. Universitaria completa.

4) **Ocupación:** Definido como labor realizada por el individuo al momento del estudio.

Categorizada como situación laboral:

a. Empleado

b. Desempleado

VI. MATERIALES:

1- Hojas de papel blanco.

2- Lapiceros.

3- Fotocopiadora.

4- Computador.

5- Impresora.

VII. METODOLOGIA.

La presente investigación es de tipo prospectivo, observacional, transversal, descriptiva y no experimental sobre la prevalencia de prueba de tuberculina positiva en pacientes con Artritis Reumatoidea. El estudio se realizó en la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal, estado Táchira, en el periodo comprendido desde febrero a septiembre del año 2007.

En la investigación fueron invitados a participar todos los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea (AR) que acudieron a la consulta, de ellos se ingresaron todos aquellos que cumplieron los criterios de inclusión.

Los pacientes fueron seleccionados diariamente por el investigador y entraron al estudio teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad mayor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea de acuerdo a los criterios de la clasificación del Colegio Americano de Reumatología ^(7, 21).
- Aceptación a participar en el estudio de forma voluntaria.
- Que se encuentren en condición conciente y con adecuado nivel de comprensión y comunicación.
- Pacientes con falla a uno o 2 FARMES (Fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad) o terapia convencional contra Artritis Reumatoidea.⁽²¹⁾

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no quisieran participar en el estudio.
- Pacientes con compromiso cognitivo que imposibiliten comprensión de la encuesta.

- Pacientes con Artritis Reumatoidea u otra enfermedad comórbida que se encuentren en etapas terminales.
- Aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento anti TBC O con sospecha de TBC.
- Aquellos pacientes que estén recibiendo terapia biológica.

El investigador principal procedió a acudir diariamente al área de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del HCSC (desde las 1:00 pm hasta la 4:00pm), durante el período de febrero a septiembre del año 2007, mediante la visita diaria al área de consulta.

RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

Se procedió aplicar: www.bdigital.ula.ve

1.- Consentimiento informado para la participación en el estudio (Anexo N° 1).

Formato donde se solicitó al paciente su colaboración y se garantizó la privacidad de los datos obtenidos, los cuales solo fueron empleados con propósito académico.

Luego que el paciente aceptó ingresar al estudio, el investigador principal procedió a llenar:

2.- Instrumento de Recolección de datos sociodemográficos y relacionados con la enfermedad (Anexo N°2), allí se registró:

Datos de identificación: Nombre y Apellido, Edad (grupo etario), Género (masculino, femenino), Número de Historia Clínica, Procedencia, Teléfono, Nivel de Educación (primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa,

universitaria incompleta, universitaria completa) Estado civil (soltero, casado, divorciado, viudo, unión libre), ocupación, situación laboral (empleado o desempleado).

Los pacientes una vez incluidos en el estudio, fueron referidos al Sanatorio Antituberculoso ubicado en la Av. Guayana de San Cristóbal, donde el personal de enfermería adscrito al Programa contra la Tuberculosis aplicó la prueba de dermorreacción al paciente, a nivel de antebrazo derecho. Para dicha prueba se requirió: Guantes no estériles, Gasa estéril impregnada con antiséptico, Jeringa de tuberculina de 1ml (graduada como máximo en décimas de ml.) dotada con aguja del calibre 26, 10mm de longitud y bisel corto. Solución de PPD. Cantidad a administrada: 0,1ml de PPD RT-23 con Tween80 (2UT) o 0,1ml de PPD CT-68 (5UT) ambas equivalentes a 5UT de PPD-S (estándar internacional desde 1951).

Regla transparente, flexible, suave y calibrada en milímetros (mm).

Bolígrafo de sistema convencional de bola.

Para la administración de la prueba se colocó al paciente con el brazo flexionado y apoyado en una superficie plana, explorando e identificando una zona del antebrazo (preferentemente el no dominante) a nivel de la unión entre el tercio medio y el superior, libre de escoriaciones y alejada de los vasos.

Se realizó la limpieza de la zona con el antiséptico elegido, dejándolo secar completamente antes de la inyección para evitar que la penetración en la dermis afectara al resultado.

