

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“PREVALENCIA DEL DERIVADO PROTEICO  
PURIFICADO (PPD) EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE”

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA  
PRESENTA:

DR. VÍCTOR CLAUDIO RIVERA MÁRQUEZ.

ASESOR DE TESIS:  
DR. FRANCISCO GUILLERMO MEDINA  
RODRÍGUEZ

2004





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

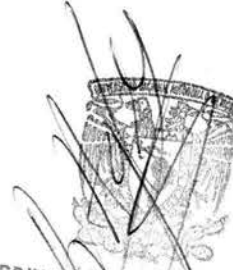
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.



DR. FRANCISCO GUILLERMO MEDINA RODRÍGUEZ  
Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Asesor de Tesis.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET  
Jefe del Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES  
Jefe de Enseñanza e Investigación, Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

6 DELEGACION 3 SUROESTE D.F.  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
**REVISADO**  
30 SEP 2004  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

A Dios por todo lo que me ha dado, a mis padres, hermanos y a Anita por todo lo que significan para mí y por su gran apoyo y amor incondicional, y al servicio de reumatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por ser un ejemplo a seguir, especialmente al Dr. Antonio Fraga y al Dr. Francisco Medina sin los cuales este trabajo no habría sido posible.

## INDICE

I. ANTECEDENTES	05
- Características del <i>mycobacterium tuberculosis</i>	05
- Genoma del <i>m. tuberculosis</i>	06
- Vacuna BCG	07
- Derivado Proteico Purificado (PPD)	08
- Tuberculosis en AR y LES	10
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
III. JUSTIFICACIÓN	12
IV. HIPÓTESIS	13
V. OBJETIVOS	13
VI. METODOLOGÍA	14
VII. RESULTADOS	21
VIII. DISCUSIÓN	24
IX. CONCLUSIONES	26
X. BIBLIOGRAFÍA	27
XI. ANEXOS	29

## **I. ANTECEDENTES:**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* y, excepcionalmente, por *M. bovis*, que se caracteriza por la formación de granulomas en los tejidos. Aunque se trata principalmente de una enfermedad pulmonar, también puede afectar a los restantes órganos. El curso de la enfermedad es crónico y puede conducir a la muerte si el paciente no recibe tratamiento<sup>1</sup>. La incidencia de tuberculosis había descendido paulatinamente en las últimas décadas, de forma que en Estados Unidos la prevalencia en 1986 era sólo de 9,4 por 100.000 habitantes, y se había conseguido un descenso anual del 5-6 % lo que aseguraba la erradicación de esta enfermedad para comienzos de este siglo<sup>2</sup>. Sin embargo, la aparición del SIDA, el uso de nuevas terapias inmunosupresoras, así como cepas resistentes, han ocasionado un resurgimiento excepcional de esta enfermedad en todo el mundo<sup>3</sup>. Se estima que la tercera parte de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis*, que hay 30 millones de enfermos en el mundo y que se producen al menos 10 millones de nuevos casos al año y que aproximadamente 3 millones de personas al año fallecen por esta enfermedad, de forma que cerca del 6 % de todas las muertes en el mundo son debidas a esta enfermedad<sup>4</sup>. En México la tuberculosis afecta a grupos de todas las edades, pero predomina en jóvenes y en edades medias de la vida, ya que la mitad de los casos tienen entre 15 y 44 años, esto implica una gran carga social, por afectar a la población económicamente activa, e indica una considerable transmisión del bacilo, con infección reciente que sugiere que la epidemia está activa<sup>5</sup>. De acuerdo a la OMS, en México la incidencia estimada anual es de 45 000 casos, con una tasa de 42/100 000 y

13.5% de casos no tratados<sup>6</sup>. La denominación bacilo tuberculoso incluye dos especies, *M. tuberculosis* y *M. bovis*, capaces de producir esta enfermedad.

Existen otras tres especies estrechamente relacionadas con *M. Tuberculosis* (*M. ulcerans*, *M. microti* y *M. africanum*) que no suelen causar enfermedad en el hombre.

### **Características del *Mycobacterium*.**

*Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria aerobia, no esporulada, que precisa de un tiempo muy prolongado (15-20 horas) para su multiplicación y que puede sobrevivir con facilidad en el medio intracelular, por lo que necesita mucho tiempo (3-5 semanas) para crecer en los medios de cultivo. Como las demás micobacterias, tiene una cubierta lipídica constituida por ácidos micólicos, esto ocasiona, que una vez teñidas con ciertos colorantes derivados de las anilinas (p. ej., fucsina fenicada), retengan esta coloración a pesar de ser tratadas con un ácido y un alcohol, por lo que se denominan bacilo ácido-alcohol-resistentes. Además de las micobacterias, otras bacterias como *Nocardia* y *Rhodococcus equii* pueden ser débilmente ácido-alcohol-resistentes<sup>7</sup>.

