

ARTÍCULO ORIGINAL

Riesgo de tuberculosis en pacientes con enfermedades reumatológicas y uso de terapia biológica en un hospital de tercer nivel

Ruth Almeida Guillén, Mayra Castillo Jurado, José Alcívar Guerra, José Triana Santillán, Roberto Florencia Peña

Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador.

Risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases and use of biological therapy in a tertiary hospital

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis latente, terapia biológica, enfermedad reumática autoinmune

KEYWORDS

Latent tuberculosis, biological therapy, autoimmune rheumatic disease

CORRESPONDENCIA

Almeida Guillén Ruth.
ruthalmeida@yahoo.com

CONFLICTO DE INTERESES

Este estudio no tiene conflictos de interés. La recopilación de datos y el análisis estadístico fue realizado sin influencia de la industria.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente manuscrito no requirió fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Objetivo: determinar la incidencia y riesgo de TB latente y tuberculosis activa en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes (ERAS) que reciben terapia biológica, así como establecer los factores de riesgo asociados en esta población.

Diseño: Se realizó un estudio de tipo transversal, retrospectivo en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con medicación biológica del Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) de Guayaquil-Ecuador que acudieron a la consulta externa de reumatología dentro del periodo comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2024. Los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) para las diferentes ERAS.

Materiales y métodos: Se realizó la revisión de las historias clínicas de individuos con ERAS que asistieron a la consulta de reumatología del HETMC. Se identificó los sujetos con uso de terapia biológica que fueron sometidos a valoración previa para detección de TB latente, posterior reactivación y desarrollo de TB pulmonar o extra-pulmonar.

Resultados: La presencia de TB activa se reportó en 24 (1.91%) sujetos antes del inicio de biológico, 16 (53.3%) sujetos con TB activa tenían diagnóstico de AR. Entre los factores que mostraron asociación significativa para TB activa previo a terapia biológica

gico se encuentra: infección por VIH/SIDA ($p < 0.001$), enfermedad pulmonar intersticial ($p = 0.016$), uso de leflunomida ($p = 0.009$) y LES ($p = 0.006$). Posterior al inicio de terapia biológica, 217 (13.8%) y 29 (1.8%) pacientes fueron catalogados con TB latente y TB activa respectivamente. De los 29 casos de TB activa posterior a tratamiento biológico, solo 14 fueron detectados previo a inicio de terapia por la prueba de PPD. Se observó correlación bilateral significativa para reactivación de TB en sujetos con sexo masculino [OR 3.3 (IC95% 1.6 – 7) $p < 0.001$], AR [OR 4.3 (IC95% 1.3 – 13.7) $p = 0.018$], EA [OR 2.4 (IC95% 1 – 5.5) $p = 0.037$], tratamiento con Adalimumab [OR 3.1 (IC95% 1.3 – 7.1) $p = 0.004$] y ciclofosfamida [OR 3.7 (IC95% 1.1 – 13.) $p = 0.025$].

La tasa de incidencia de tuberculosis por 10.000 personas/año posterior a inicio del tratamiento biológico fue de 184.8 casos para TB activa y 1383 para TB latente. El riesgo de reactivación TB en la cohorte total tuvo un OR 2.9 (CI95% 1.4 – 6.2) $p = 0.004$. No se observaron diferencias significativas para sexo, edad, tipo de enfermedad reumática autoinmune, tipo de biológico, comorbilidades o FARMES.

Conclusión: En este estudio se observó una alta tasa de incidencia de reactivación de TB, los factores de riesgo observados fueron: sexo masculino, terapia inmunosupresora, uso de Anti TNF monoclonal, enfermedad pulmonar intersticial y la presencia de infecciones como HIV/SIDA. Datos que deben ser evaluados a la hora de iniciar terapia biológica en este grupo de pacientes.

ABSTRACT

Objective: determine the incidence and risk of latent TB and active tuberculosis in patients with rheumatological diseases receiving biological therapy, as well as establish the associated risk factors in this population.

Design: A cross-sectional, retrospective study was carried out on patients with rheumatic diseases being treated with biological medication at the Dr. Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital (HETMC) in Guayaquil-Ecuador who attended the rheumatology outpatient clinic within the period between January 2010 and January 2024. Patients met the American College of Rheumatology diagnostic criteria for the different ERAs.