Se identificó la zona de la punción trazando con lapicero en la piel del paciente una circunferencia de más de tres centímetros de diámetro.

En el caso de ausencia o presencia de induración y tamaño, se plasmó en la ficha de recolección la información obtenida del diámetro de induración transversal al eje mayor del antebrazo.

En cuanto al registro de los datos, se anotaron con la medida en milímetros cuantificando el diámetro. Tomándose en cuenta el tiempo exacto transcurrido desde la realización de la prueba diagnóstica. De igual manera se le advirtió a los pacientes que una vez realizada la prueba no se debían friccionar ni ocluir la zona de la aplicación, pudiendo lavarse normalmente.

Fueron citados a las 48-72 horas para realizar la lectura.

La lectura realizada por las enfermeras adscritas al Programa anti TBC realizando una sola lectura de la respuesta de dermorreacción.

En cuanto a los resultados de PPD se interpretaron como positivos, las pruebas con obtención de diámetro mayor de 5mm; estos valores fueron transcritos en la tarjeta de solicitud del examen por el personal del Sanatorio Antituberculoso que realizó cada prueba.

Posteriormente fue llevada por el paciente la ficha con la información de la medida de lectura de PPD a la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal, donde el investigador principal una vez obtenidos los resultados procedió a transcribirlos en el instrumento de recolección de información y a analizarlos.

Dicha información fue transferida por el investigador principal a una base de datos computarizada, creada para tal fin en el programa estadístico Epi Info Versión 7, que a su

vez permitió realizar los cálculos estadísticos pertinentes. Fueron utilizados métodos estadísticos descriptivos, expresando los resultados en porcentajes y medias, con sus respectivos valores de desviación estándar. Se utilizó el test de chi cuadrado (χ^2) para la búsqueda de la asociación estadística de las variables avanzadas. Se consideró asociación estadísticamente significativa $p = <0,05$.

VIII. RESULTADOS.

El total de las personas participantes en el estudio fueron 34, siendo incluidos en su totalidad una vez cumplidos los criterios de inclusión expresados en la Tabla 1, previa autorización por parte del paciente a través de consentimiento informado.

El 100% de los pacientes (n=34) procedieron de la Consulta Externa de la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal (HCSC) durante los meses de febrero a septiembre del año 2007.

En la tabla 1 se describen las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) que van a ser sometidos a terapias biológicas, incluyendo tiempo de evolución de la enfermedad, vacunación previa con BCG, la coexistencia de otras patologías, así como el tratamiento recibido desde su diagnóstico, y las propuestas de tratamiento a recibir como Terapia Biológica.

El estudio comprendió 34 pacientes con Artritis Reumatoide (n=34), de ambos sexos; 29 mujeres y 5 hombres, con edades entre 18 a 68 años de edad, con un promedio de edad de 43 años, ubicándose la mayor frecuencia de la población en el grupo etáreo de (39- 48)

años de edad, correspondiendo al 32,35% y un segundo grupo predominante con edades comprendidas de (49-58) años de edad, representando el 35,29 %. Por lo tanto el 67,64% de la población estudiada se encuentra distribuída en estos dos grupos como se evidencia en la tabla 2.

Al tomar en consideración el sexo se presentó mayor porcentaje de AR en el sexo femenino representando el 85% como se demuestra en la Tabla 1 y 2.

Al ser agrupado por grupo etario y sexo predomina la frecuencia de AR en las mujeres de 39-48 años de edad en un 26,47%, y con 29,41% en las mujeres entre 49 a 58 años de edad.

Dentro de los antecedentes patológicos personales, no se presentaron sujetos con el antecedente de TBC, pero si antecedentes de familiares con infección por el *Mycobacterium tuberculosis* representando el 5,88%; siendo éstos en su totalidad del sexo femenino en 6,89 % como se muestra en la tabla n°1.