### **Genoma del *m. tuberculosis*.**

Actualmente las evidencias sugieren que las especies de *m. tuberculosis* presentan una diversidad pequeña en la secuencia genómica<sup>8</sup>. Esta variabilidad genética se ha asociado con elementos intercambiables y fenotipos que confieren resistencia a los fármacos<sup>9</sup>. La presencia de diversidad significativa en la secuencia del genoma, podría proveer bases para entender los mecanismos inmunes, la patogénesis y la evolución bacteriana; siendo los genes polimórficos buenos candidatos, ya que las proteínas que interactúan directamente con el huésped, presentan una divergencia elevada.



Recientemente se logró secuenciar por completo el genoma de la cepa de laboratorio de *mycobacterium tuberculosis* (H37Rv), así como de la cepa clínica CDC1551 (fig. 1) lo cual, aportó datos importantes de la biología intrínseca de las especies, pero poca información para la diversidad en la secuencia del genoma, con la finalidad de identificar la secuencias de polimorfismos con potencial relevancia para la patogénesis de la enfermedad, inmunidad y evolución. Se encontraron polimorfismos en numerosos genes. Los locus polimórficos incluyeron a la fosfolipasa C, lipoproteínas de membrana, genes de la familia de la adenilato ciclasa y miembros de la familia PE/PPE, algunos de los cuales han sido implicados en la virulencia ó en la respuesta inmune del huésped<sup>10</sup>.

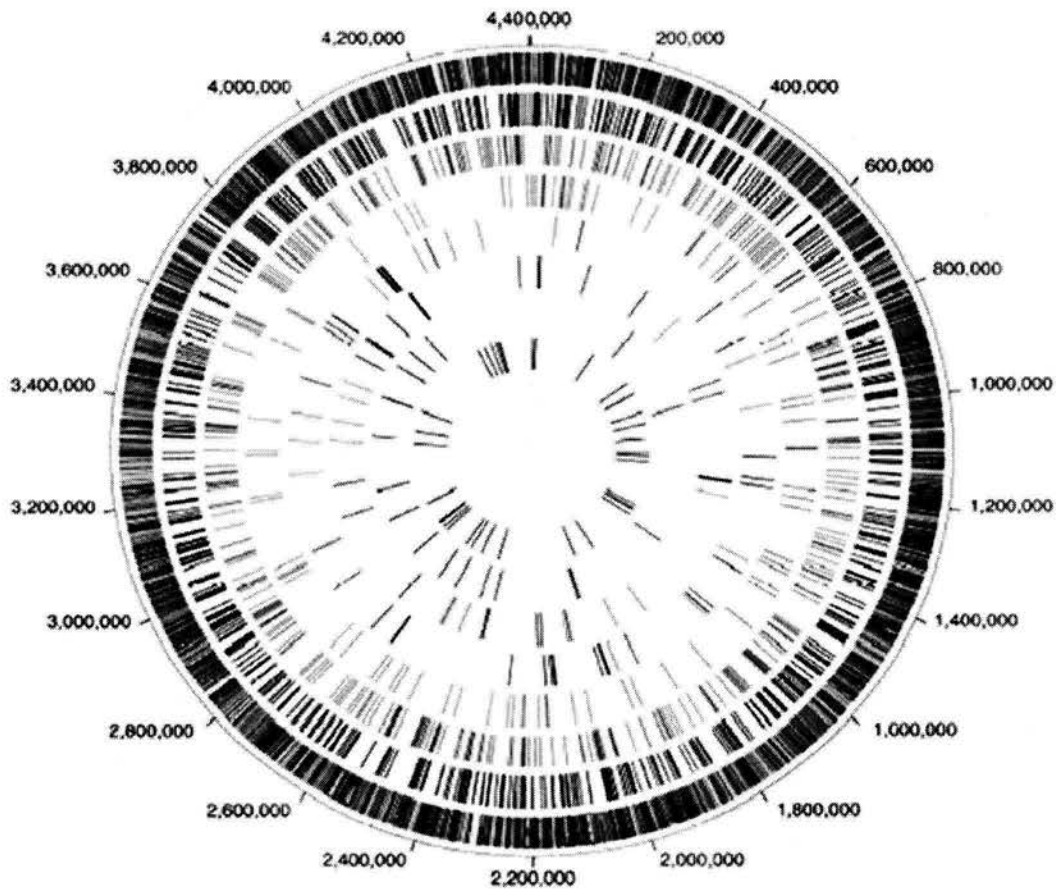


Fig. 1 Representación circular del cromosoma de *m. tuberculosis*.

*Mycobacterium tuberculosis* contiene un gran número de sustancias antigénicas, fundamentalmente los lípidos de la superficie (sulfátidos) y el peptidoglicano de la pared celular, que interfieren en la función macrofágica permitiendo la supervivencia de las bacterias en su interior<sup>7</sup>. Aunque la infección tuberculosa se asocia con una intensa respuesta de anticuerpos, no parece que la inmunidad humoral tenga un papel importante en la defensa del huésped. En cambio, sí desempeña un papel definitivo la inmunidad celular<sup>8</sup>.

