

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

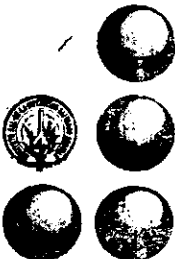
6
2ej.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESPUESTA A LA APLICACION INTRADERMICA DEL PPD RST 5U Y DE 8 ANTIGENOS UNIVERSALES, EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO Y CONTROLES SANOS.

TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO UNIVERSITARIO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A:

DRA. VIRGINIA PASCUAL RAMOS



INNSZ

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1998

262473



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de medicina

División de Postgrado

Título: estudio comparativo de la respuesta a la aplicación intradérmica del PPD RST 5U y de 8 antígenos universales, en pacientes con lupus eritematoso y controles sanos.

Tesis para obtener el título de Especialidad en Reumatología

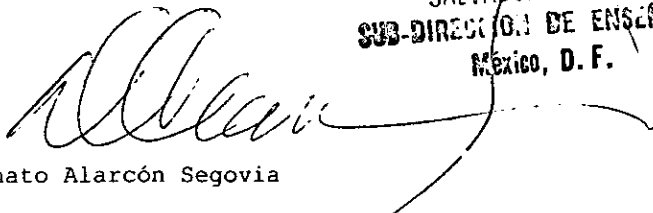
Presenta: Dra. Virginia Pascual Ramos

México DF, 1998.

Dr. Efraín Díaz Jouanen

Subdirector General de Enseñanza del INNSZ

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D. F.



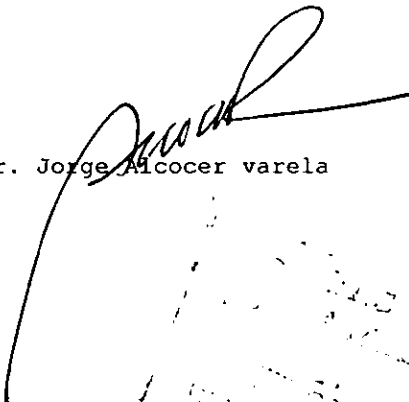
Dr. Donato Alarcón Segovia

Profesor Titular del Curso de la Especialidad en Reumatología



Dra. Blanca Estela Hernández Cruz

Tutor de tesis



Dr. Efraín Díaz Jouanen y Dr. Jorge Alcocer varela

Asesores de tesis



INDICE

	Páginas
I. Introducción	4 a 12
II. Justificación	12 y 13
III. Objetivos	14
IV. Hipótesis	14
V. Materiales y métodos	15 a 23
1. Diseño	15
2. Esquema de muestreo	15
3. Elegibilidad	16
4. Criterios de exclusión	16
5. Realización de la prueba	16 a 19
6. Variables a evaluar	19 y 20
7. Definiciones operacionales	20
8. Análisis estadístico	21
9. Etica	21 y 22
10. Efectos secundarios	22 y 23
VI. Resultados	24 a 44
VII. Discusión	45 a 50
VIII. Conclusiones	51
IX. Tablas	52 a 66
X. Apéndice	67 a 70
XI. Referencias	71 a 78

al estudio y unicamente 1 enfermo recibió 2 pulsos de ciclofosfamida intravenosa, tras la aplicación de las pruebas cutáneas. El 31% de los enfermos (14) recibió cloroquina; de ellos 10 pacientes recibieron 150 mg al día, 9 de ellos, por un mínimo de 90 días. Unicamente 1 paciente (2.22%) recibió 15 mg. de metotrexate a la semana, por un periodo de 7 semanas.

Doce pacientes (24%) recibieron antiinflamatorios no esteroideos diferentes a la aspirina (AINES), siendo el más frecuentemente indicado la indometacina (8 casos), a dosis de 150 mg al día en 5 casos, por al menos 90 días.

La mayoría de los enfermos, 38 de 45 (84.4%) recibió otro tratamiento además del inmunosupresor, siendo éste por lo demás variable. Treinta y cinco de 45 (77.8%), recibieron tratamiento inmunosupresor tras la aplicación de las pruebas cutáneas (tabla 2).

Descripción de las características generales y del tratamiento para cada grupo:

- Grupo I (pacientes inactivos y sin tratamiento): se compuso de 10 enfermos, 8 de las cuales eran mujeres, con una edad P de 35.8 años, DE de 13.5 y límites de 20 a 61 años. El MexSLEDAI tuvo un P de 0.2, DE de 0.4, con límite menor de 0 y máximo de 1. El P del índice de gravedad fue de 4.1, con DE de 2.7, límites de 0 a 10 y del índice de daño de 1.1, con DE de 1.5 y límites inferior y superior de 0 y 5 respectivamente (tabla 3). Unicamente 1 paciente de este grupo recibió un AINE, mientras que 7 pacientes (70%) recibieron otro tratamiento (alopurinol

en 1 caso, ácido acetil salicílico (AAS) en 2, hormonales en 3, tetraciclinas en 2, fraxiheparina, acenocumarina, pentoxifilina, trimetropin-sulfametoxazol, omeprazol y metoclopramida en 1, respectivamente). Tras la aplicación de las pruebas cutáneas, un solo enfermo recibió tratamiento inmunosupresor, consistente en prednisona a dosis de 52 mg/día, en los 20 días durante los cuales se realizaron las diferentes lecturas; además, 7 pacientes recibieron otro tipo de tratamiento dentro de la categoría de no inmunosupresor (alopurinol en 1 caso, acenocumarina en 1, hormonales combinados en 1, inotrópicos del tipo dopamina y dobutamina en 1, antibióticos en 2, heparina, pentoxifilina y AAS en 1, analgésicos y antiácidos en 1 y finalmente parches de nitroglicerina en 1).

- Grupo II (inactivos con tratamiento): constó de 10 pacientes, todas mujeres, con una edad P de 35.7, DE de 14.9 y límites de 19 a 66. El MexSLEDAI P fue de 0.7, con DE de 1.0 y límites de 0 a 3. El índice de gravedad P fue de 4, con DE de 2.8, límites de 2 a 10 y el índice de daño P de 1.5, DE de 2.6 y límites de 0 a 8 (tabla 4). Todos estos pacientes, por definición estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor previo a la aplicación de las pruebas cutáneas. Este último se caracterizó por: 9 pacientes, prednisona a dosis variables de 1 a 100 mg/día, siendo la dosis más frecuentemente utilizada la de 5 mg/día, en 2 pacientes; el 80% usó el fármaco, en los 90 días previos a la aplicación de las pruebas cutáneas. Cuatro pacientes recibieron azatioprina, máximo 150 mg/día (2 pacientes), 3 de ellos por

cuando menos 90 días. Seis pacientes recibieron cloroquina, 5 de ellos a dosis de 150 mg/día por cuando menos 2 meses. Un único paciente recibió un AINE por cuando menos tres meses. El 90% de los pacientes recibió otro tratamiento no inmunosupresor (captopril, nifedipina y bloqueadores-H2 en 4 respectivamente, furosemida, dorixina y heparina en 2 casos, antibióticos (amikacina, clindamicina y vancomicina), ciclosporina A, hormonales combinados, insulina, oximetazolona y clorotrimetón en 1 respectivamente). Trás la aplicación de las pruebas cutáneas, todos los enfermos continuaron con el tratamiento inmunosupresor. El 80% recibió prednisona a dosis variables entre 6 y 75 mg/día, 4 de ellos a dosis menores de 10 mg/día; en 6 pacientes, las dosis estuvieron presentes cuando menos 20 días. Únicamente 2 pacientes recibieron azatioprina a dosis de 25 y 50 mg/día respectivamente, durante todo el tiempo en que se efectuaron las lecturas. El 40% de los pacientes recibió cloroquina, 3 de ellos a dosis de 150 mg/día y uno, a dosis de 75 mg/día, siendo la duración del tratamiento, en 3 casos, de 20 días. Finalmente en lo que respecta a este grupo, un único paciente recibió AINE a dosis antiinflamatorias durante los 20 días de lecturas mientras que el 80% recibió tratamiento no inmunosupresor (5 pacientes tratamiento antihipertensivo caracterizado por captopril, lisinopril, nifedipina y prazosín, 4 bloqueadores-H2, 2 furosemida, 4 antibióticos (amikacina, amoxicilina-clavulanato, vancomicina, clindamicina y ceftacidima), 4 paracetamol, 1 hormonales combinados, difenilhidantoina, dopamina y dobutamina, citratos, insulina,

INTRODUCCION:

El lupus eritematoso generalizado (LEG), es una enfermedad generalizada caracterizada por el daño tisular resultante del depósito de anticuerpos y de complejos antígeno-anticuerpo. Este, parece ser el evento final de un proceso que se inicia con la interacción (1) entre una susceptibilidad genética (2-4) y factores ambientales, dando en última instancia una respuesta inmune anormal, caracterizada por alteraciones cuantitativas (5-7) y cualitativas en los linfocitos B y T, anomalías en el repertorio de inmunoglobulinas, así como una retroalimentación defectuosa de la respuesta inmune.

Son numerosas las alteraciones inmunes, tanto humorales como celulares, que se pueden presentar en el LEG; entre éstas se encuentran: alteración de inmunoglobulinas, defectos en la quimiotaxis (8,9), en la actividad fagocítica, en la respuesta de hipersensibilidad retardada, en la capacidad de destrucción intracelular del *Staphylococcus aureus* (10), alteraciones en la capacidad opsónica (11) así como una degradación defectuosa del DNA bacteriano por las células fagocíticas (12). Además se han descrito en los últimos años, alteraciones en algunas citocinas (disminución de IL2, aumento de IL6 e IL10, entre otras), cuyo papel patogénico se perfila como fundamental para explicar parte de las manifestaciones de esta entidad (13). Por todo lo anterior, existe un estado de inmunosupresión en los pacientes con LEG, el cual determina anergia. Se define anergia como la ausencia de respuesta ante un antígeno determinado; así, se

dice que una persona es anérgica cuando no puede montar una respuesta del tipo de hipersensibilidad retardada ante determinados antígenos; de igual manera, las células B y T se dicen anérgicas cuando son incapaces de responder a su antígeno específico bajo condiciones óptimas de estimulación (14). Las reacciones de hipersensibilidad retardada están mediadas por los linfocitos CD4 y citotóxicos CD8, así como macrófagos; la forma típica de manifestación clínica es una dermatitis de contacto, que se puede cuantificar mediante una medición del área afectada determinando así, la magnitud de la respuesta cutánea (14).

Uno de los pilares en el tratamiento del LEG, es el uso de esteroides e inmunosupresores; algunos autores han documentado que dosis diarias de corticosteroides mayores a 15 miligramos (mg), suprimen la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada característica de la prueba de la tuberculina, mientras que dosis alternas de esteroides, en general no lo hacen; sin embargo, no todos los estudios coinciden en que los esteroides alteran la reacción de hipersensibilidad, ya sea a antígenos universales, como cándida y tricofitina, ó más selectivos (15). Por otra parte, se ha descrito que los esteroides producen un descenso, fundamentalmente en los linfocitos T CD4 y por tanto, disminuyen la relación entre linfocitos CD4 y linfocitos CD8 (16); son tóxicos para los linfocitos T, específicamente para los timocitos corticales inmaduros e inhiben la actividad inflamatoria de macrófagos y otros fagocitos (17); en resumen, estos fármacos alteran la

respuesta inflamatoria, independientemente de la índole de la misma.

La sobrevida de los pacientes con LEG ha mejorado en los últimos 40 años; algunos factores involucrados son una mejor comprensión de su patogenia, los avances en los métodos dialíticos y otros tratamientos, específicamente la aparición de inmunosupresores y esteroides, antibióticos y antihipertensivos más eficaces, así como la posibilidad de un diagnóstico más temprano. En 1955, ésta, a los 5 años, rondaba el 50% mientras que tras la era de los esteroides, en 1990, la sobrevida a los 5 años sobrepasaba el 80%. A pesar de ello, los pacientes con LEG tienen una mortalidad mayor que la de la población sana (18), las mujeres tienen una mortalidad 4 veces mayor que la de los hombres y los más altos índices de mortalidad en población blanca están en las edades comprendidas entre los 65 y 74 años (19).