Results: The presence of active TB was reported in 24 (1.91%) subjects before the start of biological, 16 (53.3%) subjects with active TB had a diagnosis of RA. Among the factors that showed a significant association for active TB prior to biological therapy were: HIV/AIDS infection ($p < 0.001$), interstitial lung disease ($p = 0.016$), use of leflunomide ($p = 0.009$) and SLE ($p = 0.006$). After starting biological therapy, 217 (13.8%) and 29 (1.8%) patients were classified as having latent TB and active TB respectively. Of the 29 cases of active TB after biological treatment, only 14 were detected prior to starting therapy by the PPD test. A significant bilateral correlation was observed for TB reactivation in subjects with male sex [OR 3.3 (95% CI 1.6 – 7) $p < 0.001$], RA [OR 4.3 (95% CI 1.3 – 13.7) $p = 0.018$], AD [OR 2.4 (95% CI 1 – 5.5) $p = 0.037$], treatment with Adalimumab [OR 3.1 (95% CI 1.3 – 7.1) $p = 0.004$] and cyclophosphamide [OR 3.7 (95% CI 1.1 – 13.) $p = 0.025$].

The incidence rate of tuberculosis per 10,000 people/year after starting biological treatment was 184.8 cases for active TB and 1383 for latent TB. The risk of TB reactivation in the total cohort had an OR 2.9 (95% CI 1.4 – 6.2) $p = 0.004$. No significant differences were observed for sex, age, type of autoimmune rheumatic disease, type of biological, comorbidities or DMARDs.

Conclusion: In this study, a high incidence rate of TB reactivation was observed. The risk factors observed were: male sex, immunosuppressive therapy, use of monoclonal Anti-TNF, interstitial lung disease and the presence of infections such as HIV/AIDS. Data that must be evaluated when starting biological therapy in this group of patients.

INTRODUCCIÓN

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) ha acompañado a la humanidad desde el inicio de la civilización. A pesar de los avances científicos, sigue siendo un problema de salud global. Según la organización mundial de la salud (OMS), un cuarto de la población mundial está infectada de forma latente, y entre el 5–15% desarrollará tuberculosis (TB) activa.¹ La transición de estado latente a activo depende de factores de riesgo como desnutrición, SIDA, diabetes, enfermedades del parénquima pulmonar, tabaquismo, alcoholismo y uso de inmunosupresores.² En pacientes con enfermedades reumáticas, la medicación inmunológica (biológica y

no biológica) ha incrementado la prevalencia de TB, a lo que se suman los factores de riesgo asociados al tipo de enfermedad, tratamiento y comorbilidades.^{3,4} La prevalencia de tuberculosis activa en enfermedades reumáticas ha sido extensamente evaluada en varias cohortes nacionales e internacionales, estableciéndose los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de reactivación de TB en pacientes reumáticas en uso medicación inmunológica.⁵

Entre las enfermedades con mayor asociación de reactivación de TB se encuentran la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) como paradigmas de alto riesgo; respecto a la medicación, los inmunológicos no biológicos (corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, etc).^{6,7,8}

Entre las drogas inmunológicas biológicas, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) representan el mayor riesgo para la reactivación de tuberculosis, esta molécula juega un rol esencial en el control del Mtb interviniendo en la activación y mantenimiento del granuloma.⁹⁻¹³ La localización más frecuente es la TB pulmonar, mientras que TB miliar representa menos del 20% de las manifestaciones de TB en la mayoría de las cohortes.¹⁴

En paciente con AR y LES, el riesgo de reactivación de TB es mayor que la población general,¹⁵ y puede incrementarse hasta 4 veces en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF,¹⁶ de esta categoría de medicamentos, Infliximab representa el riesgo más alto, el cual puede elevarse hasta 30 veces respecto a la población general.¹⁷ El riesgo también difiere entre las cohortes en relación al lugar del estudio, por ejemplo, los pacientes asiáticos presentan la tasa más elevada de reactivación de TB cuando son expuestos a anti-TFN, con un riesgo aumentado de 26 veces respecto a la población general.¹⁸

En la actualidad, la detección (screening) de TB latente o activa por medio de PPD (derivado proteico purificado) o IGRA (interferón-gamma release assay) en conjunto con valoración radiográfica y clínica es mandatorio para pacientes previo a iniciar medicación biológica (en especial anti-TFN) en la mayoría de los países.^{19,20} En Ecuador, el riesgo de reactivación de TB en pacientes con enfermedades reumáticas tratados con terapia biológica no ha sido estudiado. Por lo tanto, nuestro estudio tuvo como objetivo deter-

minar la incidencia y riesgo de TB latente y tuberculosis activa en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben terapia biológica, así como establecer los factores de riesgo asociados en esta población.