### **Vacuna BCG.**

La vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) se deriva de cepas de *mycobacterium bovis* vivas atenuadas, producidas en el instituto Pasteur, y que fue administrada por primera vez en los humanos en 1921. Todas las variantes de la vacuna, son derivadas de la cepa original de *M. bovis*, sólo difieren en sus características cuando crecen en cultivo y en su habilidad para producir respuesta inmune a la tuberculina. Estas variaciones pueden ser causadas por cambios genéticos que han ocurrido en las cepas por el paso del tiempo y por las diferencias en las técnicas de producción. Esta vacuna produce inmunidad activa contra la tuberculosis y disminuye la incidencia de ésta en el sistema nervioso central. Cada dosis de 0.1 ml, contiene como mínimo 200 000 UFC<sup>11</sup>.

### **Derivado Proteico Purificado (PPD).**

El diagnóstico definitivo de tuberculosis sólo puede establecerse cuando se cultiva *M. tuberculosis*, sin embargo, existen otras pruebas diagnósticas, que ayudan a plantear el diagnóstico de esta enfermedad<sup>12</sup>. La prueba tuberculínica es una reacción cutánea de hipersensibilidad que indica la existencia de infección tuberculosa previa. La prueba se

lleva a cabo con un extracto proteico purificado (PPD) de *M. tuberculosis*. En España se usa el lote RT-23 del PPD, que debe administrarse por vía intradérmica (intradermorreacción de Mantoux) aplicando en la cara anterior del brazo 0,1 ml que contienen 2 unidades de PPD RT-23, que son equivalentes a 5 unidades del antígeno de referencia (denominado PPD-S)<sup>12</sup>.

Las reacciones deben leerse midiendo el diámetro transversal de la zona de induración a las 48-72 horas. En España, un Comité Nacional de Expertos ha recomendado que la prueba se considere positiva a partir de 5 mm. Conviene recordar que la prueba tuberculínica puede ser positiva si el paciente ha tenido contacto con otras micobacterias no tuberculosas. Por ello, en los países con una alta incidencia de otras micobacteriosis, para considerar que un paciente ha tenido contacto con *M. tuberculosis* se exigirá un mayor tamaño de la prueba tuberculínica<sup>13</sup>. En los pacientes que han sido vacunados contra la tuberculosis con BCG, la prueba tuberculínica puede ser positiva durante un período aproximado de 10-15 años. En los vacunados, la reacción se considerará positiva cuando sea mayor de 14 mm. La repetición de la prueba tuberculínica en un determinado individuo infectado no lo sensibiliza frente a pruebas posteriores. Sin embargo, sí puede reactivar la hipersensibilidad (efecto amplificador, o de rebrote) de algunos sujetos con prueba tuberculínica negativa que tuvieron en los años previos algún contacto con una especie de micobacteria o que fueron vacunados. Por ese motivo, debe considerarse con precaución el aumento de pequeño tamaño en la prueba tuberculínica cuando ésta se repite anualmente (p. ej., en las revisiones de empresas)<sup>12</sup>.

## **Tuberculosis, artritis reumatoide y lupus.**

Los pacientes con inmunocompromiso incluyendo enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), tienen un riesgo de hasta 4 veces para desarrollar tuberculosis<sup>14</sup>. Este riesgo aumentado, se ha considerado debido a los trastornos en el sistema inmune creados por la enfermedad propia, así como por el uso de inmunosupresores<sup>15</sup>. Hay múltiples reportes de infecciones oportunistas y no oportunistas en pacientes tratados con metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida o corticoesteroides<sup>16,17,18</sup>, la generalización en el uso de estos fármacos, ha sido acompañado por un claro aumento en la frecuencia de nuevos casos de tuberculosis y recaídas en la última década a nivel mundial<sup>19</sup>. Desde la introducción de nuevos fármacos como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) para el tratamiento de las enfermedades reumáticas en 1998, se ha observado un incremento en el riesgo de tuberculosis en estos pacientes<sup>20, 21</sup>. La infección con mayor prevalencia en AR relacionada con uso de anti TNF ha sido tuberculosis, principalmente con el uso de etanercept, así como con infliximab y adalimumab, incluso con muerte en algunos casos<sup>22, 23</sup>. Se presenta más frecuentemente en formas extrapulmonares, con tiempo promedio a las 46 semanas en etanercept, adalimumab a las 36 e infliximab a las 12 semanas, sugiriendo distinta farmacocinética y/o farmacodinamia para cada droga.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los pacientes con enfermedades autoinmunes del tipo de LES y AR están sometidos constantemente a tratamiento inmunosupresor, así como uso de esteroides lo cual los hace susceptibles casi a cualquier infección, sin tomar en cuenta otros factores de exposición como contacto hospitalario. Con el advenimiento de nuevas terapias biológicas, estos pacientes se han expuesto a nuevas causas de inmunocompromiso, como es el bloqueo del TNF tanto a nivel circulante como a nivel de receptores de membrana, con lo cual se ha visto un incremento en la prevalencia de tuberculosis a nivel mundial. Debido a que en nuestro país se considera endémica ésta infección, es necesario establecer la frecuencia de enfermedad subclínica en este grupo de pacientes antes de ser sometido a tratamiento con biológicos.