Si se analizan las causas de morbimortalidad en LEG, vemos que tanto el daño renal como las infecciones (20,21) juegan un papel primordial. Antes de 1962, las dos primeras causas de mortalidad en pacientes con LEG eran la falla renal y la actividad en el sistema nervioso central, respectivamente (22). En la serie de Klemperer, ubicada en la era pre-esteroidea, las infecciones por bacterias patógenas y la tuberculosis (TB), jugaban un papel importante mientras que las bacterias oportunistas no eran relevantes (23,24). Años después, Reveille y cols, Dubois y cols, en sus respectivas series, analizaron las causas de mortalidad de los enfermos lúpicos en los

periodos comprendidos entre 1975-1984 y 1980-1989 y encontraron a las infecciones en el 39% y 19% de los casos, respectivamente (25,26). Así, en la era de los 80, las primeras causas de mortalidad en nuestros pacientes fueron, actividad, infección y enfermedad cardiovascular; hoy en día, estas 3 causas siguen vigentes; sin embargo, se conoce el pico bimodal de mortalidad por LEG y sabemos que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad tardía.

Lo anterior no es de extrañar, si recordamos las alteraciones del sistema inmune ya descritas aunado a que estos pacientes reciben frecuentemente tratamiento inmunosupresor; parece obvio, que los enfermos lúpicos sean diana fácil de cualquier microorganismo. Desde los primeros informes de LEG por Klemperer (22), se ha demostrado que la frecuencia de infección es alta, actualmente, alrededor del 27% (27), misma que prácticamente no ha variado en las últimas décadas; por el contrario si lo han hecho los gérmenes implicados; se han descrito infecciones bacterianas, especialmente por *Salmonella sp*, *Staphylococcus aureus*...; virales encabezadas por herpes zoster cuya frecuencia es mayor en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, especialmente esteroides; fúngicas, con una mención especial para la *Candida albicans* y finalmente, infecciones por parásitos y protozoos (28).

Dentro de un contexto más clínico, se han relacionado algunas características de la enfermedad, con un mayor riesgo de desarrollar infecciones. Por un lado, algunos autores han determinado mayor frecuencia de éstas en los periodos de

actividad de la enfermedad (29,30). Aunado a lo anterior, Ginzler encontró además mayor frecuencia de infecciones en pacientes con datos de actividad renal (demostrada ésta por sedimento activo y proteinuria), con uremia, la velocidad de sedimentación elevada y la ingesta de medicamentos, específicamente esteroides. En este estudio, el uso de azatioprina, salvo en el caso de leucopenia secundaria a toxicidad de la médula ósea por el inmunosupresor, no se pudo relacionar claramente con una mayor frecuencia de infecciones (31), hecha la salvedad de la infección por herpes zoster.

En una era, donde la epidemia mundial del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha puesto de nuevo en primera plana a determinadas infecciones que se tenían relegadas al olvido, cuando menos en países desarrollados, no podemos menos que mencionar a la TB. Como sabemos, esta entidad sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, en numerosos países y por lo tanto, constituye un grave problema de salud pública. Según la OMS, en todo el mundo, ocurren 10 millones de nuevos casos al año (32); la incidencia de infecciones tuberculosas ha aumentado en la última década, tanto en los países en vías de desarrollo como resultado del deterioro de las condiciones socioeconómicas, como en los países industrializados, debido a la afección de ciertas minorías (enfermos con SIDA, ancianos e inmunosuprimidos) (33); en dichos grupos, la TB puede presentarse como forma extrapulmonar, lo cual dificulta el diagnóstico. Por otra parte

la aparición de cepas resistentes a los antifímicos tradicionales ha empeorado el pronóstico.

La asociación de TB y LEG está bien reconocida (34). En una cohorte de 311 pacientes con LEG, estudiados entre 1966 y 1979, Fen y Tan encontraron una prevalencia del 5%; lo relevante de este estudio, fueron la alta incidencia de TB miliar, el retraso en el diagnóstico de las formas extrapulmonares, así como el hecho de que se confundían muchos síntomas clínicos de la TB, con los de la enfermedad de base.

Según un estudio realizado por Hernández-Cruz y cols en nuestro Instituto, el número de tuberculosis activa en pacientes con LEG esperado por año es de 5-6.

Tradicionalmente, se ha usado en todo el mundo la prueba de PPD, como método de escrutinio para investigar la exposición a *Mycobacterium tuberculosis*, ya que se trata de un método sencillo y aplicable a grandes poblaciones.

Esta prueba, tiene su principio en el hecho de que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* produce sensibilización a los antígenos de este microorganismo; estos antígenos son proteínas capsulares que se encuentran en los extractos llamados tuberculinas; dos, son los que habitualmente se usan: la vieja tuberulina y el derivado proteico purificado o PPD, obtenido de filtrados de la primera (35).

La prueba del PPD, se caracteriza por evocar una respuesta inmune de tipo celular y por lo tanto, se piensa que se altera en pacientes con LEG. Se trata de una prueba de

hipersensibilidad retardada o tipo IV que nos ayuda a determinar si un individuo ha sido infectado previamente por *Mycobacterium tuberculosis*. En dicha prueba:

1. Se inyecta, subcutáneamente, una pequeña cantidad del antígeno.

2. En aquellos individuos previamente en contacto con el patógeno, se desarrolla una respuesta inflamatoria, mediada por células T, en las siguientes 24 a 72 horas: la respuesta depende de células inflamatorias que acuden al lugar de inoculación del antígeno (específicamente células Th1), reconocen al antígeno a través de las células presentadoras de antígenos asociadas a las moléculas de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad y liberan citocinas (36).

3. Estas a su vez, actúan sobre el endotelio vascular, reclutan nuevas células (linfocitos T y fagocitos), incrementan el flujo sanguíneo y activan la cascada del complemento.

4. Como resultado de todo lo anterior, se produce en definitiva un daño local, visible en forma de un área eritematosa e indurada, la cual desaparece a medida que el antígeno es degradado (14).

Cada una de las fases descritas tarda horas en presentarse por lo que la respuesta final debe de ser valorada sólo después de 24 a 48 horas de la aplicación (36,37).

El PPD se inyecta con la técnica intradérmica del Mantoux. Existen varias preparaciones de PPD: la estándar (PPD-S), que tiene una dosis de 5 unidades de tuberculina (se define como la actividad biológica contenida en una dosis de 0.1mcg/0.1ml de

PPD-S), la de 1 unidad de tuberculina, la de 250 y el RT-23 que contiene 2 unidades de tuberculina.

En un estudio publicado en la revista *Clinical Infectious Diseases*, en 1994, por Julio Molina y cols. En dicho estudio se aplicó la prueba de Mantoux a 80 trabajadores sanos del sistema de salud de un hospital de tercer nivel, cuya edad promedio (P) fue de 28 años con límites mínimo a máximo de 18 a 60 años, siendo el 76% (61) mujeres. Se aplicaron simultáneamente PPD de 5U y el de 2U, clásicamente recomendado por la OMS. Ambos fueron leídos a las 72 horas, dando como un valor positivo, la clásica induración de 10 mm. El 75% de los sujetos que recibieron PPD de 5U fueron reactores mientras que sólo lo fueron el 43% de los que recibieron PPD de 2U (p menor de 0.001). Con base en estos hallazgos, la sensibilidad del PPD de 2U fue del 100%, mientras que la especificidad tan solo de 57%; sin embargo, si se daba como resultado de la prueba positiva, una induración de 5 mm, entonces la especificidad del PPD de 2U aumentaba a un 90%, similar a la del PPD de 5U. Así mismo, la sensibilidad, del PPD de 5U fue del 90%. Las recomendaciones de los autores fueron, la aplicación del PPD de 5U o bien en el caso de aplicar PPD de 2U la lectura de éste como positiva a partir de 5 mm de induración, para el estudio de prevalencia y de incidencia de TB en población abierta (38).

Recientemente, se publicó un trabajo que sugiere que la reactividad variable, tiene un alto valor predictivo para demostrar infección tuberculosa, definiendo reactividad variable, como una induración menor a 10 mm a las 72 horas, la

cual en la lectura a los 6 días aumenta su tamaño a más de 10 mm de induración. Este hallazgo se deriva del hecho de que la reactividad variable, en un grupo de personas de alto riesgo para TB, es predictor de positividad para el fenómeno de reclutamiento (39). Los hallazgos más importantes de los dos estudios anteriores fueron:

1. Aplicación de PPD de 5U con lectura positiva por encima de los 5 mm de induración, relectura a los 6 días (reactividad variable) y

2. Aplicación de nuevo PPD a las 2 semanas para valorar fenómeno de reclutamiento; éste se define como la aparición de reactividad inducida por la aplicación de tuberculina, en sujetos infectados y que no demostraron dicha reactividad en la primera aplicación de PPD, apareciendo ésta en un segundo reto. La prueba se realiza por lo tanto en 2 pasos, específicamente en los que inicialmente no reaccionaron. Se considera un resultado positivo en la segunda prueba cuando se presenta un incremento en la induración de cuando menos 6 mm, con relación a la prueba inicial, siempre y cuando la segunda induración sea de 10 mm o más (40,41). Con esta prueba, tenemos la posibilidad de detectar sujetos infectados que no respondieron al primer reto, mediante uno segundo.

JUSTIFICACION:

Como ya se ha mencionado la TB sigue siendo un problema de salud mundial, que afecta tanto a países desarrollados como a los países en vías de desarrollo. Datos recientes de la Secretaría de Salud estiman una incidencia en México de TB de 41/100000 y una tasa de mortalidad de 7.3/100000 (42).

Por otra parte, esta entidad, en los pacientes con LEG, se caracteriza por ser de difícil diagnóstico, de presentación atípica y con elevada mortalidad, por lo que la detección temprana de los sujetos enfermos es fundamental. Tradicionalmente, se ha usado la inyección subcutánea de PPD de 5U para detectar los pacientes en contacto con la micobacteria, y determinar así quienes deben de recibir tratamiento profiláctico y quienes, completo. Se describe que los pacientes con LEG tienen disminuida la respuesta de hipersensibilidad retardada, misma que es la base de la prueba de PPD.

Dado que contábamos en nuestro Instituto con una población numerosa de pacientes lúpicos, y que la prevalencia de la TB en México había aumentado en los últimos años, decidimos elaborar un estudio donde se evaluase la respuesta al PPD, en pacientes con LEG y distintos estadios de actividad de la enfermedad y de inmunosupresión, en función ésta del tratamiento. Esto, nos permitiría determinar la prevalencia de PPD positivo en lúpicos y en controles sanos. Por otra parte, a través de la aplicación simultánea de 8 antígenos universales, se determinaría si los

pacientes tenían la respuesta de hipersensibilidad retardada disminuida, siempre comparado con controles sanos.

OBJETIVOS:

PRINCIPAL

1. Conocer la prevalencia de la respuesta al PPD en pacientes con LEG, agrupados según el grado de actividad, el tratamiento y la presencia de TB y compararla con la de un grupo sano.

SECUNDARIOS:

2. Evaluar el efecto del fenómeno de reclutamiento, aplicado a los catorce días de la prueba inicial, en esta misma población de pacientes lúpicos y de controles sanos.
3. Comparar los resultados con la respuesta a 8 antígenos conocidos y un control de glicerina.
4. Comparar los resultados contra población sana.

HIPOTESIS:

1. La respuesta cutánea a la prueba de PPD y al reto con 8 antígenos en pacientes con LEG, es menor que la que se produce en controles sanos.
2. Dicha respuesta es diferente en los subgrupos de enfermos con LEG activo y/o inactivo, con o sin tratamiento.

MATERIALES Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Experimental, comparativo y prospectivo.

ESQUEMA DE MUESTREO:

El estudio contó con cinco grupos de pacientes:

- I. Pacientes con LEG inactivo, sin tratamiento inmunosupresor.
- II. Pacientes con LEG inactivo, con tratamiento inmunosupresor.
- III. Pacientes con LEG activo sin tratamiento inmunosupresor.
- IV. Pacientes con LEG activo, con tratamiento inmunosupresor.
- V. Pacientes con LEG y tuberculosis activa.