TABLA N°1.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE VAN A SER
SOMETIDOS A TERAPIAS BIOLÓGICAS

| Características Sociodemográficas y clínicas | Población Total n=34 | | Masculino n=5 | | Femeninos n=29 | |
|--|----------------------|-------|---------------|-------|----------------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Edad (años) | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| 18-28años | 3 | 8,82 | 1 | 2,94 | 2 | 5,88 |
| 29-38años | 2 | 5,88 | 0 | 0 | 2 | 5,88 |
| 39-48años | 11 | 32,35 | 2 | 5,88 | 9 | 26,47 |
| 49-58años | 12 | 35,29 | 2 | 5,88 | 10 | 29,41 |
| 59años y más. | 6 | 17,65 | 0 | 0 | 6 | 17,65 |
| Antecedentes Personales de TBC | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| Si | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antecedentes Familiares de TBC | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 0 |
| Si | 2 | 5,88 | 0 | 0 | 2 | 6,89 |
| No | 32 | 94,11 | 4 | 11,76 | 28 | 82,34 |
| Vacunado con BCG | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| Si | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| No | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Desconoce | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tiempo de evolución de AR | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| < 1 años | 1 | 2,91 | 1 | 2,91 | 0 | 0 |
| 1 a 5 años | 14 | 41,2 | 2 | 5,8 | 12 | 35,31 |
| más de 5 años | 19 | 55,9 | 1 | 2,91 | 18 | 39,03 |
| Otras Comorbilidades | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| Diabetes | 1 | 2,94 | 0 | 0 | 1 | 2,94 |
| Hipertensión arterial | 8 | 23,52 | 1 | 2,94 | 7 | 20,58 |
| EPOC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cáncer | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Otras infecciones | 2 | 5,88 | 1 | 2,94 | 1 | 2,94 |
| Ninguna | 26 | 76,47 | 3 | 8,82 | 23 | 67,64 |
| Tratamiento Corticoesteroides | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| Si | 6 | 17,64 | 0 | 0 | 6 | 17,64 |
| No | 28 | 82,35 | 5 | 14,70 | 23 | 67,64 |
| Otros tratamientos | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| Methotrexate | 14 | 41,17 | 3 | 8,82 | 11 | 32,34 |
| Leflunomida | 3 | 1,02 | 0 | 0 | 3 | 1,02 |
| Resultados PPD | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| Positivo | 7 | 20,58 | 1 | 2,94 | 6 | 17,64 |
| Negativo | 27 | 79,41 | 4 | 11,76 | 23 | 67,64 |
| Condición socioeconómica. (Graffar) | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| I | 3 | 8,22 | 0 | 0 | 3 | 8,22 |
| II | 11 | 32,35 | 2 | 5,88 | 9 | 26,46 |
| III | 13 | 38,23 | 1 | 2,94 | 12 | 35,28 |
| IV | 7 | 20,58 | 2 | 5,88 | 5 | 14,7 |
| Tipo de Tratamiento a recibir | 34 | 100 | 5 | 14,71 | 29 | 85,29 |
| Embrel® (Etanercept) | 8 | 23,52 | 4 | 11,76 | 4 | 11,76 |
| Humira® (Adalimumab) | 20 | 58,82 | 1 | 2,9 | 19 | 55,87 |
| Remicade® (Infliximab) | 6 | 17,64 | 0 | 0 | 6 | 17,64 |

Fuente: Datos obtenidos de la Unidad de Reumatología Hospital Central de San Cristóbal, 2007.

La totalidad de los pacientes del estudio recibieron vacuna contra BCG.

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la AR, el 55,9% de los sujetos tenían más de 5 años con la enfermedad, siendo 18 de estos sujetos, del sexo femenino correspondiendo al 39.03% del total de la población estudiada.

Al tomar en cuenta patologías asociadas, reflejado en la tabla como comorbilidades, se encontró que 8 pacientes (23.52%), presentaron Hipertensión arterial siendo 7 de estos sujetos del sexo femenino; y 1 paciente mujer con Diabetes Mellitus tipo 2, representando el 2.94%.

De los tratamientos recibidos hasta el momento de ser incluidos en el estudio, el 82.35% no habían recibido corticoesteroides, 41,17% tenían como tratamiento methotrexate y 1,02% leflunomida; al ubicarlos por sexo, 23 de los pacientes que no recibieron corticoesteroides eran mujeres.