METODOLOGÍA

— Diseño de estudio

Se realizó un estudio de tipo transversal, retrospectivo en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con medicación biológica del Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) de Guayaquil-Ecuador que acudieron a la consulta externa de reumatología dentro del periodo comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2024. Los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) para las diferentes ERAS.

Pacientes y población de estudio

Se realizó la revisión de las historias clínicas de individuos con enfermedades reumáticas que asistieron a la consulta de reumatología del HETMC. Se identificó los sujetos con uso de terapia biológica que fueron sometidos a valoración previa para detección de TB latente, y se evaluó en el seguimiento posterior el riesgo de reactivación y desarrollo de TB pulmonar o extra-pulmonar.

Recopilación de datos

En todos los sujetos se recopiló información correspondiente a las características demográficas y clínicas como: edad, sexo, comorbilidades, tipo de enfermedad reumática, tipo de medicación biológica, tiempo de uso de medicación biológica, medicación FARME (fármacos modificadores de la enfermedad reumática) no biológica, uso de corticoides, resultado de prueba de PPD, presencia y tipo de TB.

Detección de tuberculosis

Todos los sujetos fueron sometidos a pruebas de detección de TB latente o activa. La prueba para detección de TB latente fue el PPD previo al inicio de terapia, y en aquellos con prueba considerada negativa (valor de PPD menor a 5mm), se realizó un PPD de refuerzo (Booster) entre los 7 a 10 días de inicio de terapia para confirmar la negatividad del resultado inicial.²¹ Además, se realizó radiografía estándar de tórax en todos los sujetos independientemente del resultado del PPD.²

La reevaluación se realizó anualmente después de iniciada la terapia biológica para descartar TB latente o activa. La prueba realizada para seguimiento también fue PPD por medio de la técnica de Mantoux. La lectura de la prueba fue realizada a las 48 horas posteriores a la aplicación. Se consideró reactivación para TB latente aquellos con induración mayor a 5mm. Posteriormente, los sujetos con resultado positivo fueron sometidos nuevamente a una radiografía estándar de tórax o tomografía.

La metodología usada para excluir presencia de TB activa incluyó la no presencia de síntomas pulmonares asociados a TB, entre los que se encuentran tos productiva o no productiva, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. También la radiografía normal y la carencia de signos de TB extra pulmonar.²²

Aquellos pacientes con presencia de TB latente por prueba de PPD positiva recibieron tratamiento profiláctico con Isoniazida 300 mg cada día por 6 meses. En sujetos que desarrollaron TB activa posterior al uso de tratamiento biológico, se suspendió el tratamiento biológico, y se inició tratamiento para TB activa. Una vez terminado el tratamiento para TB activa, se reinició el tratamiento biológico en aquellos con resolución completa de la infección. Los criterios de resolución de TB activa fueron basados en la guía de tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos de la OMS.²³

Debido a la pobre disponibilidad hospitalaria, IGRA no fue incluida dentro del estudio.

Análisis de datos

Los datos expresados como medias o medianas, según su distribución, para los datos categóricos se expresaron en términos de frecuencias o porcentajes. Los datos se compararon utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Además, para evaluar la carga de tuberculosis (TB) en pacientes sometidos a terapia biológica, se calculó la prevalencia de TB latente y activa antes del inicio del tratamiento, así como la densidad de incidencia de nuevos casos de TB tras el inicio de los tratamientos biológicos. La prevalencia se determinó identificando el número de pacientes con infección tuberculosa latente (ITBL) confirmada o TB activa al inicio, antes de la primera dosis de terapia biológica, dividido entre el número total de pacientes sometidos a cribado de TB antes del inicio del tratamiento, y expresado como porcentaje. Para la densidad

de incidencia, se evaluó el número de nuevos casos de TB diagnosticados (latente o activa) que se produjeron tras el inicio de los tratamientos biológicos durante el período de seguimiento del estudio. La tasa de incidencia se calculó dividiendo el número de nuevos casos de TB entre el total de personas-año en riesgo, definido como el tiempo acumulado de seguimiento de todos los pacientes desde el inicio de la terapia biológica hasta la aparición de TB, la pérdida de seguimiento, el fallecimiento o el final del período de observación. Los resultados se expresaron como casos por 10.000 personas-año para facilitar la estandarización y la comparación con datos internacionales. La asociación se determinó por medio de regresión logística binaria.