La selección de pacientes se realizó de la siguiente manera:

Los pacientes con LEG activo sin tratamiento y con LEG y TB fueron incluidos en el estudio, según se diagnosticaron ya fuere en un sector de internamiento, en el servicio de urgencias o a través de la consulta externa. El resto de los pacientes se obtuvieron de la consulta externa de Reumatología, de la consulta de urgencias o bien del área de hospitalización. Los pacientes fueron admitidos en el estudio a medida que fueron captados de las consultas ya mencionadas, siempre y cuando aceptaran participar y pudieran acudir al hospital en los días en que se realizaron las lecturas.

Los controles sanos fueron seleccionados, pareados por edad y sexo, entre el grupo de trabajadores del Instituto, no relacionados con la atención de enfermos, manejo de muestras y secreciones, quienes aceptaron participar en el estudio.

ELIGIBILIDAD

Se eligieron aquellos pacientes con diagnóstico anterior o reciente de LEG, activo o inactivo, con o sin tratamiento inmunosupresor y que cumpliesen cuando menos cuatro criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (CAR), antes Asociación Americana de Reumatología, 1982 (43). Se eligieron aquellos pacientes que accedieron a la aplicación del PPD 5U al momento del ingreso al estudio y que pudieron acudir a las lecturas cuantas veces fueron necesarias; no se excluyeron a aquellos pacientes que murieron antes de completar las lecturas.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron a aquellos pacientes que no cumplieron, cuando menos, 4 criterios de clasificación del CAR, embarazadas, con dermatosis extensa o bien a quienes se les hubiera hecho recientemente el diagnóstico de TB y estuviesen recibiendo tratamiento adecuado.

También se excluyeron a los enfermos con alergias conocidas a alguno de los componentes de las intradermoreacciones.

REALIZACION DE LA PRUEBA:

El multiset es un aplicador desechable, cargado con 8 antígenos universales, los cuales evalúan la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada, y un testigo de glicerina, en un aplicador de resina acrílica. Se aplica mediante una

inyección intradérmica por multipuntura, sobre la piel sana, tras la limpieza adecuada de la misma. La lectura es practicada a las 48 horas; ésta puede ser individual y consiste en la lectura, en milímetros, de los diámetros medios de cada induración resultante de la aplicación de cada antígeno; o bien, global, la cual consiste en la sumatoria de cada diámetro medio (en milímetros de induración), de las 8 reacciones antigénicas; en general, se considera positiva toda aquella reacción individual, cuyo diámetro es mayor o igual a 2 mm. La lectura global nos da una mejor idea del estado de anergia del enfermo y facilita comparaciones entre cada uno de los grupos de enfermos y los controles. A continuación, se refieren la numeración y las dosis de cada antígeno; cada cabeza de la multiprueba está numerada y precargada con una gota de un antígeno en 70% de solución con glicerina, de la siguiente manera:

1. Antígeno tetánico: 550.000 unidades Mérieux/ml.
2. Antígeno diftérico: 1.100.000 unidades Mérieux/ml.
3. Antígeno estreptocócico (grupo C): 2.000 unidades Mérieux/ml.
4. Antígeno tuberculínico bruto: 300.000 U.I./ml.
5. Testigo de glicerina: 0.70g/ml.
6. Antígeno *Candida albicans*: 2000 unidades Mérieux/ml.
7. Antígeno *Tricophyton mentagrophytes*: 150 unidades Mérieux/ml.
8. Antígeno *Proteus mirabilis*: 150 unidades Mérieux/ml.

La multiprueba fue desarrollada por los laboratorios Pasteur Mérieux S.V. Lyon-France, en noviembre de 1995.

Una vez que los pacientes fueron elegidos y se obtuvo el consentimiento verbal para el procedimiento, se procedió a la realización del mismo:

1. Aplicación subcutánea de la prueba de PPD de 5U, a todo paciente elegido para el estudio, de preferencia en el antebrazo, con las técnicas habituales de limpieza; concomitantemente se aplicaron 7 antígenos comunes y un control de glicerina a través de un dispositivo que permitió la aplicación simultánea, bajo las mismas condiciones higiénicas que las del PPD. La aplicación de esta prueba, siempre y cuando fue posible, se realizó en el hemicuerpo contralateral a la del PPD. En el momento de la primera inyección, se realizó entrevista y exploración física al paciente, así como aplicación de 3 instrumentos para evaluar actividad, gravedad y daño del LEG. Todas ellas se realizaron por personal entrenado, miembros del departamento de infectología.

2. A las 48-72 horas, se realizó lectura en milímetros de induración, tanto de la prueba del PPD (a dicha lectura se denominó PPD1) como de la de la multiprueba, anotando por separado cada uno de los valores; a los 6 días de la aplicación inicial, se realizó lectura tardía de los milímetros de induración, exclusivamente de la prueba del PPD (dicho resultado se denominó PPD2). El resultado de la induración no fue referido como positivo o negativo, sino que se anotaron los milímetros de induración, con un método de lectura

estandarizado consistente en la lectura de los milímetros de induración, sacando un promedio de los dos diámetros mayores de la lesión indurada. Todas las lecturas fueron realizadas por 2 únicos miembros del personal, uno de ellos especializado en aplicación y lectura de PPD, el segundo, miembro del departamento de reumatología.

3. Cuando se obtuvieron menos de 5 mm de induración en cualesquiera de las 2 lecturas iniciales, se reaplicó, a los 14 días de la aplicación inicial, un nuevo PPD de 5U, para valorar el fenómeno de reclutamiento. En esta segunda inyección, las lecturas se realizaron entre las 48 y 72 horas (resultado denominado PPD3) y a los 6 días (resultado referido como PPD4), respectivamente; al igual que en ocasiones anteriores, las lecturas fueron referidas en milímetros de induración.

En todos los pacientes que estaban recibiendo algún tipo de tratamiento, se anotó la dosis, duración en los 90 días previos y en los 20 días posteriores a las intradermoreacciones, tipo y características del/o de los fármacos prescritos.

En caso de ser necesario tratamiento para enfermedad ácido péptica o similar se evitó, en la medida de lo posible, el uso de bloqueadores H₂ para evitar interferencias con la magnitud de la respuesta cutánea.

VARIABLES A EVALUAR:

- Resultado de la prueba de PPD, medido en milímetros de induración, en las 2 aplicaciones ya descritas, a las 72 horas (PPD1 y PPD3) y a los 6 días (PPD2 y PPD4).

- Resultado de la multi-prueba concomitantemente aplicada, en milímetros de induración.
- Valoración de los índices de actividad, gravedad y daño de LEG en cada uno de los pacientes.
- Uso de medicamentos: esteroides, inmunosupresores, cloroquina, otros..., tanto como tratamiento previo, como tras la aplicación de la prueba.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

1. LEG: se definieron pacientes con LEG a aquellos pacientes que cumplieron cuando menos 4 criterios de clasificación del CAR, 1982 (43).
2. Tratamiento inmunosupresor: uso en los 90 días previos a la aplicación del PPD de los siguientes tratamientos: esteroides a cualquier dosis, azatioprina, cloroquina, metotrexate, ciclofosfamida, ciclosporina u otros agentes quimioterápicos. El uso de AINES no se consideró tratamiento inmunosupresor.
3. Actividad: consideramos lupus activo a aquel con una puntuación en el MexSLEDAI superior o igual a 3 y enfermedad inactiva , cuando la puntuación en dicho índice fue inferior a 3 (es decir valores de 0,1 y 2), (44).
4. Para cuantificar la gravedad de la enfermedad se aplicó el índice correspondiente de KATZ (45).
5. Para cuantificar el daño de los pacientes con LEG se utilizó el índice de daño de GLADMAN (46).

ANALISIS ESTADISTICO:

La descripción de los grupos se realizó con estadística descriptiva: cálculo de medias, modas, promedios, desviación estándar y distribución de frecuencias.

Posteriormente se compararon los resultados de cada una de las mediciones del PPD en milímetros de induración y de cada uno de los antígenos del grupo control, contra cada uno de los grupos de enfermos con LEG, utilizando la prueba de suma de rangos seriados de Wilcoxon o estadística de Mann-Whitney para dos muestras independientes.

La comparación intragrupo se efectuó mediante la prueba de rangos asignados de Wilcoxon o prueba de la mediana (prueba de U de Mann-Whitney).

ETICA:

- El proyecto se apegó a los principios de experimentación en humanos establecidos en los postulados de Helsinki y del comité multinacional de investigación biomédica.
- Todos los pacientes pertenecientes al estudio, fueron invitados a participar en el mismo y se les solicitó consentimiento verbal.
- La aplicación de PPD en enfermos a quien se les iniciará esteroides es un lineamiento aceptado y para muchos considerado como obligado.
- Cuando alguna de las 2 lecturas de PPD dio un valor superior o igual a 10 mm de induración se procedió como lo internacionalmente recomendado en estos casos: se realizó

búsqueda intencionada de TB activa, mediante revisión clínica del paciente, realización de placa de tórax, determinación de BAARES en orina y cultivo de expectoración o en su defecto determinación de bacilos en jugo gástrico, todo ello aunado a la valoración oportuna por parte del servicio de infectología. En caso de que alguno de los resultados anteriores fuese positivo, el paciente recibió indicaciones para el tratamiento con alguno de los esquemas convencionales. En caso de resultar negativos, se recomendó tratamiento profiláctico con isoniacida por 6 meses y vigilancia, entre otras, de toxicidad hepática por el fármaco (47). Todas las recomendaciones antes descritas, estuvieron sujetas a la aceptación por parte del paciente y a modificaciones por parte del departamento de infectología.

- Para los pacientes con resultado de PPD negativo, es decir menos de 10 mm de induración, se recomendó seguimiento anual en lo que a controles con nuevos PPD se refiere, además de sus consultas regulares.

- El mismo procedimiento se llevó a cabo para los controles sanos.

EFECTOS SECUNDARIOS:

Se han descrito algunos efectos secundarios tanto para la aplicación del PPD como de la multiprueba, consistentes en reacciones locales: reacción eritematosa durante 3 a 10 días sin lesión cicatricial. En los sujetos altamente sensibilizados, la reacción puede ser más intensa, específicamente a algún antígeno en particular, y dar lesiones

vesiculares o ulcerosas. También se han descrito dolor o prurito local, los cuales pueden ser atenuados por la aplicación de corticoides locales o hielo.

RESULTADOS:

Resultados generales:

Se incluyeron en el estudio un total de 45 pacientes y 10 controles sanos, de una población con fenotipo mestizo-mexicano; de ellos, 47 eran mujeres (85.4%) y 8 hombres (14.6%), con una proporción de 5.8 mujeres por 1 hombre.

La edad promedio (P) de los 55 sujetos fue de 31.4, con una desviación estándar (DE) de 12.5 y con límites inferior y superior de 14 y 66 años respectivamente. El índice de actividad de la enfermedad (45 pacientes), tuvo un P de 4.6, con DE de 5.0 y límites de 0 a 17; para el índice de gravedad, el P fue de 4.0, la DE de 2.6 con límites de 0 a 10 y finalmente para el índice de daño el P fue de 1.1, la DE de 1.7, con extremos de 0 a 8 (tabla 1).

En lo referente a tratamiento, 31 de los 45 pacientes no recibían tratamiento inmunosupresor, mientras que 14 sí: 24 pacientes no recibían esteroides, mientras que 3 enfermos recibían 5, 7 y 10 mg. respectivamente, siendo éstas las dosis más frecuentemente empleadas. Así mismo, la mayoría de los pacientes, 18 (40%) recibieron esteroides por al menos 90 días. Ningún paciente recibió terapia esteroidea en pulsos; 24.5% de los pacientes, recibió azatioprina a dosis más frecuentemente indicadas de 50, 100 y 150 mg., cada una en 2 pacientes. Por otra parte, 6 de los 11 pacientes en tratamiento, lo emplearon por cuando menos 90 días.