Encontrándose representado el 67,64% de los que no habían recibido corticoesteroides por el sexo femenino.

Con respecto a la aplicación de la prueba de tuberculina, del total de los pacientes incluidos, 7 sujetos presentaron prueba positiva con lectura mayor a 5mm, correspondiendo al 20.59%, con una frecuencia del 17,64 % en el sexo femenino.

Al referirnos a las características sociodemográficas el mayor porcentaje de pacientes incluidos en el estudio se encuentran en edades correspondientes a la cuarta y quinta década de la vida, y en el estrato social II y III con 70.58% , correspondiendo a las poblaciones económicamente activas y productivas.

Al establecer el tipo de agente biológico a recibir los pacientes, se encontró que el 58,82% recibirán Adalimumab, el 23,52% etanercept y 17,64% infliximab.

Con respecto al tamaño de respuesta de la Inmunorreacción al Test de Tuberculina (PPD), se tomó como resultado de PPD positivo a la lectura con diámetro mayor a 5 mm, como se demuestra en la tabla 1, presentando mayor número de pacientes del sexo femenino con respuesta positiva correspondiendo a 67,64% de la población estudiada.

IX. DISCUSIÓN

En el tratamiento de la Artritis Reumatoidea se aplican nuevos agentes terapéuticos, que han surgido del estudio de los distintos eventos celulares que acontecen en los tejidos, teniendo así en la actualidad la Terapia Biológica (TB)⁽⁵⁾. Estos agentes biológicos pueden elevar el riesgo de desarrollar Tuberculosis (TBC) en pacientes con enfermedades reumáticas⁽⁶⁾.

Merkesdal S. et al⁽⁸⁾, encontraron que la AR predomina en el sexo femenino (2 a 3 mujeres por cada hombre) y afecta principalmente al grupo etario entre la cuarta y quinta década de la vida, con un pico de máxima incidencia entre los 35 y 50 años de edad (80% de los casos).

En el presente estudio la Artritis Reumatoidea se presenta en el género femenino en una frecuencia de 85,29%, afectando a la cuarta y quinta décadas de la vida en una frecuencia de 67,64% siendo estos resultados similares a los de Merkesdal S. et al⁽⁸⁾.

Felipe OJ, y cols. en 2004, demostraron en Colombia una prevalencia de PPD positivo de 33.75 %, en dicho estudio incluyeron 80 pacientes con artritis reumatoidea ⁽⁵²⁾.

En países como México se han realizado estudios recientes, en uno de ellos se incluyó a 80 pacientes con artritis reumatoide, para conocer la prevalencia del PPD positivo, siendo esta del 33.75% (27sujetos) de 90% que se habían vacunado con BCG ⁽⁵²⁾.

Ponce de Leòn y cols, en Perú, demostraron una alta tasa de reactividad negativa al PPD en los pacientes con AR (70%) comparado con los controles (30%).

En este estudio venezolano con población de 34 pacientes con AR y la totalidad de los sujetos vacunados en la infancia con BCG, se encontró una prevalencia de PPD positivo del 20,58%, pudiendo compararse con la encontrada en México y Perú.

www.bdigital.ula.ve

Hasta el año 2005, ni el CDC (Centers for Disease control and prevention) ni otras instituciones habían establecido recomendaciones específicas acerca de la extensión de la induración cutánea requerida para definir la positividad del PPD en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), teniendo en cuenta que estos pacientes son frecuentemente anérgicos y toman uno o más agentes inmunosupresores como metotrexate y dosis baja de corticoides ^(54,55).

Conociendo el riesgo de infección por *Micobacterium tuberculosis* en pacientes con AR, en nuestro país al igual que en gran parte del mundo, se utiliza la única prueba disponible para identificar infección tuberculosa latente conocida como prueba de la Tuberculina o

derivado proteico purificado (PPD)⁽⁵²⁾, siendo esta la prueba utilizada en el presente trabajo para conocer su prevalencia en la población afectada por la AR.

La prevalencia de los pacientes con AR candidatos a Terapia Biológica con PPD positivo en este estudio correspondió al género femenino (85,29%).