El programa estadístico utilizado fue SPSS “Statistics for Windows, Versión 25.0 (2015; IBM). La significancia fue interpretada como valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

—
1569 sujetos con PPD fueron incluidos, 1181 (73.3%) mujeres, la mediana de edad global fue de 55 años [rango intercuartilo (RIC) 44 – 65]. La enfermedad reumática más común fue AR con un total de 981 (62.5%), con 830 (98.6%) presentando positividad para Factor Reumatoide (FR) y/o Anti-CPP (Anti-cyclic citrinullated peptide), seguido por Espondilitis Anquilosante (EA) en 218 (13.9%). La mediana de duración de la enfermedad fue de 12 años (RIC 8 – 18.75). La medicación biológica más frecuente fue Anti-TNF, con 727 en tratamiento con Etanercept (46.3%). La mediana de duración de tratamiento biológico fue de 6 años (RIC 3 – 10). El resto de las características demográficas se encuentran en la tabla #1.

Trescientos ochenta sujetos (24.22%) presentaron positividad para PPD previo al inicio de terapia biológica. De estos, 234 (61.4%) tenían diagnóstico de AR con 193 (82.5%) AR seropositivo. 194 (51.1%) sujetos en tratamiento con metotrexato previo al inicio de terapia biológica tuvieron PPD+. La presencia de TB activa se reportó en 24 (1.91%) sujetos antes del inicio de biológico, 16 (53.3%) sujetos con TB activa tenían diagnóstico de AR. Tabla 2 muestra el estado de TB en la cohorte previo a terapia biológica. Entre los factores que mostraron asociación significativa para TB activa previo a terapia biológico se encuentra: infección por VIH/SIDA ($p < 0.001$), neumonía intersticial ($p = 0.016$), uso de leflunomida ($p = 0.009$), LES ($p = 0.006$).

Tabla 1. Características de los pacientes con enfermedades autoinmunes recibiendo biológicos

VARIABLE	N (%)
Tamaño de muestra, n (%)	1569 (100)
Sexo, n (%)	
Mujer	1181 (75.3)
Hombre	388 (24.7)
Edad en años, mediana (RIC)	55 (44 – 65)
Enfermedad reumática, n (%)	
Artritis Reumatoide (AR)	981 (62.5)
- Seropositiva	830 (98.6)
- Seronegativa	151 (1.4)
Espondilitis Anquilosante (EA)	218 (13.9)
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	143 (9.1)
Artropatía psoriásica (APs)	143 (9.1)
Esclerosis sistémica	18 (1.1)
Miopatía inflamatoria	14 (0.9)
Rhupus	12 (0.8)
Vasculitis	8 (0.5)
Síndrome de Sjögren (SSJ)	7 (0.4)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EEI)	7 (0.4)
Enfermedad de Reiter (ER)	7 (0.4)
Enfermedad de Still del Adulto	6 (0.4)
Uveítis	4 (0.3)
Psoriasis	1 (0.1)
Duración de la enfermedad en años, mediana (RIC)	12 (8 – 18.75)
Duración de terapia biológica en años, mediana (RIC)	6 (3 – 10)
Terapia biológica, n (%)	
Etanercept	727 (46.3)
Infliximab	331 (21.1)
Rituximab	305 (19.4)
Adalimumab	195 (12.4)
Tocilizumab	185 (11.8)
Colimumab	10 (0.6)
Secukinumab	5 (0.3)
Tofacitinib	20 (1.3)
Certolizumab	2 (0.1)
Tabaquismo, n (%)	52 (3.3)
Comorbilidades, n (%)	
Enfermedad Pulmonar Intersticial	78 (5.9)
VIH	3 (0.2)
Diabetes Mellitus	107 (6.8)
Hipertensión arterial esencial	386 (24.6)
Hipertensión Pulmonar	11 (0.7)
Dislipidemia	151 (9.6)
Hipotiroidismo	164 (10.5)
Osteoporosis	272 (17.3)
Gastritis	208 (13.3)
Asma Bronquial	22 (1.4)
Infecciones	90 (5.7)
Obesidad	28 (1.8)
Artrosis	142 (9.1)
Herpes Zoster	35 (2.2)
Neoplasia Maligna	30 (1.9)
Migraña	11 (0.7)
Litiasis Renal	64 (4.1)
Fibromialgia	59 (3.8)
Psoriasis	134 (8.5)
Anemia Hemolítica	12 (0.8)
Amiloidosis	6 (0.4)
Anemia	16 (1.0)
Ansiedad y/o depresión	31 (2.0)
Enfermedad renal crónica	32 (2.0)
Insuficiencia Hepática Crónica	2 (0.1)
Hemorroides	27 (1.7)
Toxoplasmosis	3 (0.2)
Gotas	4 (0.3)
Pénfigo	1 (0.1)
Enfermedad Cerebrovascular	7 (0.4)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	3 (0.2)
Medicación antirreumática previo a terapia biológica, n (%)	
Metotrexato	681 (43.4)
Hidroxicloroquina	205 (13.1)
Leflunomida	91 (5.8)
Sulfasalazina	138 (8.8)
Ciclofosfamida	48 (3.1)
Ciclosporina	9 (0.6)
Micofenolato de Mofetilo	76 (4.8)
Azatioprina	19 (1.2)
Inmunoglobulinas	10 (0.6)
Corticosteroides <5mg/día, n (%)	495 (31.5)