Ningún paciente recibió ciclofosfamida oral, previa al ingreso

al estudio y unicamente 1 enfermo recibió 2 pulsos de ciclofosfamida intravenosa, tras la aplicación de las pruebas cutáneas. El 31% de los enfermos (14) recibió cloroquina; de ellos 10 pacientes recibieron 150 mg al día, 9 de ellos, por un mínimo de 90 días. Unicamente 1 paciente (2.22%) recibió 15 mg. de metotrexate a la semana, por un periodo de 7 semanas.

Doce pacientes (24%) recibieron antiinflamatorios no esteroideos diferentes a la aspirina (AINES), siendo el más frecuentemente indicado la indometacina (8 casos), a dosis de 150 mg al día en 5 casos, por al menos 90 días.

La mayoría de los enfermos, 38 de 45 (84.4%) recibió otro tratamiento además del inmunosupresor, siendo éste por lo demás variable. Treinta y cinco de 45 (77.8%), recibieron tratamiento inmunosupresor tras la aplicación de las pruebas cutáneas (tabla 2).

Descripción de las características generales y del tratamiento para cada grupo:

- Grupo I (pacientes inactivos y sin tratamiento): se compuso de 10 enfermos, 8 de las cuales eran mujeres, con una edad P de 35.8 años, DE de 13.5 y límites de 20 a 61 años. El MexSLEDAI tuvo un P de 0.2, DE de 0.4, con límite menor de 0 y máximo de 1. El P del índice de gravedad fue de 4.1, con DE de 2.7, límites de 0 a 10 y del índice de daño de 1.1, con DE de 1.5 y límites inferior y superior de 0 y 5 respectivamente (tabla 3). Unicamente 1 paciente de este grupo recibió un AINE, mientras que 7 pacientes (70%) recibieron otro tratamiento (alopurinol

en 1 caso, ácido acetil salicílico (AAS) en 2, hormonales en 3, tetraciclinas en 2, fraxiheparina, acenocumarina, pentoxifilina, trimetropin-sulfametoxazol, omeprazol y metoclopramida en 1, respectivamente). Tras la aplicación de las pruebas cutáneas, un solo enfermo recibió tratamiento inmunosupresor, consistente en prednisona a dosis de 52 mg/día, en los 20 días durante los cuales se realizaron las diferentes lecturas; además, 7 pacientes recibieron otro tipo de tratamiento dentro de la categoría de no inmunosupresor (alopurinol en 1 caso, acenocumarina en 1, hormonales combinados en 1, inotrópicos del tipo dopamina y dobutamina en 1, antibióticos en 2, heparina, pentoxifilina y AAS en 1, analgésicos y antiácidos en 1 y finalmente parches de nitroglicerina en 1).

- Grupo II (inactivos con tratamiento): constó de 10 pacientes, todas mujeres, con una edad P de 35.7, DE de 14.9 y límites de 19 a 66. El MexSLEDAI P fue de 0.7, con DE de 1.0 y límites de 0 a 3. El índice de gravedad P fue de 4, con DE de 2.8, límites de 2 a 10 y el índice de daño P de 1.5, DE de 2.6 y límites de 0 a 8 (tabla 4). Todos estos pacientes, por definición estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor previo a la aplicación de las pruebas cutáneas. Este último se caracterizó por: 9 pacientes, prednisona a dosis variables de 1 a 100 mg/día, siendo la dosis más frecuentemente utilizada la de 5 mg/día, en 2 pacientes; el 80% usó el fármaco, en los 90 días previos a la aplicación de las pruebas cutáneas. Cuatro pacientes recibieron azatioprina, máximo 150 mg/día (2 pacientes), 3 de ellos por

cuando menos 90 días. Seis pacientes recibieron cloroquina, 5 de ellos a dosis de 150 mg/día por cuando menos 2 meses. Un único paciente recibió un AINE por cuando menos tres meses. El 90% de los pacientes recibió otro tratamiento no inmunosupresor (captopril, nifedipina y bloqueadores-H2 en 4 respectivamente, furosemida, dorixina y heparina en 2 casos, antibióticos (amikacina, clindamicina y vancomicina), ciclosporina A, hormonales combinados, insulina, oximetazolona y clorotrimetón en 1 respectivamente). Trás la aplicación de las pruebas cutáneas, todos los enfermos continuaron con el tratamiento inmunosupresor. El 80% recibió prednisona a dosis variables entre 6 y 75 mg/día, 4 de ellos a dosis menores de 10 mg/día; en 6 pacientes, las dosis estuvieron presentes cuando menos 20 días. Únicamente 2 pacientes recibieron azatioprina a dosis de 25 y 50 mg/día respectivamente, durante todo el tiempo en que se efectuaron las lecturas. El 40% de los pacientes recibió cloroquina, 3 de ellos a dosis de 150 mg/día y uno, a dosis de 75 mg/día, siendo la duración del tratamiento, en 3 casos, de 20 días. Finalmente en lo que respecta a este grupo, un único paciente recibió AINE a dosis antiinflamatorias durante los 20 días de lecturas mientras que el 80% recibió tratamiento no inmunosupresor (5 pacientes tratamiento antihipertensivo caracterizado por captopril, lisinopril, nifedipina y prazosín, 4 bloqueadores-H2, 2 furosemida, 4 antibióticos (amikacina, amoxicilina-clavulanato, vancomicina, clindamicina y ceftacídima), 4 paracetamol, 1 hormonales combinados, difenilhidantoina, dopamina y dobutamina, citratos, insulina,

metoclopramida e inhibidores de la bomba de protones del tipo omeprazol, respectivamente).

- Grupo III (activos y sin tratamiento): fue constituido por 9 mujeres y un hombre, con un P de edad de 25.9, DE de 10.9 y límites de 14 a 54. El MexSLEDAI P fue de 9.3, con DE de 3.8 y límites de 4 a 17. El índice de gravedad tuvo un P de 3.2, con DE de 2.4, límites de 1 a 8 y el índice de daño P de 0.4, con DE de 0.6 y límites de 0 a 2 (tabla 5). El 40% de los enfermos incluidos en este grupo recibió tratamiento con AINES, únicamente en 1 caso, por largo tiempo (60 días). El 80% de los pacientes recibió otro tratamiento previo a la aplicación de las pruebas cutáneas, de tipo no inmunosupresor (bloqueadores-H1 en 2 casos, eritromicina y metronidazol en 2 y paracetamol, furosemida, AAS, acenocumarina y transfusión de paquetes globulares en 1, respectivamente). El 100% de los enfermos recibió tratamiento inmunosupresor, tras la aplicación de las pruebas. Este se caracterizó por lo siguiente: 8 pacientes recibieron prednisona a dosis entre 10 y 64 mg/día, en 5 casos, durante mínimo 20 días; 2 pacientes recibieron 3 pulsos cada uno de metilprednisolona; 3 enfermos recibieron azatioprina, a dosis de 75 (2 pacientes) y 77 mg/día, durante 13 (1 caso) y 16 días (2 casos); un único paciente recibió un pulso de ciclofosfamida; 2 pacientes recibieron cloroquina, durante mínimo 20 días; el 30% de los pacientes recibió un AINE, si bien únicamente en un caso la duración del tratamiento fue de 20 días. Finalmente, 7 pacientes de este grupo recibieron otro tratamiento no inmunosupresor (paracetamol en 2

y eritromicina, heparina, AAS, nifedipina, furosemida y prazosín, cisaprida, inhibidor de la bomba de protones del tipo omeprazol y sales de aluminio en 1, respectivamente).

- Grupo IV (activos con tratamiento): estuvo compuesto de 12 pacientes, 10 de las cuales (83.3%) eran mujeres. La edad P fue de 27.9, con DE de 11.4 y límites de 16 a 52. Los índices de actividad (MexSLEDAI), gravedad y daño P fueron de 8.7, 4.3 y 1.6, respectivamente. Las DE de 3.4, 2.4 y 0.7 y límites respectivos de 5 a 17, 0 a 8 y 0 a 4 (tabla 6). Al tratarse de enfermos activos con tratamiento, todos recibieron algún tipo de inmunosupresor: 11 pacientes (91.6%), recibieron prednisona, en 9 casos (75%) durante cuando menos, 3 meses previos a la aplicación de las pruebas cutáneas; el 50% de este grupo (n=6) recibió azatioprina a dosis comprendidas entre 50 y 150 mg/día, por una duración variable entre 45 y 90 días previos; un paciente (8.3%), recibió 2 pulsos de ciclofosfamida; el 58.4% (7 enfermos), recibieron cloroquina a dosis comprendidas entre 150 (5 casos) y 300 (1 caso) mg/día, durante un periodo variable entre 30 y 90 días; un paciente (8.3%), recibió 15 mg. de metotrexate a la semana, durante 7 semanas. En este grupo, 6 pacientes (50%), recibieron el mismo AINE (indometacina) por un periodo variable de 30 a 90 días y a dosis comprendidas entre 75 y 150 mg/día. Todos los pacientes recibían algún tipo de tratamiento no inmunosupresor (vancomicina, ceftacidima, amikacina y aciclovir, sucralfato, antihipertensivos del tipo enalapril, captopril y nifedipina y bloqueadores-H2 en 3, furosemide en 4, AAS y metoclopramida en 2, heparina y

antidepresivo en 1 respectivamente). De igual modo, todos recibieron tratamiento inmunosupresor, tras la aplicación de las pruebas cutáneas: el 100% de los pacientes recibió prednisona a dosis comprendidas entre 10 y 75 mg/día, por un tiempo variable de 6 a 20 días; un único paciente recibió 3 pulsos de metilprednisolona. El 33,3% (4 pacientes), recibió azatioprina a dosis de 50, 75, 100 y 150 mg/día respectivamente, durante 20 días (3 casos) y 13 (en 1 caso). El 50% de las enfermos (6 casos), recibió cloroquina a dosis entre 150 mg/día (3 casos) y 300 (1 caso) mg/día, en su mayoría (5 casos), durante los 20 días posteriores a la aplicación de las intradermoreacciones. Un único paciente recibió metotrexate durante el periodo de las lecturas (3 semanas). El 50% de los pacientes recibieron AINES, del tipo de la indometacina en todos los casos, a dosis entre 75 y 100 mg/día, en 5 casos durante 20 días y en 1 durante 15 días. Todos los pacientes recibían otro tipo de tratamiento no inmunosupresor (antibióticos del tipo ceftacidima, amikacina, vancomicina, clindamicina en 6 pacientes, bloqueadores H2 y antihipertensivos del tipo enalapril, captopril y nifedipina en 5 pacientes, AAS en 3, sucralfato y analgésicos del tipo paracetamol y clorhidrato de lisina en 2, hipoglucemiante oral, furosemide, heparina, nitroglicerina, pentoxifilina, difenilhidantoina, haloperidol, benzodiazepinas, hormonales combinados, inhibidores de la bomba de protones del tipo omeprazol, dopamina y dobutamina y antiH1, en 1 respectivamente).

- Grupo V (pacientes con LEG y TB): únicamente se compuso de 3 enfermos, 2 de ellos mujeres, con edades respectivas de 19, 29 y 57 años. El MexSLEDAI promedio fue de 0.6, la DE de 0.5 y los límites de 0 a 1. El índice de gravedad P fue de 5.3, la DE de 4.0 y los límites de 3 a 10. El valor promedio del índice de daño fue de 1, la DE de 1 y los límites de 0 a 2 (tabla 7). Dos de los 3 pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor previo a la aplicación de la intradermoreacción consistente en 26 mg/día de prednisona, por cuando menos 90 días, en 1 paciente, así como 64 mg/día de azatioprina y 107 mg al día de cloroquina en un enfermo, ambas durante el mismo periodo. Dos de los 3 pacientes recibieron además otro tipo de tratamiento no inmunosupresor (captopril en 1 caso y paracetamol y antidepresivos en el restante). Dos recibieron tratamiento inmunosupresor tras la aplicación de las pruebas cutáneas: éste se caracterizó por 38 mg/día de prednisona en 1 caso, 64 mg/día de azatioprina en 1 caso, 107 mg/día de cloroquina en 1 caso, todos, en los 20 días subsecuentes. Los 3 pacientes recibieron otro tipo de tratamiento no inmunosupresor, caracterizado por antifímicos en los 3, así como antibióticos del tipo, gentamicina, ampicilina, amikacina, fluconazol y ceftriaxona en 2 y sucralfato en 1).