Para establecer la prevalencia de la infección por tuberculosis, es necesario realizar pruebas de escrutinio como la intradermoreacción de Mantoux y prueba confirmatoria mediante la detección de RNA de tuberculosis por PCR, para así establecer falsos positivos y una prevalencia real, lo cual es viable de realizar en este centro hospitalario. Derivado de los hallazgos de este estudio se podrá realizar nuevos estudios enfocados a establecer la correlación clínica de los pacientes con infección por tuberculosis, así como plantear nuevas hipótesis respecto a etiopatogénesis de algunas de las enfermedades reumáticas.

### **III. JUSTIFICACIÓN:**

La infección por tuberculosis se ha relacionado a factores clínicos, etiopatogénicos y autoinmunes de las enfermedades reumáticas, sin embargo hasta la fecha existen pocos estudios realizados en poblaciones grandes de pacientes que establezcan una prevalencia. En México no se cuenta con datos de prevalencia de esta infección en pacientes con enfermedades autoinmunes.

La importancia de la determinación de la prevalencia de infección por tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas es conocer la relevancia de esta enfermedad en los pacientes que se atienden diariamente y conocer las características clínicas y serológicas de los mismos. Por otro lado la coinfección por tuberculosis se traduce a problemas al momento de iniciar el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, debido a que el tratamiento inmunosupresor utilizado en estos pacientes, así como el uso de nuevos agentes biológicos, puede activar o favorecer la infección por tuberculosis y a su vez la infección condicionar cambios en la expresión clínica de los pacientes así como la respuesta al tratamiento.

Establecer la prevalencia de infección por tuberculosis en población mexicana portadora de LES y AR permitirá el inicio del conocimiento en este campo que hasta el momento ha sido poco explorado y es un problema real en el tratamiento cotidiano de estos pacientes.

#### **IV. HIPÓTESIS:**

**HIPÓTESIS NULA:** La prevalencia de infección por tuberculosis en pacientes con LES y AR no es mayor a la esperada en la población general.

**HIPÓTESIS ALTERNA:** La prevalencia de infección por tuberculosis en pacientes con LES y AR es mayor a la esperada en la población general.

#### **V. OBJETIVOS:**

##### **GENERAL:**

Determinar la prevalencia de infección por tuberculosis en pacientes con diagnóstico de LES y AR.

##### **ESPECÍFICOS:**

- Comparar la prevalencia de infección por tuberculosis en pacientes con LES y AR con la población general.
- Establecer la frecuencia de PPD positivo en pacientes con AR y LES.

## VI. METODOLOGÍA:

**1. Tipo de estudio:** Casos y controles, prospectivo, transversal, descriptivo.

**2. Universo:** Pacientes con diagnóstico de LES y AR que son atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Como controles se tomarán pacientes sanos.

**3. Tamaño de la muestra:** Para establecer el tamaño de la muestra se utilizará la fórmula para poblaciones finitas,  $n = \frac{NZc^2S^2}{d^2(N-1) + Zc^2d^2}$

donde: n= tamaño de la muestra

N= Tamaño de la población en estudio

Zc<sup>2</sup>= Valor de z crítica 1.96 correspondiente al nivel de error de 5%

S<sup>2</sup>= Varianza de la variable en estudio      d<sup>2</sup>= Intervalo de confianza deseado

Cálculo: Para pacientes con LES

$$n = 250 * 3.84 * 4 / 25 * (249-1) + 3.84 * 25 = 960,000/6321 = 151.93 = 152$$

pacientes.

Cálculo para pacientes con AR

$$n = 300 * 3.84 * 4 / 25 * (300-1) + 3.84 * 25 = 1,382,976/7571 = 182.66 = 183$$

pacientes.

**4. Tipo de muestreo:** Muestreo no probabilístico



## 5. Criterios de selección:

### 5.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de AR con criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>24</sup>
- Pacientes con diagnóstico de LES con criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>25</sup>
- Consentimiento por escrito para participar en el estudio

### 5.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes que rehúsen participar en el estudio.

## 6. Determinación de variables:

**Variable Independiente:** Lupus Eritematoso Sistémico/ Artritis Reumatoide

**Variable Dependiente:** Infección por tuberculosis.

## 7. Definición operacional de Variables:

**Edad:** tipo de variable cuantitativa, continua, la cual se expresara en años cumplidos.

**Sexo:** tipo de variable nominal, será medida como masculino y femenino.

**PPD:** tipo de variable nominal, será medida como positivo y negativo.

## **8. Procedimientos:**

Se incluirán en el estudio pacientes consecutivos que asistan a consulta externa, según los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente. A los pacientes que acepten participar se les realizará la aplicación de PPD, el cual será aplicado en el tercio superior externo del antebrazo izquierdo, con una jeringa con aguja hipodérmica, conteniendo 0.1 ml del PPD, la reacción secundaria será leída 72 hrs posteriores a la aplicación por personal capacitado, la lectura se realizará por rodamiento midiendo la induración secundaria en el sitio de aplicación, expresando el resultado en milímetros para determinar la positividad ó negatividad de la prueba. Se incluirán controles sanos a los cuales se les realizará la prueba descrita previamente.

## **9. Procesamiento de datos:**

Se utilizará el software SPSS Ver. 10.0, Windows Me, Excel.

## **10. Análisis estadístico:**

Para realizar las comparaciones entre las poblaciones positivas para PPD se utilizará prueba t de Student, en el resto se utilizará estadística descriptiva.