Tabla 2. Prevalencia de tuberculosis en enfermedades reumatológicas.

CARACTERÍSTICA	PPD + (%) PREVIO A BIOLÓGICO	TB ACTIVA (%) PREVIO A BIOLÓGICO	TB (%) DURANTE TRATAMIENTO BIOLÓGICO	VALOR DE p
Media de edad en años (desviación estándar)	53.66 ± 13.99	49.81 ± 12.98	50.62 ± 12.52	p=0.224
Sexo, n (%)				p=<0.001
Mujer	258 (21.8)	25 (2.1)	14 (1.2)	
Hombre	122 (31.4)	5 (1.3)	15(3.9)	
Enfermedad Reumática, n (%)				
AR	234 (23.9)	16 (1.6)	12 (1.2)	p=0.018
LES	6 (4.2)	7 (4.9)	2 (1.4)	p=0.676
EA	79 (36.2)	3 (1.4)	8 (3.7)	p=0.037
APs	51 (35.7)	1 (0.7)	4 (2.8)	p=0.377
Esclerosis sistémica	4 (22.2)	0 (0)	1 (5.6)	p=0.240
SSJ	1 (0.3)	1 (4.2)	1 (5.6)	N/A
EII	1 (0.3)	0	0	N/A
E. de Reiter	2 (0.5)	1 (4.2)	2 (28.6)	N/A
Uveítis	1 (0.3)	0	0	N/A
Vasculitis	0	0	0	N/A
E. de Still Adulto	0	0	0	N/A
Miopatía inflamatoria	0	0	0	N/A
Psoriasis	0	0	0	N/A
Medicación previa a terapia biológica, n (%)				
Metotrexato	195 (28.6)	11 (1.6)	12 (1.8)	p=0.693
Sulfasalazina	36 (26.1)	3 (2.2)	6 (4.3)	p=0.027
Hidroxicloroquina	34 (16.6)	6 (2.9)	2 (1.0)	p=0.289
Leflunomida	25 (27.5)	5 (5.5)	2 (2.2)	p=0.833
Ciclofosfamida	3 (6.3)	0	3 (6.3)	p=0.025
Azatioprina	3 (15.8)	3 (15.8)	0	N/A
Micofenolato	3 (3.9)	2 (2.16)	3 (3.9)	p=0.180
Ciclosporina	2 (22.2)	0	0	N/A
Inmunoglobulinas	0	0	1 (11.1)	N/A
Corticosteroides <5mg/día, n (%)	99 (20)	15 (3.0)	8 (1.6)	p=0.551
Medicación biológica, n (%)				
Adalimumab	66 (33.8)	1 (0.5)	9 (4.6)	p=0.004
Etanercept	217 (29.8)	12 (1.7)	10 (1.4)	p=0.086
Infliximab	102 (29.7)	3 (0.9)	10 (3.0)	p=0.086
Tocilizumab	40 (21.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	p=0.143
Rituximab	63 (20.7)	13 (4.3)	6 (2.0)	p=0.928
Colimumab	4 (40)	0	0	N/A
Secukinumab	1 (20)	0	0	N/A
Tofacitinib	5 (25)	0	0	N/A
Certolizumab	0	0	0	N/A

Los porcentajes están dentro de las características.