- Grupo VI: se compuso de 10 controles sanos (1 de ellos en tratamiento con sustitución tiroidea, estando eutiroidea al momento de la aplicación de las pruebas), pareados por edad y sexo con los casos. El 80% eran mujeres con un promedio de edad de 31.5, DE de 8.3 y límites de 22 a 49. Únicamente uno de los

controles recibía hormonas tiroideas previo a la aplicación de las pruebas mientras que 5 (50%) recibió algún tipo de fármaco, no inmunosupresor tras las mismas. Este consistió en profilaxis para TB y vitaminas en los 4 controles PPD positivos y hormonas tiroideas en el restante.

Las tablas 8 y 9 resumen los resultados más relevantes, en relación con el tratamiento de los sujetos incluidos.

Resultados de las lecturas de los PPD (PPD1, PPD2, PPD3 y PPD4):

Se realizó lectura a las 48h-72h del PPD1 en los 45 pacientes y 10 controles; 38 sujetos tuvieron 0 mm de induración; la mayor medida, 35 mm, se obtuvo en 2 sujetos; la mediana fue de 0; 42 (76.4%) sujetos tuvieron menos de 5 mm de induración, 1 (1.8%) sujeto entre 5 y 9 mm de induración y 12 (21.8%) sujetos 10 ó más mm de induración. En lo que respecta al PPD2, ésta se realizó en 52 sujetos ya que 3 fallecieron: la lectura mínima fue de 0 mm de induración en 37 pacientes, la máxima de 20 mm de induración en 3 sujetos y la mediana de 0; 38 (73%) sujetos tuvieron menos de 5 mm de induración y 14 (26.9%) más de 10 mm de induración. Únicamente en 37 sujetos se aplicó reclutamiento y en todos ellos se realizaron PPD3 y PPD4. En lo que respecta al PPD3, 33 sujetos tuvieron 0 mm de induración, la máxima induración medida fue de 22 mm, y la mediana de 0; 34 (91.9%) sujetos tuvieron menos de 5 mm de induración y 3 (8.1%), más de 10 mm de induración. La mayor lectura para el PPD4 fue de 17 mm

de induración, la menor de 0 mm en 35 casos y la mediana de 0; un caso tuvo entre 5 y 9 mm y 1 caso más de 10 mm.

Resultados de PPD1, PPD2, PPD3 y PPD4 por grupo:

Para el grupo I la menor induración del PPD1 fue de 0, en 5 pacientes, y la mayor de 31 mm en 1 caso, siendo la mediana de 0; 6 (60%) pacientes tuvieron menos de 5 mm de induración, 1 (10%) entre 5 y 9 mm y 3 (30%) más de 9 mm de induración; en este último subgrupo, destacan que las positividades fueron muy altas en cada uno de los pacientes, siendo los milímetros de induración de 20, 22 y 32 respectivamente. Se realizó lectura de PPD2 a todos los miembros de este grupo; la menor lectura fue de 0 mm y la mayor de 16 mm, con una mediana de 0; 6 (60%) pacientes tuvieron menos de 5 mm de induración y los restantes 4 (40%), más de 9 mm de induración. Únicamente en 6 pacientes del grupo I se evaluó el fenómeno de reclutamiento; la lectura menor fue de 0 mm, en 5 pacientes y la mayor de 22 mm en un caso, siendo la mediana de 0. De ellos, 5 (83%) pacientes tuvieron PPD3 menor a 5 mm y 1 (17%) mayor o igual a 10 mm. El PPD4 se evaluó en los mismos 6 pacientes; la lectura menor fue de 0 mm de induración en 5 casos y la mayor de 17 mm en el caso restante, siendo la mediana de 0; se obtuvieron los mismos valores totales y porcentajes que para el PPD3.

Grupo II: para el PPD1 la mínima induración medida fue de 0 mm en 9 casos y la máxima de 15 mm en el enfermo restante, con una mediana de 0; 9 (90%) de los enfermos tuvieron PPD1 menor a 5 mm, mientras que en 1 (10%) fue mayor a 9 mm; ya que un

paciente falleció, se realizó lectura de PPD2 en 9 pacientes; la menor lectura fue de 0 mm, en 7 casos, y la mayor de 20 mm, en 1 caso, con una mediana de 0; 2 (22.2%) pacientes tuvieron más de 9 mm de induración y los restantes 7 (78%) menos de 5 mm; se aplicó reclutamiento en 7 pacientes y en todos ellos se leyó PPD3 y PPD4; todos los pacientes tuvieron 0 mm de induración tanto en el PPD3 como en el PPD4.

Grupo III (activo, sin tratamiento): para el PPD1, la menor lectura fue de 0 mm de induración, en 7 casos, y la mayor de 17 mm, con una mediana de 0; 8 (80%) pacientes tuvieron menos de 5 mm de induración, mientras que 2 (20%) más de 9 mm; en 10 pacientes se realizó lectura de PPD2; la menor fue de 0 mm en 8 pacientes y la mayor de 15 mm, con una mediana de 0; 2 (20%) pacientes tuvieron más de 9 mm de induración y 8 (80%) menos de 5. Para el PPD3, la menor lectura fue de 0 mm de induración, en 6 casos, y la mayor de 15 mm, siendo la mediana de 0; 7 (88%) pacientes tuvieron menos de 5 mm de induración, mientras que el restante (12.5%) tuvo 15 mm. Este último se negativizó a los 6 días de la segunda aplicación; así, en el PPD4 las lecturas de los 8 pacientes incluidos en este grupo fueron todas de 0 mm de induración.

Para el grupo IV la menor induración fue de 0 mm, en 10 enfermos, la mayor de 4 mm y la mediana de 0; los 12 (100%) pacientes tuvieron menos de 5 mm de induración. Para el PPD2, la menor induración fue de 0 mm en 11 casos, el enfermo restante tuvo 11 mm de induración y la mediana fue de 0. El 8.3% tuvo por tanto PPD2 mayor a 9 mm, mientras que el 91.6%

menor a 5 mm. El fenómeno de reclutamiento se valoró en 10 pacientes ya que uno de los 11 enfermos anteriores falleció; en todos ellos el valor para el PPD3 y PPD4 fue de 0 mm de induración.

Para el grupo V los valores del PPD1 fueron de 20, 27 y 32 mm de induración, con una mediana de 23. Únicamente en 1 caso se realizó lectura a los 6 días de la primera aplicación, y ésta fue de 20 mm de induración, igual a la lectura inicial.

Para el grupo VI el menor valor para el PPD1 fue de 0 mm de induración, en 7 controles, el mayor de 35 mm en 2 controles y la mediana de 0; 7 (70%) controles tuvieron menos de 5 mm de induración mientras que 3 (30%) tuvieron más de 9; para el PPD2, el menor valor fue de 0 mm en 6 casos, el mayor de 20 mm de induración y la mediana de 0; 6 (60%) controles tuvieron menos de 5 mm de induración, mientras que 4 (40%) controles tuvieron más de 9 mm; en 6 controles se evaluó el fenómeno de reclutamiento: para el PPD3, el menor valor fue de 0 mm de induración en 5 casos, el mayor de 11 mm en el control restante y la mediana de 0; para el PPD4, el menor valor fue de 0 mm de induración en 5 controles y el mayor de 7 mm en el control restante, con una mediana de 0; 5 (83.3%) sujetos tuvieron tanto PPD3 como PPD4 menor a 5 mm de induración, 1 (16.6%) sujeto PPD4 entre 4 y 9 mm y 1 (16.6%), PPD3 mayor a 9 mm de induración.

Comparación de PPD1, PPD2, PPD3 y PPD4 de cada grupo versus controles:

Para este análisis se consideró como positiva una induración mayor o igual a 10 mm. La tabla 10 resume los límites inferior y superior y la mediana de cada PPD, para cada grupo. La frecuencia de PPD1 positivo en el grupo IV fue de 0%, mientras que en el de controles y en el grupo I fue de 30%. Así mismo se representan las p cuando se realizó la comparación de cada grupo con el control: únicamente, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (p de 0.04), cuando se comparó el porcentaje de pacientes activos y con tratamiento PPD1 positivos, con el de los controles.

En un segundo análisis se consideró positiva una induración mayor o igual a 5 mm; los resultados, tanto número absoluto como porcentaje, se encuentran referidos en la tabla 11. Al respecto, destaca que cuando se consideró positivo PPD1 mayor o igual a 5 mm de induración, se identificó un paciente nuevo en los grupos I y IV respectivamente. En las mismas condiciones y con respecto al PPD3, se identificó un paciente nuevo en el grupo control.

Lecturas de cada uno de los antígenos de la multiprueba:

La respuesta al antígeno 1 (tétanos), tuvo una reactividad que varió entre 0 mm de induración , en 33 pacientes y 15 mm, en 1 caso; 33 pacientes tuvieron resultado negativo, mientras que 9 tuvieron un resultado positivo. Los valores en milímetros de induración en el caso de los controles fueron, el menor de 0

mm, en 3 casos y el mayor de 20 mm en un único caso. Por tanto, 3 controles tuvieron un resultado negativo mientras que 7 tuvieron resultados positivos.

Para el 2 (difteria), los valores mínimo y máximo en el grupo de pacientes fueron de 0, en 35 enfermos y 10, en 1, respectivamente. El resultado fue negativo en 35 pacientes y positivo en 7. El valor mínimo para los controles fue de 0 mm de induración y el máximo de 6 mm; tuvieron un resultado negativo 4 controles y positivo 6.

Con respecto al 3 (estreptococo), la menor induración obtenida en los pacientes fue de 0 mm, en 35 casos, y la mayor de 4 mm, en 1; un total 40 pacientes resultaron negativos, mientras que 2, positivos. El valor mínimo obtenido en los controles fue de 0 mm en 6 casos, y el máximo de 8 mm; 6 controles tuvieron resultado negativo y 4 positivo.

El 4 (tuberculina), tuvo un valor mínimo de reactividad de 0 en 34 pacientes, y un máximo de 6, en 2 enfermos. Tuvieron un resultado negativo 36 enfermos y 6, positivo. En los controles, el mínimo valor medido fue de 0 mm en 3 casos, y el máximo de 25 mm en 1 caso. Finalmente 4 controles tuvieron un resultado negativo y 6 positivo.

El control de glicerina (antígeno 5) tuvo en el grupo de pacientes, valores mínimo y máximo de 0 en 40 enfermos (resultado negativo) y 5 en los 2 restantes (resultado positivo), respectivamente. En el grupo de los controles, todos los integrantes tuvieron un resultado negativo, con valores

mínimo y máximo, de 0 mm de induración en 9 casos y de 1 mm en el caso restante.

El 6 (*Candida albicans*) tuvo un valor mínimo de 0 mm, en 35 pacientes y un máximo de 5 mm, en 3 enfermos. La mayoría de los pacientes, 36, tuvo una lectura negativa mientras que 6 la tuvieron positiva. Con respecto a los controles, la menor lectura fue de 0 mm en 3 casos y la mayor de 5 mm en un sujeto; 3 controles tuvieron una lectura negativa mientras que 7, positiva.

El 7 (*Tricophyton mentagrophytes*) tuvo una lectura mínima de 0 mm de induración, en 35 enfermos y una máxima de 8 mm en 1 paciente. Del grupo de pacientes, 36 sujetos tuvieron respuesta negativa, mientras que 6, positiva. En el grupo de controles, la menor medida fue de 0 mm en 9 casos (resultado negativo) y la mayor de 5 mm en el control restante (respuesta positiva).