Coincidiendo con investigaciones previas, como las realizadas por Ravelo y colaboradores⁽⁵³⁾ quienes han señalado que la mayor prevalencia de PPD y TBC en relación a los pacientes con AR se observa en el sexo femenino; coincidiendo con nuestros resultados.

En la mayoría de los estudios reportan mayor porcentaje de AR en mujeres, siendo a su vez el sexo con mayor número de PPD positivo pudiese interpretarse como un sesgo.

Los resultados obtenidos en esta investigación se corresponden con lo encontrado a nivel mundial, donde la AR tiene mayor frecuencia en las mujeres.

Por el hecho de afectar a las personas en sus años de máxima producción y por el grado de discapacidad que es capaz de producir, la enfermedad resulta en grandes pérdidas económicas para el paciente, para el grupo familiar y para los organismos dispensadores de salud, comportándose en este caso nuestra población estudiada de la misma manera.

Se considera prioridad la indicación del tratamiento con agentes biológicos, fundamentalmente en pacientes rebeldes a los FARME, dada la evidencia disponible en cuanto a que los agentes biológicos inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen una mayor eficacia que los FARME sobre el deterioro radiológico, debe evaluarse la posibilidad de iniciar directamente el tratamiento con un agente biológico en pacientes con AR de inicio reciente de la que se sospeche una evolución especialmente agresiva.

Siendo necesario realizar pruebas previas a la indicación de la TB, dentro de las que se incluye la prueba de inmunorreacción de tuberculina o PPD, como complemento de los exámenes a realizarle a los pacientes que van a recibir el beneficio de la Terapia Biológica.

X. CONCLUSIONES.

- 1) Se determinó que la prevalencia de PPD positivo en los pacientes con Artritis Reumatoidea de la Unidad de Reumatología del HCSC del estado Táchira en terapia biológica para el 2007 es de .
- 2) El mayor número de pacientes con AR pertenecen a edades productivas económicamente, y a predominio de las mujeres, siendo causa importante de limitaciones funcionales en edades medias, representando ausentismo laboral y gran afectación en el entorno familiar.
- 3) En nuestra población se encontró que existe mayor prevalencia de AR en pacientes del sexo femenino, el grupo etario correspondió de 39-58 años La mayoría con nivel educativo universitaria incompleto y completa, encontrándose en estratos II y III.
- 4) Al considerar el tamaño de la dermorreacción del PPD se encontró que el 79,41 % representa a los PPD con tamaño menor a 5 mm, siendo minoría los pacientes con PPD positivos y que deben iniciar tratamiento anti TBC.
- 5) Se determinó que los pacientes que no habían recibido corticoesteroides correspondían a la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, correspondiendo al 82,35% y el 41% habían recibido Methotrexate como terapia previa.

XI. RECOMENDACIONES

- Todo paciente con Artritis Reumatoide al ser diagnosticado, debe ser evaluado desde el principio desde el punto infeccioso, a través de la aplicación de pruebas complementarias, ya que puede presentar infecciones mixtas y multiresistentes, debiéndose determinar la prevalencia, el grado de severidad del cuadro infeccioso, y poder indicar adecuada y oportunamente tratamiento según sea el caso, para trabajar en pro de brindarles l a mejorar calidad de vida y retrasar la evolución de la enfermedad.

- Elaborar guías de diagnóstico y tratamiento para pacientes con AR, y sus contactos infecciosos, no sólo de TBC sino de otras patologías que pueden presentarse, y conllevar a complicaciones que limiten la eficacia de la terapia biológica o FARME.