AR= Artritis Reumatoide, EA= Espondilitis Anquilosante, LES= Lupus eritematoso sistémico, APs= Artropatía Psoriásica, SSJ= Síndrome de Sjögren, EII= Enfermedad Inflamatoria Intestinal. E.Reiter= Enfermedad de Reiter.

Posterior al inicio de terapia biológica y durante el período de 10 años del estudio, los pacientes tuvieron control anual de PPD; 217 (13.8%) y 29 (1.8%) pacientes fueron catalogados con TB latente (PPD positiva) y TB activa respectivamente. Se observó aumento de riesgo para reactivación de TB en sujetos con sexo masculino [OR 3.3 (IC95% 1.6 – 7) $p < 0.001$], AR [OR 4.3 (IC95% 1.3 – 13.7) $p = 0.018$], EA [OR 2.4 (IC95% 1 – 5.5) $p = 0.037$] tratamiento con Adalimumab [OR 3.1 (IC95% 1.3 – 7.1) $p = 0.004$] y tratamiento con sulfasalazina [OR 2.7 (IC95% 1.1 – 7) $p = 0.027$], ciclofosfamida [OR 3.7 (IC95% 1.1 – 13.) $p = 0.025$].

Tabla 3. Prevalencia de tuberculosis posterior a uso de medicación biológica.

CARACTERÍSTICA	TB ACTIVA DESPUÉS DE TERAPIA BIOLÓGICA.*	VALOR DE p
Hombres, n (%)	15(3.9)	p=<0.001
Medicación biológica, n (%)		
Adalimumab	9 (4.6)	p=0.004
Etanercept	10 (1.4)	p=0.086
Infliximab	10 (3.0)	p=0.086
Tocilizumab	1 (0.5)	p=0.143
Rituximab	6 (2.0)	p=0.928
Golimumab	0	N/A
Secukinumab	0	N/A
Tofacitinib	0	N/A
Certolizumab	0	N/A
Enfermedad reumática, n (%)		
AR	12 (1.2)	p=0.018
EA	8 (3.7)	p=0.037
LES	2 (1.4)	p=0.676
APs	4 (2.8)	p=0.377
Esclerosis sistémica	1 (5.6)	p=0.240
Miopatía Inflamatoria	0	N/A
Vasculitis	0	N/A
SSJ	0	N/A
EEI	0	N/A
Enfermedad de Reiter	2 (28.6)	N/A
Still del Adulto	0	N/A
Uveítis	0	N/A
Psoriasis	0	N/A
Medicación antirreumática, n (%)		
Metotrexato	12 (1.8)	p=0.693
Sulfasalazina	6 (4.3)	p=0.027
Hidroxicloroquina	2 (1.0)	p=0.289
Leflunomida	2 (2.2)	p=0.833
Ciclofosfamida	3 (6.3)	p=0.025
Micofenolato	3 (3.9)	p=0.180
Ciclosporina	0	N/A
Azatioprina	0	N/A
Inmunoglobulinas	1 (10.0)	N/A
Corticosteroides <5mg/día, n (%)	8 (32.0)	p=0.551

AR= Artritis Reumatoidea, EA= Espondilitis Anquilosante, LES= Lupus eritematoso sistémico, APs= Artropatía Psoriásica, SSJ= Síndrome de Sjögren, EEI= Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

No se observaron diferencias significativas para edad, comorbilidades o uso de corticoides a baja dosis en relación a reactivación de TB en los pacientes posterior a uso de terapia biológica.

Incidencia de tuberculosis

La tasa de tuberculosis por 10.000 personas/año posterior a inicio del tratamiento biológico fue de 184.8 casos para TB activa y 1383 para TB latente. La tasa de reactivación de tuberculosis por cada 10.000 personas usando la prueba PPD fue de 763.2 (IC95% 485.4 – 1040.9) casos. En las ERAS fue de 122.3 (IC95% 53.1 – 191.5), 367.0 (IC95% 112.7 – 621.3), 279.7 (IC95% 5.6 – 553.8), 139.9 (IC95% no alcanzada) para AR, EA, APs y LES, respectivamente. Mientras que de acuerdo a los medicamentos biológicos recibidos la incidencia fue de 137.6 (IC95% 52.3 – 222.8), 461.5 (IC95% 160.0 – 763.1), 302.1 (IC95% 114.9 – 489.4) para Etanercept, Adalimumab e Infliximab respectivamente por cada 10.000 personas. De los 29 casos de TB activa posterior a tratamiento biológico, solo 14 fueron detectados previo a inicio de terapia por la prueba de PPD. El riesgo de reactivación TB en la cohorte total [OR 2.9 (CI95% 1.4 – 6.2) $p = 0.004$], con mayor probabilidad para tratamiento FARME con sulfasalazina [OR 4.7 (CI95% 1.3 – 16.4) $p = 0.016$]. No se observaron diferencias significativas para sexo, edad, tipo de ERA, tipo de biológico, comorbilidades u otros FARMES.