En el grupo de pacientes y para el 8 (*Proteus mirabilis*), la menor induración medida fue de 0 mm en 20 enfermos y la mayor de 5 mm en 2; 24 pacientes tuvieron una respuesta negativa, mientras que 18 positiva. En el grupo de controles, la menor respuesta, 2 mm de induración, se obtuvo en 4 sujetos y la mayor, 5 mm, en 1. Todos los controles tuvieron una respuesta positiva.

La tabla 12 resume estos resultados.

Lecturas de los antígenos, para cada grupo:

Grupo I. El antígeno 1 tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 7 enfermos y uno máximo de 15 mm, en 1 caso. La

mediana fue de 0. Siete enfermos tuvieron una respuesta negativa (70%) y 3 (30%), positiva. El antígeno 2 tuvo un valor mínimo de 0 mm y uno máximo de 10 mm de induración, con una mediana de 0. Sesenta por ciento de los enfermos tuvo una respuesta negativa. El antígeno 3 tuvo un valor mínimo de 0 mm, en 9 casos, y uno máximo de 2 mm de induración en un caso, siendo la mediana de 0; 90% de los pacientes tuvo una respuesta negativa. El antígeno 4 tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 7 casos, uno máximo de 6 mm en 1 caso y una mediana de 0; el 80% de los pacientes de este grupo tuvo una respuesta negativa. El control 5 tuvo una respuesta mínima de 0 mm en 9 pacientes, una máxima de 5 mm en el restante y una mediana de 0; 90% de los pacientes tuvo una respuesta negativa para este antígeno. El antígeno 6, tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 6 pacientes, uno máximo de 5 mm en 2 y la mediana de 0; 60% tuvo una respuesta negativa. El antígeno 7 tuvo un valor mínimo de 0 mm en 7 enfermos, uno máximo de 8 mm en uno y una mediana de 0; 80% de ellos tuvo una respuesta negativa. El antígeno 8 tuvo un valor mínimo de 0 mm en 4 casos y uno máximo de 5 mm en uno; la mediana fue de 2; 40% de los enfermos del grupo I, tuvo una respuesta negativa a este antígeno.

Grupo II. En este grupo, el antígeno 1 tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 7 casos, uno máximo de 8 mm en 1 caso y una mediana de 0; 70% de los pacientes tuvieron una respuesta negativa. El antígeno 2 tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 8 enfermos, un valor máximo de 5 mm en 1 y una

mediana de 0; 80% de los enfermos de este grupo tuvieron una respuesta negativa al antígeno 2. El antígeno 3 tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 9 casos, un valor máximo de 4 mm en el enfermo restante y una mediana de 0; 90% tuvo una respuesta cutánea negativa. El antígeno 4 tuvo una respuesta cutánea mínima de 0 mm de induración en 6 casos, una máxima de 3 mm en 2 y una mediana de 0; 70% de los enfermos tuvo una respuesta negativa. El antígeno 5 tuvo una respuesta negativa de 0 mm de induración en todos los componentes de este grupo. El antígeno 6, tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 9 casos, un máximo de 5 mm en el restante y la mediana fue de 0; 90% de estos enfermos tuvieron una respuesta negativa. El antígeno 7 tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 8 casos, uno máximo de 5 mm en uno y una mediana de 0; 80% de los enfermos tuvieron respuesta negativa. El antígeno 8 tuvo una respuesta mínima de 0 mm de induración en 4 pacientes y máxima de 2 mm en 5; la mediana fue de 2; 50% de los pacientes de este grupo tuvieron respuesta negativa.

Grupo III. Los pacientes del grupo III tuvieron, para el antígeno 1, respuesta mínima de 0 mm de induración en 9 casos, una máxima de 4 mm en el caso restante y una mediana de 0; 90% tuvo por tanto una respuesta cutánea negativa. El antígeno 2 tuvo respuesta mínima de 0 mm de induración en 9 pacientes y máxima de 2 mm en el restante, con una mediana de 0; 90% tuvo respuesta negativa a este antígeno. El antígeno 3 tuvo un valor mínimo de 0 mm en 9 casos y uno máximo de 1 mm en el restante; la mediana fue de 0; 100% de los pacientes tuvieron respuesta

negativa. El antígeno 4 tuvo un valor mínimo de 0 mm de induración en 9 casos, uno máximo de 6 mm en el restante y una mediana de 0; 90% de los pacientes tuvieron respuesta negativa. El antígeno 5 tuvo un valor mínimo de 0 mm en 9 casos, máximo de 5 mm en el restante y una mediana de 0; 90% tuvo respuesta cutánea negativa. El antígeno 6 tuvo valor mínimo de 0 mm de induración en 9 casos, máximo de 1 mm en el restante y mediana de 0; 100% de los pacientes de este grupo tuvieron respuesta negativa. El antígeno 7 tuvo un valor mínimo de 0 mm en 9 pacientes de este grupo y uno máximo de 2 en el restante, siendo la mediana de 0; 90% de los pacientes tuvieron respuesta negativa. El antígeno 8 tuvo un valor mínimo de 0 mm en 3 pacientes y uno máximo de 5 en otro, con una mediana de 1; 50% de los pacientes de este grupo tuvieron una respuesta al antígeno 8 negativa.

Grupo IV. El valor mínimo en la respuesta cutánea al antígeno 1 fue de 0 mm de induración en 10 enfermos y máximo de 7 mm en 1; la mediana, al igual que para el resto de los antígenos de este grupo, fue de 0; 83.3% tuvo una respuesta negativa a este antígeno. El antígeno 2 tuvo una respuesta cutánea negativa de 0 mm de induración en el 100% de los enfermos del grupo 4; estos mismos resultados se encontraron para los antígenos 3, 4 y el control 5. Los antígenos 6 y 7 tuvieron una respuesta mínima de 0 mm de induración en 11 enfermos y una máxima de 1 mm, en el paciente restante; 91.6% de estos enfermos tuvieron una respuesta negativa a dichos antígenos. El antígeno 8 tuvo un valor mínimo de 0 mm, en 9 pacientes, y uno máximo de 2 mm

en 2; 83.3% de los enfermos del grupo 4 tuvo una respuesta negativa a dicho antígeno.

Grupo VI. Los 10 controles que integraron este grupo, tuvieron una respuesta cutánea al antígeno 1 mínima de 0 mm de induración en 3 casos, máxima de 20 mm en 1 caso y la mediana fue de 5. Unicamente 30% tuvieron una respuesta negativa a dicho antígeno. La menor respuesta para el antígeno 2 fue de 0 mm de induración en 2 casos, la mayor de 6 mm en 1 y la mediana de 2; 40% de los controles tuvieron respuesta negativa. El antígeno 3 tuvo una respuesta mínima de 0 mm en 6 casos, una máxima de 8 mm en un caso, siendo la mediana de 0; 60% tuvo una respuesta negativa a dicho antígeno. El antígeno 4 tuvo una respuesta mínima de 0 mm de induración en 3 controles, una máxima de 25 mm en uno y una mediana de 2; 40% de los controles tuvieron respuesta cutánea negativa. El control 5 tuvo una respuesta mínima de 0 mm de induración en 9 casos, máxima de 1 mm en el restante y una mediana de 0; 100% de los controles tuvieron respuesta negativa. El antígeno 6 tuvo una reacción mínima de 0 mm en 3 controles, una máxima de 5 mm en 1 y una mediana de 2; 30% de los pacientes tuvieron respuesta negativa. El antígeno 7 tuvo una respuesta mínima de 0 mm de induración, en 9 casos y una máxima de 5 mm en el caso restante, siendo la mediana de 0; 90% tuvo por tanto respuesta cutánea negativa. El antígeno 8 tuvo una respuesta mínima de 2 mm de induración en 4 controles, una máxima de 5 mm en uno y la mediana fue de 3; 100% tuvo una respuesta positiva a este antígeno.

Las tablas 13 y 14 muestran los resultados por grupos del

porcentaje de respuesta positiva para cada antígeno así como de los valores máximo y mínimo.

La lectura global referida en milímetros de induración arrojó los resultados que se presentan en la tabla 15:

al comparar los resultados, por separado, de cada grupo con el de los controles la p fue de 0.01 para el grupo I versus VI, de 0.002 para el grupo II versus VI, de 0.0003 para el grupo III versus VI y de 0.0001 para el grupo IV versus VI; cuando comparamos los resultados promedios entre los 42 pacientes con LEG con los controles, la p fue < 0.00001 (tabla 15).

Finalmente, se realizó una comparación de la positividad cutánea para cada antígeno de manera individual, entre cada uno de los grupos de enfermos, versus el de controles; grupo I versus grupo VI: p de 0.04 para el antígeno 1 (tétanos), 0.29 para el 2 (difteria), 0.10 para el 3 (estreptococo), 0.04 para el 4 (tuberculina), 0.94 para el 5 (glicerina), 0.57 para el 6 (cándida), 0.30 para el 7 (tricotitón) y 0.01 para el 8 (protéus); grupo II versus grupo VI: p de 0.04 para el 1, 0.09 para el 2, 0.12 para el 3, 0.04 para el 4, 0.31 para el 5, 0.02 para el 6, 0.58 para el 7 y < 0.001 para el 8; grupo III versus VI: p < 0.001 para el 1, 0.01 para el 2, 0.09 para el 3, 0.01 para el 4, 0.94 para el 5, < 0.001 para el 6, 0.94 para el 7 y 0.01 para el 8; grupo IV versus VI: p < 0.001 para los antígenos 1, 2, 4, 6 y 8, de 0.01 para el 3, 0.27 para el 5 y 0.84 para el 7; todo el grupo de enfermos (42) versus grupo

control: $p < 0.001$ para los antígenos 1, 2, 3, 4, 6 y 8, de 0.56 para el 5, de 0.65 para el 7.

Cabe comentar que en lo referente a efectos secundarios relacionados con la multiprueba, ninguno de nuestros pacientes, presentó reacción local intensa que requiriera de consulta o intervención médica.

DISCUSION:

Son escasos los estudios que existen en la literatura que evalúan la respuesta inmune celular en pacientes con LEG, a través de intradermoreacciones, además de tener resultados contradictorios.

Para el presente trabajo utilizamos 2 intradermoreacciones: PPD RST 5U y un grupo de 8 antígenos universales y para ambas, se encontró la misma tendencia de menor respuesta en los pacientes con LEG al compararlos con los controles.

En lo que respecta al PPD, unicamente obtuvimos significancia estadística al comparar el grupo de pacientes activos con tratamiento y específicamente en la lectura a las 48-72 horas (PPD1); los pacientes con LEG inactivo, que no recibían tratamiento inmunosupresor, tuvieron un comportamiento similar al del grupo control y de hecho, similar al de los otros grupos. Dado que el grupo de enfermos anteriormente citado, fue el único constituido por mayor número de pacientes (12), pensamos que es probable que una muestra mayor para cada uno de los grupos nos hubiera permitido alcanzar significancia estadística en el resto de las lecturas. Por otra parte parece obvio que el grupo IV sea el que menor respuesta celular tiene, ya que ésta se encuentra alterada merced a dos condiciones: la primera, la propia enfermedad de base, la cual determina una respuesta inmune celular deficiente y la segunda por el tratamiento inmunosupresor, el cual inhibe la reactividad cutánea. No obstante, es difícil deslindar actividad, de

tratamiento ya que éste viene determinado cuando menos por la actividad clínica y en menor medida por la laboratorial.

En lo referente a la respuesta cutánea al grupo de antígenos universales, si obtuvimos resultados conformes a lo esperado: en la lectura global, todos los grupos de enfermos tuvieron diferencia estadísticamente significativa al compararlos con los controles; esta diferencia alcanzó mayor significancia en los enfermos activos, con o sin tratamiento, que en los inactivos. Al analizar la respuesta individual a cada antígeno por grupos, se mantuvo la tendencia aunque no todos los antígenos tuvieron significancia estadística, si bien de nuevo en el grupo IV, fue donde hubo una menor respuesta, a mayor número de antígenos, al compararla con la del grupo de los controles. La respuesta a tétanos, tuberculina y protéus fue significativamente menor en todos los grupos, cuando se comparó con los controles. No se presentaron en los resultados valores individuales porque el diseño de la multiprueba, el cual permite una aplicación simultánea de los 8 antígenos, orienta a pensar que la evaluación debe de ser global y no individual.