## **11. Consideraciones éticas:**

Previo a la inclusión al estudio de los pacientes y los controles, se les explicará a cada uno de ellos la naturaleza del estudio, así como la importancia que este tiene en el estudio y tratamiento de la enfermedad. También se les indicarán los riesgos que existen en la realización de la prueba y desde ningún otro punto de vista por no tratarse de un estudio experimental. Posteriormente se le solicitará autorización por escrito para incluirla en la muestra de estudio (anexo 2).

## **12. Recursos para el estudio:**

**Recursos Humanos:** Disponibilidad de personal: Médicos (los autores), personal de estadística, asistentes médicos, pacientes con diagnóstico de LES y AR, de la consulta externa de Reumatología, técnicos de laboratorio de inmunología.

**Recursos Materiales:** Impresora, programa Excel y Microsoft Word XP y SPSS ver 10.0, jeringa hipodérmica, frasco conteniendo PPD, regla graduada en milímetros y centímetros, bolígrafo para rodamiento.

**Recursos Financieros:** No se requiere de ninguna partida especial por contarse con los recursos en la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes.

### 13. Cronograma de Investigación:

Actividad	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
a. Elección del tema	XX			
b. Recopilación Bibliográfica	XX			
c. Elaboración de Protocolo		XX		
d. Aprobación del Estudio			XXX	
e. Estudio de campo			XXX	XXX
f. Análisis de Resultados				XXX
g. Elaboración Informe Final				XXX
h. Presentación Informe Final				XXX

### 14. Material y métodos:

**Pacientes:** El estudio fue realizado por la Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Autoinmunes y el departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, DF. A todos los pacientes se les pidió consentimiento por escrito (anexo 2) y se les realizó encuesta escrita (anexo 1).

Se formaron 3 grupos para el estudio, los grupos 1 y 2 estaban formados por pacientes subsecuentes de la consulta externa del servicio de reumatología.

En el grupo 1 se incluyeron a los pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide (AR) y en el grupo 2 a los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES). Ambos grupos cumplían con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR 1987 y 1982) para estas dos enfermedades. En el grupo 3 se incluyeron como controles sanos a estudiantes de medicina con antecedente de aplicación de BCG. Se interrogó sobre antecedentes de Combe considerándose positivo cuando el paciente convivió con pacientes catalogados como caso de tuberculosis de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana para tuberculosis, y se consignó como positivo ó negativo de acuerdo a la respuesta, y no se consignó en la encuesta cuando el paciente ignoraba éste dato.

Se buscó cicatriz epidemiológica para BCG en hombros en cada uno de los pacientes y se consignó la ausencia ó presencia de ésta. Los pacientes se clasificaron de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad (DAS 28 para AR y SLEDAI para LES), así como con uso de inmunomoduladores (cloroquina, sulfasalazina, d-penicilamina), inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato y ciclosporina) y uso de prednisona  $\geq 7.5$  mg/d.

A todos los pacientes se les interrogó sobre el antecedente de aplicación de BCG al nacimiento y se consignó en las encuestas personales como positivo ó negativo de acuerdo a la respuesta, y no se consignó si se ignoraba éste dato.

**15. Gabinete y laboratorio:** A todos los pacientes se les tomó teleradiografía de tórax, la cual fue interpretada por un radiólogo que estaba ciego a las características de los pacientes. A cada uno de los participantes se les aplicó 0.1 ml de extracto proteico purificado (PPD) de *M. tuberculosis*, que contienen 2 unidades de PPD lote RT-23, que son equivalentes a 5 Unidades del antígeno de referencia (PPD-S) (23RD, Tubersol®). La administración fue por vía intradérmica (intradermoreacción de Mantoux) y el sitio de aplicación fue en el borde externo de la cara anterior del antebrazo izquierdo. Se consideró adecuadamente aplicada si se formaba un botón de 1 mm de diámetro en el sitio de aplicación; la induración resultante se midió por el método de rodamiento, el cual consiste en deslizar un rodillo ó punta de bolígrafo desde la piel sana, hasta percibir una elevación ó cambio en la consistencia de la piel, donde se sitúa la primera marca, posteriormente se realiza el mismo procedimiento en el extremo contrario del sitio de aplicación y se sitúa una segunda marca, la distancia resultante entre las dos marcas se mide en milímetros, y de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana para tuberculosis, se consideró un resultado positivo a una induración este lugar >15 mm a las 72 hrs de la aplicación. En los casos negativos, se aplicó nuevamente la intradermoreacción de 1-4 semanas después (amplificador o “booster”) de la primera aplicación y se midió por método de rodamiento, considerándose positiva si era > 15mm.

## VII. RESULTADOS:

Se incluyeron 259 pacientes y 96 controles sanos. En el grupo 1 se incluyeron a 164 pacientes de los cuales 42 (25.6%) fueron hombres y 122 (74.3%) mujeres, la edad media fue de 46.2 años con rango de 22 a 62 años. En el grupo 2 se incluyeron a 95 pacientes con edad media de 35.7 años, con rango de 18 a 60 años, de los cuales 89 (93.6%) eran mujeres y 6 (6.4%) hombres, y en el grupo 3 se incluyeron a 96 controles sanos con edad media de 19.4.años, con rango de 19 a 26 años.