A la fecha de publicación, este estudio constituye el primer trabajo científico en el cual se evalúa la prevalencia de TB latente, así como su reactivación (TB activa) en paciente ecuatorianos con enfermedades reumáticas, al igual que los factores de riesgo. Por tanto, este estudio representa una importante contribución para la disponibilidad de datos epidemiológicos de TB, factores de riesgo asociados a esta población los cuales proporcionan bases para el desarrollo de estrategia de manejo y prevención en esta población susceptible.

En nuestro estudio, se observó una prevalencia del 1.8% y una incidencia de 184.8 casos por cada 10,000 personas-año de tuberculosis activa tras doce meses de terapia biológica. Estos valores son significativamente superiores a los reportados en otros países. Las cohortes europeas reportan bajas tasas de TB activa en comparación al resto del mundo, en Inglaterra se registró una prevalencia del 0.37% y una incidencia de 37.3 casos por 10,000 habitantes en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF.²⁴ En Eslovenia, la prevalencia fue del 0.32% y la incidencia de 8 casos por 10,455 personas-año en pacientes con AR, EA y APs en tratamiento con anti-TNF.²⁵ Turquía reportó una prevalencia del 1.16% y una incidencia de 42.3 casos por

10,000 personas-año en pacientes con AR, EA y EII.¹⁵ Mientras que, en África, Sudáfrica reportó una prevalencia del 1.94% y la incidencia de 124 casos por 10,000 personas-año en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas.²⁶ Al evaluar el continente americano, en Brasil se registró una prevalencia del 0.73% y una incidencia de 73.4 casos por 10,000 personas-año en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con anti-TNF. Por su parte, en las poblaciones asiáticas, Vietnam reportó una prevalencia del 1.6% y una incidencia de 166.7 casos por 10,000 personas-año.²⁰ En China, se reportó una prevalencia de 0.7% y una incidencia de 77.5 casos por 10,000 personas año.¹⁴ Estos datos reflejan una elevada tasa de TB en poblaciones fuera del continente europeo.

En nuestro estudio, el tratamiento con Adalimumab, un anti-TNF monoclonal se encontró mayor probabilidad de TB activa en comparación con anti-TFN no monoclonal como Etanercept, esta correlación asociación está en concordancia con los reportes internacionales que señalan mayor riesgo de TB para anticuerpos monoclonales anti-TFN.^{17,18,24,26} AR y EA fueron las enfermedades con mayor riesgo para TB activa en nuestra cohorte, para lo cual existen pocos estudios que reporten esta asociación.¹⁴ Sin embargo, la mayoría de los estudios evalúa el uso de biológicos, principalmente anti-TFN en población específica para AR o EA. El aumento de riesgo reportado en nuestra población para sexo masculino, también fue observado en la cohorte de Sudáfrica.²⁶

Nuestro estudio presenta varias limitantes, los datos de registro representan principalmente a individuos con mayores ventajas por tratarse de un hospital de tercer nivel con acceso a través de seguro médico, quienes tienen menor exposición y riesgo de desarrollar TB, lo que dificulta generalizar los hallazgos a la población reumatológica más amplia. A pesar de esto, el riesgo de tuberculosis es elevado, incluso mayor que países de la región, Asia y África. El estudio está sujeto a las limitaciones inherentes de la investigación tipo retrospectiva, como la falta de datos sobre posibles factores de confusión (exposición acumulada a esteroides). Por ser un estudio de centro único, la representación significativa de la población es una de las dificultades. Sin embargo, este estudio presenta datos evaluados en un período de 10 años en una población que abarca individuos de cinco provincias del Ecuador incluyendo las islas Galápagos, dicha población se distribuye 52% en la zona urbana y 48% en la zona rural, lo que aporta diversidad a este grupo poblacional.