- Realizar investigaciones con cohortes longitudinales y determinación de vacunados para precisar infección tuberculosa latente.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Choy EHS., Panayi GS. Cytoquine pathways and joint inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2001;344: 907-1176.
 2. Matterson EL. Current treatment strategie for Rheumatoid Arthritis. Mayo ClinProc 2000; 75: 69-74.
 3. Keystone EC. New treatment in development for RA. Clinical Update on new therapies in rheumatic diseases. ACR Syllabus, Philadelphia 2000.
 4. Anderson GL. Perspectives on anti TNF therapy in RA. Clinical Update on new therapies in rheumatic diseases. ACR Syllabus, Philadelphia 2000.
 5. Kreutz G. European regulatory aspects on new medicines targeted at treatment of rheumatoid arthritus. Ann RheumDis 1999 ;58:92-5.
 6. Maldonado I et al. Resultados del estudio Infliximab en Venezuela. Symposium de la experiencia Latinoamericana con inhibidores anti TNF- α . New Orleans, Octubre 2002
 7. Arnett F., Edworthy S., Bloch D. (1988). The American Rheumatism Association 1.987, revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum; 31:315-24.
 8. Merkesdal S., Ruof J., Schoffski O., et al. Indirect medical cost in early Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2001;44: 528-534.
 9. Martinez Y., González N. et al. C.N.E.R. Martínez Y. Costos del tratamiento de la artritis reumatoide en Venezuela. Unidad de Reumatología. Hospital Central de Maracay.
- Datos en Biblioteca Universidad de Los Andes Núcleo Táchira, Sin publicar.

10. Mendoza Pinto July, Esteva María Hercilia, Vivas Jorge. Prevalencia de las Enfermedades Reumáticas en la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal, junio 2002.
11. Matterson EL. Current treatment strategie for Rheumatoid Arthritis. Mayo ClinProc 2000; 75: 69-74.
12. Keystone EC. New treatment in development for RA.Clinical Update on new therapies in rheumatic diseases.ACR Syllabus, Philadelphia 2000.
13. Anderson GL. Perspectives on anti TNF therapy in RA. Clinical Update on new therapies in rheumatic diseases.ACR Syllabus, Philadelphia 2000.
14. Bendor R. Arthritis and Immunology. Ann Intern Med 1999;131: 150-152.
15. Anderson GL. Perspectives on anti TNF therapy in RA.Clinical Update on new therapies in rheumatic diseases. ACR Syllabus, Philadelphia 2000.
16. Morrow J., Nelson L., Watts R., et al. Rheumatoid Arthritis. In Morrow, Nelson, Watts, Isenberg. In Autoimmune Rheumatic Disease.2th Ed. Oxford University press. New York. 1999; 104-146.
17. Harris E.D., Jr. Rheumatoid Arthritis. Pathophysiology and implication for therapy.N Engl J Med 1990; 322: 1277-1289.
18. Reparón- Schuijt CC., Van Esch WJE., Van Kooten C., et al. Regulation of synovial B cell survival in Rheumatoid arthritis by vascular cell adhesion molecule 1 (CD106) expressed on fibroblast-like synoviocytes. Arthritis Rheum 2000; 43: 1115-1121.

19. Carlo TM., Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
20. Butcher E. Leukocyte-endothelial recognition: Three steps to specificity and diversity. *Cell* 1991; 67: 1033-1036.
21. Carter RA., Wicks IP. Vascular cell adhesion molecule 1. (CD106). *Arthritis Rheum* 2001; 44: 985-994.
22. Strieter R. Chemokines. In *ACR Review Course*, Boston 1999.
23. Frenette PS., Wagner DD. Adhesion Molecules. *N Engl J Med* 1996; 334: 1526-1529.
24. Szekanecz Z., Koch AE. Chemokines and angiogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 202-208.
25. Harris ED.Jr. Rheumatoid Arthritis: Etiology and pathogenesis of rheumatoid Arthritis. In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge. In *Textbook of Rheumatology*, 4th Ed, WBSaunders Philadelphia 1993; 833-873.
26. Loetscher P., Ugucioni M., Bordoli L., et al. CCR5 is characteristic of the lymphocytes. *Nature* 1998; 391: 344-345.
27. Kaplan D. Autocrine secretion and the physiological concentration of cytokines. *Immunol Today* 1996; 17: 303- 304.
28. Panayi GS. The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In *ACR, State of the Art. Syllabus*, San Diego 1998.