En el Grupo 1, 71 (43.2%) pacientes estaban con enfermedad activa y 95 (57.9%) con enfermedad inactiva, 128 (78%) pacientes recibían inmunosupresor, y 36 (22%) estaban sin inmunosupresor, 45 (27.4%) estaban bajo tratamiento con prednisona  $\geq 7.5$  mg/d, y 119 sin prednisona ó con dosis  $< 7.5$ mg/d. En el Grupo 2, 57 (60%) pacientes estaban con enfermedad activa y 38 (40%) con enfermedad inactiva; 68 (71.5%) estaban bajo tratamiento inmunosupresor y 27 (28.5%) sin éste, 59 (62.1%) pacientes recibían prednisona  $\geq 7.5$  mg/d y 36 (37.9%) estaban sin prednisona ó con prednisona  $<7.5$ mg/d. No se observó relación entre el uso de esteroides, inmunosupresores o actividad de la enfermedad con la respuesta al PPD. Tablas 1-3.

	Pacientes activos	Enf. activa/inactiva	P
Grupo 1 (AR)	71	25 vs 20	0.21
Grupo 2 (LES)	57	14 vs 9	0.13

Tabla 1. Relación entre actividad de la enfermedad y PPD+ (con amplificador).

	Uso de Prednisona	Con PDN/ Sin PDN	P
Grupo 1 (AR)	26/45	26 VS 29	0.18
Grupo 2 (LES)	14/59	14 VS 9	0.13

Tabla 2. Relación entre uso de prednisona (PDN) y PPD+ (con amplificador).

	Inmunosupresor	Con IS / Sin IS	P
Grupo 1 (AR)	128	24 vs 21	0.23
Grupo 2 (LES)	68	14 vs 9	0.13

Tabla 3. Relación entre uso de inmunosupresores (IS) y PPD+ (con amplificador).

De acuerdo a la encuesta realizada, el BCG se aplicó en 139 (86%) casos del grupo 1, 83 (87%) del grupo 2 y 96 (100%) del grupo 3, sin diferencia significativa entre los 2 primeros grupos. Tabla 4.

	BCG	Combe +	PPD +
Grupo 1 (AR)	86%	9.4%	17.6%
Grupo 2 (LES)	87%	8.9%	14.7%
P	NS	NS	NS

Tabla 4. Relación entre la aplicación de BCG, Combe + y PPD + en AR y LES.

El Combe fue positivo en 15 (9.4%) de 158 pacientes del grupo 1, en 8 (8.9%) de 89 pacientes del grupo 2, y en 1 (1.2%) de 80 del grupo 3, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 2 (Tabla 4), y con  $p < 0.02$  entre el grupo 1 vs el 3 (Tabla 5), y una  $p < 0.03$  entre el grupo 2 vs el 3 (Tabla 6).



	Grupo 1 (AR)	Grupo 3 (Control)	P
Combe +	9.4%	1%	< 0.01
PPD +	17.6%	31%	< 0.01

Tabla 5. Relación entre Combe + y PPD + en pacientes con AR vs controles sanos.

	Grupo 2 (LES)	Grupo 3 (Control)	P
Combe +	8.9%	1%	< 0.01
PPD +	14.7%	31%	< 0.01

Tabla 6. Relación entre Combe + y PPD + en pacientes con LES vs controles sanos.

Los resultados de PPD fueron positivos en 29 (17.68%) pacientes del grupo 1, en 14 (14.73%) del grupo 2 y en 30 (31.25%) del grupo 3, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 2 (tabla 4), y con una  $p < 0.01$  entre el grupo 1 vs el 3 (tabla 5) y del grupo 2 vs el 3 (tabla 6).

De los 135 pacientes con PPD negativo del grupo 1, 16 (11.8%) fueron positivos cuando se les aplicó el amplificador ó “booster” para un total de 45 (27.43%) de los 164 pacientes, y fue positivo después del reforzamiento en 9 (11.1%) de los 81 pacientes con PPD negativo del grupo 2, para un total de 23 (24.21%) de los 95 pacientes. De los 60 controles con PPD negativo del grupo 3, 1 (1.5%) fue positivo con el amplificador, para un total de 31 (32.29%) de los 96 controles.