Esta investigación constituye un paso importante en el estudio de pacientes con enfermedades reumáticas con uso de medicación biológica en Ecuador y representa un punto de partida para desarrollar estudios más rigurosos para la implementación de estrategias de prevención del manejo de TB a nivel nacional.

CONCLUSIONES

— En este estudio se observó una alta tasa de incidencia de reactivación de TB, los factores de riesgo observados fueron: sexo masculino, terapia inmunosupresora, uso de Anti TNF monoclonal, enfermedad pulmonar intersticial y la presencia de infecciones como HIV/SIDA. Datos que deben ser evaluados a la hora de iniciar terapia biológica en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

-
1. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E9–12.
 2. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):145–52.
 3. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol.* 2019 Apr 25;45:e20190023.
 4. Shobha V, Chandrashekar S, Rao V, Desai A, Jois R, Dharmanand BG, et al. Biologics and risk of tuberculosis in autoimmune rheumatic diseases: A real-world clinical experience from India. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(2):280–7.
 5. He D, Bai F, Zhang S, Jiang T, Shen J, Zhu Q, et al. High Incidence of Tuberculosis Infection in Rheumatic Diseases and Impact for Chemoprophylactic Prevention of Tuberculosis Activation during Biologics Therapy. *Clin Vaccine Immunol.* 2013 Jun;20(6):842–7.
 6. Sundbaum JK, Arkema EV, Bruchfeld J, Jonsson J, Askling J, Baecklund E. Tuberculosis in Biologic-naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Tuberculosis Characteristics. *J Rheumatol.* 2021 Aug 1;48(8):1243–50.
 7. Al-arbi KMS, Magula NP, Mody GM. Tuberculosis remains a major burden in systemic lupus erythema-

- tosus patients in Durban, South Africa. *Front Med* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Feb 4];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1118390/full>
8. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. [cited 2025 Feb 4]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21705>
 9. Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2012 Apr 1;188(7):3169–78.
 10. Sundaram K, Vajravelu LK, Velayutham R, Mohan U. Progression of tuberculosis among patients with rheumatic diseases – A systematic review and meta-analysis. *Indian J Tuberc*. 2023 Jul 6; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570723001294>
 11. Kaufmann SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*. 2001 Oct;1(1):20–30.
 12. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008 Oct 1;8(10):601–11.
 13. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015 Dec 1;42(12):2229–37.
 14. Liu X, Zhang L, Zhang F, Zeng X, Zhao Y, Wang Q, et al. Prevalence and risk factors of active tuberculosis in patients with rheumatic diseases: a multi-center, cross-sectional study in China. *Emerg Microbes Infect*. 10(1):2303–12.
 15. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, Yegin Z, Okumus G, Arseven O, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1668–75.
 16. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):1986–92.
 17. Sartori NS, Picon P, Papke A, Neyeloff JL, Chakr RM da S. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. *PLOS ONE*. 2019 Dec 2;14(12):e0224963.
 18. Wang X, Wong SH, Wang XS, Tang W, Liu CQ, Niamul G, et al. Risk of tuberculosis in patients with immune-mediated diseases on biological therapies: a population-based study in a tuberculosis endemic region. *Rheumatology*. 2019 May 1;58(5):803–10.
 19. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun 1;14(6):503–9.
 20. Hai BB, Anh TL, Thu PNT, Van HN, Van GV, Van DH. Latent and active tuberculosis development in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic disease-modifying antirheumatic drugs: A single-center prospective study. *PLOS ONE*. 2024 Jan 11;19(1):e0295048.
 21. İlgen U, Karadağ Ö, Emmungil H, Küçükşahin O, Koca SS, Erden A, et al. Tuberculin skin test before biologic and targeted therapies: does the same rule apply for all? *Rheumatol Int*. 2022 Oct 1;42(10):1797–806.
 22. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Clinical Manifestations. In: *Tuberculosis in Adults and Children*. Springer; 2015 [cited 2025 Feb 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344404/>
 23. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
 24. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar 1;69(3):522–8.
 25. Rotar Z, Svetina P, Tomsic M, Hočevar A, Prapotnik S. Tuberculosis among patients treated with TNF inhibitors for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in Slovenia: a cohort study. *BMJ Open*. 2020 Feb 1;10(2):e034356.
 26. Pettipher C, Benitha R. Tuberculosis in biologic users for rheumatic diseases: results from the South African Biologics Registry (SABIO). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 1;79(2):292–9.