29. Dougados M. Biological approach to Rheumatoid Arthritis treatment: Targeted interleukin-1 inhibition. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: (suppl 3): s1-s2.
30. Dayer JM. Regulation of IL-1/TNF, their natural inhibitors, and other cytokines in chronic inflammation. *Immunologist* 1997; 5: 192-201.
31. Fox DA. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In Koopman WJ. In *Arthritis and allied condition*, 14th Ed. Lippincot Williams& Wilkins, Philadelphia 2001;1085-1102.
32. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334: 1717-1725.
33. Hale LP., Haynes BF. Pathology of Rheumatoid Arthritis and associates disorders. In *Arthritis and allied condition*, 14th Ed. Lippincot Williams& Wilkins, Philadelphia 2001; 1103-1127.
34. Luster AD. Chemokines. Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
35. Gravallesse EM. Bone destruction in Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61; (suppl II): ii84-ii86.
36. Gay S., Kuchen S., Gay RE., et al. Cartilage destruction in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61; (suppl II); ii87-ii88.
37. Liew FY., McInnes IB. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response. *Ann Rheum Dis* 2002; 61; (suppl II); ii100-ii102.

38. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: Textbook of Rheumatology. 4^a edición. WB Saunders Company, 1994.
39. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for management of rheumatoid arthritis. 2002;46:328-46.
40. Gómez-Reino J, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BLOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: multicenter active surveillance. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2122-7.
41. Keffer J, Probert L, Cazlaris H et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*. 1991; 10:4025-31.
42. Miembros del Panel (Comité de Expertos de la SER). Consenso de la Sociedad de Reumatología sobre la terapia con inhibidores TNF en la artritis reumatoide. *RevEspReumatol* 2000; 27:342-4.
43. Miembros del Panel (Comité de Expertos de la SER). Actualización del consenso de la Sociedad de Reumatología sobre la terapia con inhibidores TNF en la artritis reumatoide. *Rev EspReumatol* 2002; 29:51-5.
44. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR et al. Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1999;58 (suppl.1):129-30
45. Mpofo S, Fatima F and Moots RJ. Anti-TNF-therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology* 2004; 44: 271-273.

46. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, Van Vollenhoven RF. Adalimumab restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or Etanercept (Enbrel): Data from the STURE registry. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 1): 260.
47. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept and Infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 2):ii13-ii16.
48. Acevedo-Vásquez E, Gamboa R, Gutiérrez C, Ponce de León D, Sánchez A, Alfaro J, Cucho M, Pastor C, Perich R, Sanchez C. Tuberculosis Risk in patients with rheumatoid arthritis in an underdeveloped country with high tuberculosis prevalence. *Arthritis Rheum* 2004;50:S194.
49. Díaz M. Artritis reumatoide y riesgo de infección por M. tuberculosis en la era del tratamiento bloqueador del factor de necrosis tumoral. *Rev Colomb de Reumatol* 2004; 11(4): 265-7.
50. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S et al. BTS recommendations for assessing risk and for managing mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start Anti-TNF- α treatment. *Thorax*.2005; 60:800-805.
51. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, Pastor C, Harrison J, Sánchez-Schwartz C. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann RheumDis*. 2005; 64: 1360-1361.

52. Felipe OJ, Ruiz O, Valle R. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y el riesgo de infección por tuberculosis. Rev Col Reumatología 2004; 11(4): 306-316.
53. Jorge Ravelo, Víctor Camargo, Roberto Huamanchumo, Alfredo Berrocal, Armando Calvo. VOL. 12 No. 4 - 2005 Respuesta a Tuberculina en Artritis Reumatoide (AR): Un estudio con controles intradomiciliarios.
54. Dukes Hamilton C. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. Arthritis & Rheumatism 2003; 48: 2085-2091.
55. Furst DE. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl II: 62-63.
56. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59(70):504-5.
57. PANLAR and GLADAR. First Latinoamerican Position paper on the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis. Rheumatology 2006; 45: ii7-ii22.
58. Van Gestel AM, Preevo ML, Van Hoft MA, Van Rijwik MH, van de Putte LB, van Riel P. Development and validation of Eular Criteria for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 34-40.
59. Ponce de León D, Acevedo E, Valenzuela G, Sánchez AA, Cucho JM, Perich RA, Pastor C, Harrison J, Sánchez C. Inadequate response to tuberculin purified protein in

patients with rheumatoid arthritis(RA) study in a population with high prevalence of tuberculosis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48(9) abstract: s170-s108.