## VIII. DISCUSIÓN:

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que ha ido aumentando en frecuencia a nivel mundial<sup>2</sup>, en reumatología este repunte se ha asociado al uso cada vez más frecuente de inmunosupresores y actualmente de bloqueadores del TNF cuyo uso se ha extendido no sólo en nuestro país sino a nivel mundial<sup>20</sup>. Debido a la morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad, es de vital importancia descartar adecuadamente la presencia de infección por *m. tuberculosis* en este tipo de pacientes con enfermedades que incluyan un cierto grado de inmunocompromiso, y antes de iniciar terapias como las mencionadas<sup>20</sup>. La FDA propone la realización del PPD, amplificador y radiografía de tórax en pacientes que vayan a ser tratados con bloqueadores TNF<sup>22</sup>, sin embargo en nuestro estudio podemos observar que el PPD no es una prueba adecuada para descartar tuberculosis activa o latente como se ha demostrado también en otros estudios realizados en América latina<sup>26</sup>, por lo que deben establecerse nuevas estrategias para una adecuada detección. Comparando nuestro estudio con el realizado por Ponce de León y cols en Perú, observamos que el tamaño medio de la induración al PPD en pacientes con AR fué menor que la del grupo control (4.6 vs 12 mm) con una  $p=0.00001$  y que la prevalencia de negatividad fue igualmente mayor que la esperada para la población general en ese país (70 vs 20%), con una  $p=0.00001$  con conclusiones similares a las nuestras en cuanto a utilidad de la prueba y uso de inmunosupresores. En México, de acuerdo a la NOM para tuberculosis se considera PPD positivo una induración mayor de 15 mm después de 72 hrs, sin

embargo, estos parámetros debemos reconsiderarlos en pacientes con AR y LES ya que la respuesta celular está alterada no siendo adecuadamente valorable como ya se ha demostrado previamente<sup>7,12,13,14</sup>. En nuestro estudio encontramos diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con AR y LES, independientes de la actividad de la enfermedad, uso de esteroides e inmunosupresores, estos datos son relevantes a pesar del hecho de que los grupos de edades eran diferentes para los controles (19.6 años) vs los casos (35.7 y 46.2 años), lo que nos habla de un defecto en la respuesta inmunológica al PPD y a la infección por *m. tuberculosis*, por disfunción en la respuesta celular ya mencionada en estos pacientes, lo que explicaría la baja incidencia de positividad para esta prueba en nuestros casos, comparado con los controles (17 y 14% vs 31%), por lo que para establecer correctamente esta relación y disminuir los sesgos de edad y exposición es conveniente la realización de nuevos estudios en donde sean más similares los casos con los controles. Además de lo anterior se deben considerar estudios en donde se compare la respuesta al PPD vs la positividad de PCR (ESAT-6, ALA-10) o cultivos de *m. tuberculosis* para una evaluación real de la sensibilidad y especificidad del PPD para detectar tuberculosis latente ó activa en este grupo de pacientes y en nuestro medio, así como para revalorar los valores considerados positivos al PPD en este tipo de pacientes.

## IX. CONCLUSIONES:

-A pesar de que el 85% o más de la población fue inmunizada con BCG, el PPD fue positivo en menos de la tercera parte de nuestra población adulta joven y de 1/6 de los pacientes con AR y LES.

-El segundo PPD o amplificador muestra positividad solo en un 10% más.

-La actividad de la enfermedad y el tratamiento no mostraron diferencias significativas en ambas enfermedades, aunque muestra una tendencia con el uso de inmunosupresores y esteroides.

-En México, el PPD no es prueba adecuada para identificar tuberculosis, tanto activa como latente en AR y LES, lo que rompe este paradigma médico y deben utilizarse otras pruebas de escrutinio.

-Se sugiere la utilización de marcadores específicos de *M. tuberculosis*, como PCR (ESAT-6, ALA-10).

## X. BIBLIOGRAFÍA:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Reported TB in the United States, Surveillance Reports: 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 1-95.
2. WHO Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva. Switzerland, 1997.
3. Iseman MD, Treatment of multidrug resistant tuberculosis. N Engl J Med, 1993; 329: 784-90.
4. WHO Global tuberculosis control. WHO report: Communicable diseases. Geneva: WHO 200.
5. Grzybowski S.A propósito de la historia natural de la tuberculosis. Bol Union int Tuberc Enf Resp 1991; 66:213-4.
6. WHO. Tuberculosis Control in México: Joint Programme Review. Ginebra: WHO, junio 1995.
7. Cole S, et al. Biology of Mycobacterium tuberculosis. Nature 1998; 393: 537-544.
8. Alland, D et al. Transmission of tuberculosis in New York City: An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. N Eng J Med 1994; 330: 1710-6.
9. Gordon S, et al. New Insertion sequences and a novel repeated secuencia in the genome of mycobacterium tuberculosis H37Rv. Microbiology 1999; 14s: 881-92.
10. Fleischmann R, et al. Whole-Genome Comparison of mycobacterium tuberculosis clinical and laboratory strains. J Bacteriology 2002; 184: 5479-90.
11. CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the USA. Morbidity and Mortality weekly report. 1996; 45s.
12. Huebner R, et al. The tuberculosis skin test. Clin Infect Dis 1993; 17: 968-75.
13. Kaur A, et al. Clinical and laboratory profile of AIDS in India. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 883-9.
14. Bouza E, et al. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Infec Dis Clin North Am. 2001; 15: 335-61.
15. Hernández-Cruz B, et al. Development, recurrente, and severity of infections in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A nested case-control study. J Rheumatol 1998; 25: 1900-7.
16. Bradley JD, et al. Infectious complications of cyclophosphamide treatment for vasculitis. Arthritis Rheum 1989; 32: 45-53.
17. Stuck AE, et al. Risk of infections complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989; 11: 954-63.
18. Boerboorns AM, et al. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1995; 24: 411-21.
19. Cantwell MF, et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. JAMA 1994; 272: 535-9.
20. Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-104.
21. Carmona L, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30: 1436-9.
22. Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Eng J Med. 2001; 345: 1098-1104.