No sólo la respuesta celular fue cuantitativamente menor, sino que también pareció serlo cualitativamente, como lo demostró el hecho de que los valores máximos de cada antígeno, en mm de induración, fuesen mayores en los grupos control y I. De nuevo, al igual que para el PPD, en lo que respecta a la magnitud de la respuesta cutánea, el grupo de enfermos inactivos sin tratamiento pareció tener un comportamiento similar al de los

controles sanos, si bien la respuesta cuantitativa, en el primer caso, fue menor.

La lectura tardía del PPD (PPD2), permitió la detección de 3 nuevos enfermos (uno en cada uno de los grupos I, II y IV) y un control; estos pacientes habían tenido contacto con *M. tuberculosis*, sin embargo la lectura convencional no los detectó, ya que la respuesta cutánea apareció tardíamente. De igual manera, tras aplicar la dosis de reclutamiento y realizar lectura a las 48-72 horas, se detectaron 2 pacientes nuevos (grupos I y III). La lectura tardía tras el segundo reto no aportó mayor información por lo que, con base en nuestros resultados, la recomendamos obviar. Así pues, las lecturas de PPD1, PPD2 y PPD3 permitieron la identificación de 5 pacientes nuevos y un control, con respecto a la lectura convencional (PPD1). Como ya se ha resaltado, la detección temprana de los pacientes con LEG y TB es importante por la gravedad de las manifestaciones, la forma atípica de presentación lo cual dificulta el diagnóstico y la necesidad de iniciar tratamiento completo de manera temprana. Nuestro estudio muestra que la lectura convencional del PPD, no permite detectar todos los enfermos y sujetos expuestos; con lecturas, tardía y a las 48-72 horas de la aplicación de un segundo reto, se detectaron 11.9% de pacientes nuevos. Tales porcentajes, no son desdeñables si tenemos en cuenta la magnitud, a nivel mundial, del problema de TB, el cual puede ser potencialmente mortal, específicamente en inmunodeprimidos. Muchos autores han propuesto lineamientos similares para enfermos

inmunocomprometidos, como es el caso de nuestros pacientes, específicamente si están activos y recibiendo tratamiento inmunosupresor.

Cabe resaltar, que también se detectó un control nuevo con las 3 lecturas, lo cual supone el 10% del total de los sanos. Es difícil valorar este resultado, dado que la muestra era pequeña, además de que el diseño del estudio no fue para evaluar este comportamiento.

Es obvio que las recomendaciones que se han propuesto, no analizan variables cuyo peso debe de evaluarse: por una parte, estarían el costo de la aplicación de un segundo reto, la posibilidad de los enfermos de acudir a 4 consultas en vez de una, además de las molestias propias de 2 aplicaciones; por otra parte estarían el beneficio de una detección temprana y del tratamiento oportuno. El objetivo de nuestro estudio no fue tal y la respuesta a dichas preguntas puede ser objeto de otro trabajo.

Finalmente quedan por comentar los resultados de las cuatro lecturas del PPD, cuando se estableció la positividad en 5 mm de induración; en dicho caso y para la lectura tradicional (PPD1), se detectaron sendos pacientes en los grupos I y IV. De la misma manera y para la lectura tras la aplicación del reto, se identificó un caso nuevo en el grupo de controles. La disminución del punto de corte a 5 mm de induración, permitió identificar, con 3 lecturas, 2 pacientes nuevos y un control. Sin embargo esta ganancia no fue tan importante como el mantener el punto de corte en 10 mm de induración y realizar 3

lecturas; de nuevo en este caso, la lectura tardía tras la dosis de reclutamiento, no aportó información adicional. La ventaja de este análisis, con respecto a la lectura tradicional con punto de corte en 10 mm de induración, estribó en detección de mayor número de pacientes, sin costo ni molestias adicionales. Sin embargo no detectó todos los pacientes expuestos.

En general, consideramos que nuestra población de enfermos con LEG si fue representativa de la población general de pacientes lúpicos de nuestra institución ya que todos los pacientes estuvieron representados en cada uno de los grupos, practicamente en la misma proporción. Además, los participantes del estudio se obtuvieron de los distintos servicios a los cuales cualquier enfermo tiene acceso.

Nuestro estudio es novedoso en el sentido de que nuestros hallazgos difieren en parte con lo reportado en la literatura: Block, Shulman y cols (15) no encontraron disminuida la respuesta inmune celular en pacientes con LEG, sometidos a reto con antígenos universales (tricotitina, cándida e histoplasmina), al compararla con la de sus controles y la de pacientes con artritis reumatoide; sin embargo ninguno de sus pacientes recibía tratamiento inmunosupresor. Por otra parte, ellos también encontraron disminuida la respuesta cutánea a PPD. La diferencia en la respuesta a los antígenos, pudo estar en que éstos se evaluaron de manera individual y no global. Por otra parte nuestros pacientes, cuando menos de 2 grupos, estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor. Además su grupo

control estuvo integrado por mujeres hospitalizadas en quienes se habían descartado algunas neoplasias linfoproliferativas las cuales determinan anergia, tratamiento inmunosupresor y tuberculosis, hecho que podría hacer incurrir en un sesgo de selección de controles. En nuestro estudio, los controles eran personas sanas.

Fishbein y Alarcón-Segovia (48) encontraron disminuida la respuesta cutánea celular a PPD y cándida; sin embargo en su estudio no se realizó una estratificación de los pacientes según el grado de actividad y el tratamiento, si bien, se evaluó respuesta humoral además de la celular.

Este estudio aporta datos novedosos en un tema poco estudiado clínicamente como es la evaluación de la respuesta inmune celular en pacientes con LEG, a través de intradermoreacciones. Aunque muchos de los resultados fueron significativos, es probable que la ampliación del tamaño de la muestra nos hubiera dado mayor contundencia, en lo que a PPD respecta.

CONCLUSIONES:

1. Los pacientes con LEG activo y tratamiento tienen menor reacción cutánea al PPD (interpretado a las 48-72 horas de su aplicación), comparados con los controles sanos.
2. Cuando consideramos positiva una lectura de PPD1 \geq 5 mm de induración, se detectaron 2 casos nuevos en el grupo de pacientes y 1 en el de controles.
3. Al realizar lecturas tardía y tras dosis de reclutamiento, y considerar positivos PPD2 y PPD3 mayores a 9 mm de induración, se detectaron 5 pacientes y 2 controles nuevos.
4. Nuestra muestra de enfermos con LEG, particularmente aquellos activos que recibían tratamiento inmunosupresor, tiene disminuida la respuesta inmune celular, evaluada ésta a través de un grupo de 8 antígenos universales.
5. En nuestros enfermos con LEG, el PPD RST 5U, no permite detectar con la lectura convencional, a todos los sujetos expuestos a *M. tuberculosis*.
6. Debemos por tanto considerar realizar lecturas tardía y tras dosis de reclutamiento, específicamente en sujetos inmunocomprometidos; tal estado de inmunodepresión puede estar determinado tanto por el tratamiento como por la enfermedad de base.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	N	Md	P	DE	Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	55	28	31.4	12.5	14	66
MexSLEDAI	45	6	4.6	5.0	0	17
Índice de Gravedad	45	4	4.0	2.6	0	10
Índice de Daño	45	1	1.1	1.7	0	8

N=número

Md=mediana

P=promedio

DE=desviación estándar

MexSLEDAI= Índice de actividad

Tabla 2. Panorama general de tratamiento en los 45 enfermos con LEG

	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento inmunosupresor* previo a las intradermoreacciones	24	53.3
Tratamiento no inmunosupresor previo a las intradermoreacciones	38	84.4
Tratamiento inmunosupresor* posterior a las intradermoreacciones	35	77.7
Tratamiento no inmunosupresor posterior a las intradermoreacciones	34	80.9

*Tratamiento inmunosupresor=ver definiciones operacionales

Tabla 3. Características generales de los 10 enfermos del grupo I

	Md	Promedio	DE	Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	36.5	35.8	13.5	20	61
MexSLEDAI	0	0.2	0.4	0	1
Índice de gravedad	1	4.1	2.7	0	10
Índice de daño	0	1.1	1.5	0	5

Md=mediana

DE=desviación estándar

Tabla 4. Características generales de los 10 enfermos del grupo II

	Md	Promedio	DE	Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	31	35.7	14.9	19	66
MexSLEDAI	0	0.7	1.0	0	3
Índice de Gravedad	2.5	4	2.8	2	10
Índice de Daño	0	1.5	2.6	0	8

Md=mediana

DE=desviación estándar

Tabla 5. Características generales de los 10 enfermos del grupo III

	Md	Promedio	DE	Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	24	25.9	10.9	14	54
MexSLEDAI	8	9.3	3.8	4	17
Índice de Gravedad	1.5	3.2	2.4	1	8
Índice de Daño	0	0.4	0.6	0	2

Md=mediana

DE=desviación estándar

Tabla 6. Características generales de los 12 enfermos del grupo IV

	Md	Promedio	DE	Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	24.5	27.9	11.4	16	52
MexSLEDAI	7	8.7	3.4	5	17
Índice de Gravedad	3.5	4.3	2.4	0	8
Índice de Daño	1	1.5	0.7	0	4

Md=mediana

DE=desviación estándar

Tabla 7. Características generales de los 3 enfermos del grupo V

	Md	Promedio	DE	Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	29	35	19.6	19	57
MexSLEDAI	0.5	0.6	0.5	0	1
Índice de Gravedad	3	5.3	4.0	3	10
Índice de Daño	1	1	1	0	2

Md=mediana

DE=desviación estándar

Tabla 8. Tratamiento que recibían los enfermos con LEG de cada grupo, previo a la aplicación de PPD

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V
Prednisona	0	9/10	0	11/12	1/3
Azatioprina	0	4/10	0	6/12	1/3
Ciclofosfamida oral	0	0	0	0	0
Pulsos ciclofosfamida	0	0	0	1/12	0
Cloroquina	0	6/10	0	7/12	1/3
Metotrexate	0	0	0	1/12	0
AINE	1/10	1/10	4/10	6/12	0
Tratamiento no inmunosupresor	7/10	9/10	8/10	12/12	2/3

Tabla 9. Tratamiento que recibieron los enfermos con LEG de cada grupo, posterior a la aplicación de PPD

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V
Prednisona	1/10	8/10	8/10	12/12	1/3
Pulsos esteroides	0	0	2/10	1/12	0
Azatioprina	0	2/10	3/10	4/12	1/3
Ciclofosfamida oral	0	0	0	0	0
Pulsos ciclofosfamida	0	0	1/10	0	0
Cloroquina	0	4/10	3/10	6/12	1/3
Metotrexate	0	0	0	1/12	0
AINE	0	1/10	3/10	6/12	0
Tratamiento no inmunosupresor	7/10	10/10	7/10	12/12	3/3

Tabla 10. Resultado del PPD1, PPD2, PPD3 y PPD4 de cada grupo contra los controles, en mm de induración

Grupo	PPD1			PPD2			PPD3			PPD4		
	md	LI	LS p	md	LI	LS p	md	LI	LS p	md	LI	LS p
I	0	0	32 0.6	0	0	16 0.9	0	0	22 0.9	0	0	17 0.9
II	0	0	15 0.2	0	0	20 0.4	0	0	0 0.2	0	0	0 0.4
III	0	0	17 0.6	0	0	15 0.3	0	0	15 0.7	0	0	0 0.2
IV	0	0	4 0.04	0	0	11 0.2	0	0	0 0.1	0	0	0 0.1
I+II+III+IV	0	0	32 0.2	0	0	20 0.2	0	0	22 0.1	0	0	17 0.6
VI	0	0	35	0	0	20	0	0	11	0	0	7

md=mediana
 LI=límite inferior
 LS=límite superior

Tabla 11. Valores de PPD1, PPD2, PPD3 y PPD4 de cada grupo, tomando como positivo un resultado mayor o igual a 5mm