59. Keffer J, Probert L, Cazlaris H et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.* 1991; 10:4025-31.

60. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1241-1242.

61. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999; 26:743-745.

62. http://fundacredesa.org/fundacredesa/tiki-page.php?pageName=fam_metod_graff 2005

www.bdigital.ula.ve
ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTOBAL

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO

“PREVALENCIA DE TEST DE TUBERCULINA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA CANDIDATOS A TERAPIAS BIOLÓGICAS”.

Lugar y Fecha. _____

Sr./Sra. _____

Ud. ha sido invitada/o a participar del protocolo titulado **“PREVALENCIA DE TEST DE TUBERCULINA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SELECCIONADOS PARA TERAPIA BIOLÓGICA”.**

El objetivo de este proyecto es estudiar la frecuencia de test de PPD positivo en pacientes con Artritis Reumatoidea, así como sus características clínicas en un grupo grande de pacientes de la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal. Todas las evaluaciones que se practiquen serán realizadas o indicadas por el investigador.

La información obtenida será de uso científico y no será divulgada para otros fines.

La información obtenida será de uso científico y no será divulgada para otros fines.

La información obtenida probablemente no tenga relación directa con su enfermedad o su tratamiento pero puede servir para comprender mejor la misma.

No se espera que Ud. tenga riesgo por participar salvo la molestia que implica un pinchazo en el brazo. Ud. tiene derecho a no participar de este estudio y su negativa no afectará la relación con su médico tratante.

Declaro que he recibido una copia del presente para leer antes de firmar, que se me han explicado los detalles del protocolo y que retengo una copia de este consentimiento en mi poder.

Firma del paciente _____

Firma del testigo _____

Firma del investigador _____

ANEXO 2

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
UNIDAD DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTOBAL
SAN CRISTÓBAL – ESTADO TÁCHIRA

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION: PREVALENCIA DE TEST DE TUBERCULINA EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA CANDIDATOS A TERAPIAS BIOLÓGICAS.**

Instrumento de Recolección de Datos

NUMERO DE HISTORIA _____

Cédula de Identidad: _____

FECHA _____

LUGAR de NACIMIENTO _____

NOMBRES: _____

APELLIDOS _____

DIRECCION _____

TELEFONOS _____

EDAD: _____ SEXO: _____ (FEMENINO: 1 MASCULINO: 2) OCUPACIÓN _____

ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS: (1=SI, 2=NO)

FUE VACUNADO CON BCG: SI (1) _____ NO (2) _____ DESCONOCE (3) _____

CONOCE Y ESTUVO EN CONTACTO CON ALGUNA PERSONA QUE HAYA PADECIDO
TUBERCULOSIS? _____ EN LA FAMILIA? _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA: MESES: _____ AÑOS _____

OTRAS ENFERMEDADES _____

TRATAMIENTO: CORTICOESTEROIDES: _____ INICIO _____ AÑOS _____ DOSIS _____

Methotrexate _____ Leflunomida _____ Otros: _____

RESULTADO PPD: _____ Tamaño de PPD _____

Tipo de terapia a recibir: Embrel® (Etanercept) _____ Humira® (Adalimumab) _____ Remicade®

(Infliximab) _____ Condición socioeconómica . Escala de Graffar _____

ANEXO 3

GRUPOS DE RIESGO DE ACUERDO A LA REACTIVIDAD A LA TUBERCULOSIS

| PPD >5mm | PPD >10mm | PPD >15mm |
|--|--|---------------------------------|
| - Contactos de un caso activo -Co-infección con VIH -Tb residual inactiva no tratada -Pacientes trasplantados o que reciben >15mg/día de prednisona o equivalente | - Inmigrantes recientes -Usuarios de drogas intravenosas -Residentes/empleados de asilos, prisiones, etc. -Laboratoristas de tuberculosis | -Sujetos sin factores de riesgo |

* Am J RespCrit Care Med 2000; 161: 1376-1395

www.bdigital.ula.ve