23. Manadan AM, et al. Tuberculosis and etanercept treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46:356s.
24. Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.
25. Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
26. Ponce de León D, et al. Inadequate Response to Tuberculin Purified Protein (PPD) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Study in a Population with High Prevalence of Tuberculosis. American College of Rheumatology Orlando 2003.

## XI. ANEXOS

Anexo 1

### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE, COMPARADO CON SUJETOS SANOS.

Datos Generales

Nombre: \_\_\_\_\_

Cedula \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Antecedentes y Factores de Riesgo

COMBE Positivo \_\_\_\_\_ Negativo \_\_\_\_\_

Tabaquismo Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Numero de cigarros al día: \_\_\_\_\_

¿Ingiere bebidas alcohólicas? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Frecuencia: \_\_\_\_\_

Inicio de vida sexual: \_\_\_\_\_

Numero de Parejas: \_\_\_\_\_

Heterosexuales: \_\_\_\_\_

Homosexuales: \_\_\_\_\_

Uso de protección: \_\_\_\_\_

Transfusiones Sanguíneas: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Accidentes laborales: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Indique cual: \_\_\_\_\_

Uso de drogas intravenosas: Si: \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tipo: \_\_\_\_\_

Tatuajes: \_\_\_\_\_

Exposición a Tóxicos: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tipo: \_\_\_\_\_

Antecedentes médicos de importancia:

Enfermedad de base: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución de la enfermedad de base: \_\_\_\_\_

Otras enfermedades asociadas: \_\_\_\_\_

### Artritis Reumatoide

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Rigidez matinal: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Tempo de duración: \_\_\_\_\_

Articulaciones

afectadas: \_\_\_\_\_

Nódulos subcutáneos: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Localización: \_\_\_\_\_

Manifestaciones

extrarticulares: \_\_\_\_\_

Historia de

Ictericia: \_\_\_\_\_

Lupus Eritematoso Sistémico:

Eritema malar: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Rash Discoide: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Serositis: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Localización: \_\_\_\_\_

Manifestaciones mucocutaneas

Caída del cabello: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Úlceras Mucosas Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Fotosensibilidad: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Artritis: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Afección Renal Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tipo de Glomerulonefritis

Afección Neurológica Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tipo de Afección: \_\_\_\_\_

Afección Hematológica Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tipo de Afección Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Medicamentos Utilizados      actualmente complicaciones

Metotrexate: \_\_\_\_\_

Sulfazalacina \_\_\_\_\_

Azatiprina \_\_\_\_\_

Cloroquina \_\_\_\_\_

Ciclosporina \_\_\_\_\_

Ciclofosfamida \_\_\_\_\_

D-Penicilamina \_\_\_\_\_



Oro \_\_\_\_\_  
Infliximab \_\_\_\_\_  
Leflunomida \_\_\_\_\_  
Mofetil Micofenolato \_\_\_\_\_  
Prednisona \_\_\_\_\_

Perfil Serológico

Anticuerpos Antinucleares: \_\_\_\_\_ Anti-  
dsDNA: \_\_\_\_\_  
Anti-Ro: \_\_\_\_\_ Anti-  
LA: \_\_\_\_\_  
Anti-Sm: \_\_\_\_\_ Anti  
VHC: \_\_\_\_\_  
Factor Reumatoide: \_\_\_\_\_  
C3: \_\_\_\_\_  
C4: \_\_\_\_\_  
PCR: \_\_\_\_\_  
Anticardiolipinas: IgG: \_\_\_\_\_ IgM:  
\_\_\_\_\_  
VIH: \_\_\_\_\_  
Crioglobulinas: \_\_\_\_\_  
  
PPD: \_\_\_\_\_

Radiografía de tórax: \_\_\_\_\_  
SLEDAI \_\_\_\_\_ DAS 28 \_\_\_\_\_

Anexo 2

Carta de Consentimiento Informado.

Prevalencia de infección crónica por mycobacterium tuberculosis en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide.

Yo \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio "Prevalencia de infección por mycobacterium tuberculosis en pacientes con Enfermedades Reumáticas". Que se realizará en esta institución, cuyo objetivo consiste en establecer la prevalencia de infección por mycobacterium tuberculosis. Estoy conciente que los procedimientos y pruebas para lograr el objetivo mencionado consiste en aplicación de PPD subcutánea, en cantidad aproximada de 1 ml, y el responder a un cuestionario que se me proporcionara al momento de aceptar participar en el estudio. Dado la naturaleza del estudio, los riesgos que tendré son mínimos, y estos pueden estar limitados a problemas alérgicos leves de reacción local por la aplicación del PPD. Entiendo que del presente estudio se derivara el beneficio de conocer si tengo la infección por esta bacteria, ya que debido al tratamiento inmunosupresor que utilizo, es de suma importancia tener esta información para tomar las medidas necesarias.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ firma \_\_\_\_\_ del  
investigador: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ y  
lugar: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo: \_\_\_\_\_