Grupo	PPD1		PPD2		PPD3		PPD4	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
I	4/10	40	4/10	40	1/6	17	1/6	17
II	1/10	10	2/9	22	0/7	0	0/7	0
III	2/10	20	2/10	20	1/8	13	0/8	0
IV	1/12	8	1/12	8	0/10	0	0/10	0
I+II+III+IV	8/42	19	9/41	21	2/31	6	0/31	0
VI	3/10	30	4/10	40	1/6	17	1/6	17

n*=número de enfermos con resultado positivo/ número de enfermos evaluados

Tabla 12. Porcentaje de respuesta positiva a cada antígeno en pacientes y controles

Antígeno	Pacientes (42)		Controles (10)	
	%		%	
1 (tétanos)	21		70	
2 (difteria)	17		60	
3 (estreptococo)	5		40	
4 (tuberculina)	15		60	
5 (glicerina)	5		0	
6 (cándida)	14		70	
7 (tricotifón)	14		10	
8 (proteus)	42		100	

Tabla 13. Porcentaje de respuesta positiva para cada antígeno, por grupos

Antígeno	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo VI
1 (tétanos)	30	30	30	17	70
2 (difteria)	40	20	10	0	60
3 (estreptococo)	10	10	0	0	40
4 (tuberculina)	20	30	10	0	60
5 (glicerina)	10	0	10	0	0
6 (cándida)	40	10	0	8	70
7 (tricotifón)	20	20	10	8	10
8 (proteus)	60	50	50	8	100

Tabla 14. Valores mínimos y máximos en mm de induración, para cada antígeno y para cada grupo

Antígeno	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV		Grupo VI	
	Mn	Mx	Mn	Mx	Mn	Mx	Mn	Mx	Mn	Mx
1 (tétanos)	0	15	0	8	0	4	0	7	0	20
2 (difteria)	0	10	0	5	0	2	0	0	0	6
3 (estreptococo)	0	2	0	4	0	1	0	0	0	8
4 (tuberculina)	0	6	0	6	0	6	0	0	0	25
5 (glicerina)	0	5	0	0	0	5	0	0	0	1
6 (cándida)	0	5	0	5	0	1	0	3	0	5
7 (tricrofitón)	0	8	0	5	0	2	0	3	0	5
8 (proteus)	0	5	0	2	0	5	0	2	0	5

Tabla 15. Comparación de la sumatoria de los antígenos de los grupos I, II, III y IV versus el grupo VI

Grupo	Promedio	DE	Límite inferior	Límite superior	p
I (n=10)	8.3	13.6	0	44	0.01
II (n=10)	5.1	8.4	0	27	0.002
III (n=10)	2.1	3.6	0	10	0.003
VI (n=12)	1.2	3.7	0	13	0.001
I+II+III+IV (n=42)	4.0	8.4	0	44	0.000
VI (n=10)	20.3	10.3	5	38	

DE=desviación estándar
n=número total de pacientes

APENDICE

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

NOMBRE DEL PACIENTE:-----

NUMERO DE REGISTRO:-----

EDAD: -----

SEXO: -----

FECHA DEL PRIMER SINTOMA DE LEG:-----

FECHA ACTUAL: -----

P.MEXSLEDAI: -----

P.I.GRAVEDAD: -----

P.I.DAÑO: -----

APLICACION DE PPD 1:

FECHA DE APLICACION:-----

FECHA DE LECTURA: -a las 72 horas -----

MILIMETROS DE INDURACION:-----

-a los 6 días-----

MILIMETROS DE INDURACION:-----

APLICACION DE SET:

FECHA DE APLICACION:-----

FECHA DE LECTURA: -----

MILIMETROS DE INDURACION: -----

APLICACION DE PPD 2:(día 14)

FECHA DE APLICACION:-----

FECHA DE LECTURA:-a las 72 horas-----

MILIMETROS DE INDURACION: -----

-a los 6 días-----

CATEGORIA DIAGNOSTICA: GRUPO-----

MEDICAMENTOS EN LOS ULTIMOS TRES MESES

ESTEROIDES: vía oral. Equivalente a prednisona.

---DOSIS:

---DURACION:

---PULSOS DE METILPREDNISOLONA: NUMERO:

FECHA DEL ULTIMO:

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

AZT:

---DOSIS:

---DURACION:

CFM: vía oral

---DOSIS:

---DURACION:

---PULSOS DE CFM: NÚMERO:

FECHA DEL ULTIMO:

CLOROQUINA:

---DOSIS:

---DURACION:

METOTREXATE :

---DOSIS

---DURACIÓN

OTROS :

---TIPO:

---DOSIS:

---DURACIÓN:

AINES: SI:

 NO:

MEDICAMENTOS EN LAS DOS SEMANAS SIGUIENTES:

-TIPO-

-DOSIS-

-DURACION

-REFERENCIAS:

- 1.-Alarcón-Segovia D., Diaz-Jouanen E., Lupus Subsets: Relationship to genetic and environmental factors. *Sem Arthritis Rheum* 1980;10(1):18-24.
- 2.-Grumet Fc, Coukell A, Bodmer Jg, Bodmer Wf, Mc Devitt Ho. Histocompatibility antigens (HLA) associated with Systemic Lupus Erythematosus. A possible genetic predisposition to disease. *N Engl J Med* 1971;285:193-96.
- 3.-Schur PH, Meyer I, Garovoy M, Carpenter CB. Associations between systemic lupus erythematosus and the major histocompatibility complex: clinical and immunological considerations. *Clin Immunol Immunopathology* 1982;24:263-75.
- 4.-Stasny P. The distribution of HLA antigens in black patients with systemic lupus erythematosus (abstract). *Arthritis Rheum* 1972;15:455.
- 5.-Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978, Apr;21:295-305.
- 6.-Rivero SJ, Llorente L, Diaz-Jouanen E, Alarcón Segovia D. T lymphocyte subpopulation in untreated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1977;20:1169-73.

- 7.-Glinsky W, Gershwin ME, Steinberg AD. Fractionation of cells on a discontinuous Ficoll gradient. A study of subpopulations of human T cells using anti T cells antibodies from patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1976;57:604-14.
- 8.-Clark RA, Kimball HR, Decker JL. Neutrophil chemotaxis in SLE. *Ann Rheum Dis* 1974;33.
- 9.-Perez HD, Andron RI, Goldstein IM. Infection in patients with SLE. Association with a serum inhibitor of complement derived chemotactic activity. *Arthritis Rheum* 1979;22(12); 1326-33.
- 10.-Wallaert B, Aerts C, Bart F, Hatron PY, Dracon M, Tonnel AB, Voisin C. Impaired in vitro bacterial activity from alveolar macrophages in systemic lupus erythematosus (abstract). *Ann Rev Resp Dis* 1986;133.
- 11.-Martinez-Cairo Cueto S., Ramírez-Lacayo ML., Veladiz Saint Martin P., López-Roman M. Deterioration of intracellular destruction capacity of *S. aureus* in children with SLE. *Arch Invest Med* 1986;17(1):25-36.
- 12.-Derksen RH, Overbeek BP, Poeschmann PH. Serious bacterial cellulitis of the periorbital area in two patients with SLE. *J Rheumatol* 1988;15(5):840-44.

13.-Emilie D, Llorente L. Cytokines et lupus. Chapitre 16. Cytokines et Médecine Interne. P.Galanaud et D.Emilie. Masson, Paris, 1997.

14.-Janeway CH, Travers P. Immune response in the absence of infection. Immunobiology: The immune system in health and disease. Second Edition. *Janeway-Travers* 1996;cap11:1-48.

15.-Block S, Gibbs CH, Stevens MB, Shulman L. Delayed hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1968;27:311-18.

16.-Bakke AC, Kirkland PA, Kitridou RC, Quismorio FP, Rea T, Ehresman GR, Horwitz DA. T lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983 jun;26:745-50.

17.-Cupss TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev.* 1982;65:133-55.

18.-Gladman D, Urowitz MB, Klippel JH. Chap 2: SLE, in Rheumatology 1994, Editors : Klippel and Dieppe.

19.-Hochberg MC. Mortality from systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1974-1983. *Br J Rheumatol* 1987;26:437-41.

20.-Del Castillo M., Toblli JE, Rueda HJ, Trigo M., Hernaiz MA., Adara F. Infection and SLE. *La Prensa Médica Argentina* 1988;75:49-60.

21.-De Luis AM, Pigrau C, Pahissa A, Fernández F, Martínez-Vázquez JM. Infections in 96 cases of SLE. *Med Clin* 1990;16:607-10.

22.-Klemperer P, Pollac AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol* 1941;32:569-631.

23.-Davidson AG., Fox L., Gold JJ. Appearance of miliary tuberculosis following therapy with ACTH and cortisone in case of acute disseminated lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1953 ;38:852-62.

24.-Dubois EL, Wierzchowiecki M., Cox MB., Weiner JM. Duration and death in systemic lupus erythematosus. An analysis of 249 cases. *JAMA* 1974;227:1399-402.

25.-Studenski S, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Polisson RP. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. *Arthritis Rheum* 1987;30:1326-32.

26.-Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Sem Arthritis Rheum* 1991;21:55-64.

27.-Hellmann DH, Petri M, Whiting-O Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987;66(5):341-48.

28.-Stuck, A, Minder C and Frey F. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infectious Dis* 1989;11:954-63.

29.-Ritchlin C, Dobro J, Senie R, Buyon J, Winchester R, Abramson S. Opportunistic infections in patients with systemic lupus erythematosus (abstract). *Arthritis Rheum* 1989; 32(4)Suppl:115.

30.-Ritchlin C, Dobro J, Buyon JP, Abramson S. Opportunistic infections in patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1988;31:1.

31.-Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21:1.

32.-Gracey DR. Tuberculosis in the world today. *Mayo Clinic Proc* 1988;63:1251-5.

- 33.-Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1991;70:384-97.
- 34.-Fen PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41(1):11-4.
- 35.-American Thoracic Society/Centers for Disease Control. The Tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981;Suppl:1-47.
- 36.-Cher D, Mosmann T. Two types of murine helper T cell clone II. Delayed type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol* 1987;138:3688.
- 37.-Kirkpatrick CH. Delayed Hypersensitivity. In *Immunologic Diseases* by Samter M, Talmage DW, Frank MM, Austen KF, Claman HN. *Immunologic Dis* 1988:261-77.
- 38.-Molina-Gamboa J, Ponce De Leon S, Rivera Morales, Romero C, Báez R, Huertas M, Osornio G. Evaluation of the sensitivity of RT23 Purified Protein Derivative for determining reactivity in a group of health care workers. *Clin Infect Dis* 1994;19:784-6.
- 39.-Robertson JM, Dawn S , Edmonds KL, Molina PL, Kiefe C, Ellner JJ. Delayed Tuberculin Reactivity in Persons of Indochine Origin: implications for preventive therapy. *Ann Rheum Dis* 1982;41:11-4.

40.-Thompsosn NJ, Glassroth JL, Snider DE, Farer JS. The booster phenenom serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:784-6.

41.-Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994;120:190-8.

42.-Sepúlveda J, Gutierrez G. Apéndice estadístico en: Información en Salud Pública en cifras 1er ed. México DF. Biblioteca de la Salud, Fondo Cultura Económica 1993.

43.-Tan EM, Cohen AS, Fries JS, Masi AT et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.

44.-Guzmán J, Cardiel M, Arce Salinas A. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-58.

45.-Katz J, Senecal JL, Rivest C. A simple severity disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:119-23.

46.-Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A.

The development and initial validation of the Systemic Lupus International collaborating clinics American College of Rheumatology Damage Index for SLE. *Arthritis Rheum* 1996,39;363-69.

47.-Fitzgerald JM, Gafini A. A cost-effectiveness analysis of the routine use of isoniazid prophylaxis in patients with a positive mantoux test. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:848.

48.-Fishbein E, Alarcón-Segovia D. Heterogeneous depression of cellular immunity in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol* (Suppl) 1974;1:17.