

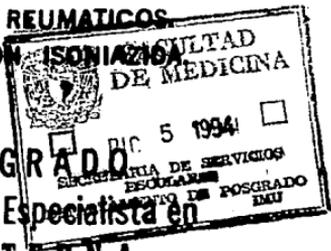
11227  
402EY



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado  
Instituto Nacional de la Nutrición  
SALVADOR ZUBIRAN

TUBERCULOSIS EN PACIENTES REUMATICOS.  
INFLUENCIA DE PROFILAXIS CON ISONIAZIDA



TESIS DE POSGRADO  
Que para obtener el Título de Especialista en  
MEDICINA INTERNA  
p r e s e n t a

**DRA. BLANCA ESTELA HERNANDEZ CRUZ**

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
MEXICO, D. F.



PROFESOR DEL CURSO: DR. LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ  
DIRECTOR DE TESIS: DR. EFRAIN DIAZ JOUANEN  
ASESOR DE TESIS: DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES

México, D. F.

Noviembre 1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



## **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 está 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.

A mis padres, a quienes debo cuanto soy.

A mis hermanos:

Carlos, en el recuerdo, Héctor, Clemen,  
Charo y Laura, por su apoyo.

A Erika, Elisa y Héctor por ser un rayo de  
luz en mi vida.

## INDICE

I.- ANTECEDENTES	2
II.- OBJETIVOS	6
III.- HIPOTESIS	6
IV.- MATERIAL Y METODOS	
1. Diseño	7
2. Descripción de población	8
3. Selección de pacientes	10
4. Categorías de profilaxis	11
5. Métodos microbiológicos	12
V.- ANALISIS ESTADISTICO	14
VI.- RESULTADOS	
1. Análisis descriptivo	16
2. Análisis comparativo	21
VII.- DISCUSION	27
VIII.- CONCLUSIONES	33
IX.- BIBLIOGRAFIA	34
X.- TABLAS	40
XI.- APENDICE	41

## I.- ANTECEDENTES:

Las infecciones causadas por micobacterias son más frecuentes en pacientes con inmunosupresión favorecida por diversas situaciones: desnutrición, embarazo (1), alcoholismo (2), diabetes mellitus, insuficiencia renal (3), hemodiálisis (4), enfermedades hematológicas y reticuloendoteliales y padecimientos autoinmunes (5). Los padecimientos reumáticos causan inmunosupresión per se (6), a la que se añade la inmunosupresión secundaria a fármacos como esteroides (7), agentes citotóxicos, inmunomoduladores y quimioterapia (8) con los que se tratan estas enfermedades (9). El principal efecto inmunosupresor que producen los esteroides es sobre la inmunidad celular (10, 11). Se ha descrito la progresión de la infección latente por Mycobacterium tuberculosis hacia enfermedad activa en pacientes tratados con esteroides (12), en donde generalmente ocurre una reactivación de las subpoblaciones silenciosas o metabólicamente inactivas de M. tuberculosis (13).

En países desarrollados, la coincidencia de lupus eritematoso generalizado (LEG) y tuberculosis (TB) es poco frecuente (8, 14, 15) y se ignora la epidemiología de las dos enfermedades en países como el nuestro, si bien diversas hay publicaciones que hacen suponer una frecuencia mayor (16). Con la aparición de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (17) y otros factores como la crisis económica de Latinoamérica desde 1980, la epidemiología y las manifestaciones clínicas de la TB están

cambiando dramáticamente (19). De enero a abril de 1994 el Sistema Nacional de Salud reportó un total de 3928 casos nuevos de TB con una incidencia de 3.33 casos por 100,000 habitantes, con la frecuencia más alta en el grupo de edad de 25 a 44 años y la mayoría presentaron TB pulmonar (93.8%) (20).

En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), los pacientes que reúnen las condiciones mencionadas anteriormente: padecimiento autoinmune, otros problemas que deterioran inmunidad como desnutrición, empleo de esteroides u otros inmunosupresores son un grupo numeroso. En el año de 1993 el Departamento de Reumatología e Inmunología dió 9971 consultas externas, en la siguiente proporción: 41% a pacientes con artritis reumatoide (AR), 16% a pacientes con LEG, 14% con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), 5% con polimiositis-dermatomiositis (PM-DM), 2% por vasculitis, y el 2% restante a pacientes con otras enfermedades (21).

La Sociedad Americana de Tórax recomienda el empleo de tratamiento profiláctico con isoniazida (INH) en todos los pacientes positivos a la tuberculina (PPD igual o mayor a 10 mm) que recibirán más de 15 mg/día de prednisona durante periodos prolongados (22, 23). Aunque no se conoce cual es el tipo y la dosis de los diversos fármacos inmunosupresores que incrementa la susceptibilidad a la TB se ha escogido ésta como el "umbral" para la administración de profilaxis dado que con su empleo durante 2 a 3 semanas, la respuesta cutánea a la aplicación de PPD se negativiza en una proporción elevada de casos (22). Se ignora que

ocurre cuando se prescriben regimenes diferentes de esteroides (por ejemplo terapia en días alternos), dosis menores de 15 mg/día por periodos prolongados (mayores a 12 meses) o cuando se administran con otro tipo de inmunosupresores. Por otra parte, hay que considerar que la mayoría de los pacientes que reciben esteroides (24) y los pacientes con padecimientos autoinmunes, principalmente LEG tienen respuesta negativa al PPD (25) y los estudios con controles con candidina son escasos.

No se ha demostrado si la profilaxis con INH en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben inmunosupresores previene la enfermedad. Aunque la evidencia clínica y varios estudios que valoran riesgo/beneficio apoyan su empleo en éste y otros grupos de pacientes con riesgo elevado (26). Por otra parte, se supone que la posibilidad de desarrollar resistencia microbiana con la profilaxis es baja (27), porque se previene la reactivación de un foco de primoinfección tuberculosa, el cual se supone es ocasionado por M. tuberculosis sensible a INH en la mayoría de los casos (28).

En 1982 Fengh y colaboradores (29) estudiaron la infección por M. tuberculosis en pacientes con LEG y encontraron las siguientes características: elevada frecuencia de enfermedad pulmonar avanzada y miliar (30), retardo en el diagnóstico particularmente en las formas extrapulmonares, confusión entre los signos y síntomas de TB con los del padecimiento de base, falla del tratamiento, así como el hecho de que la mayoría de los pacientes con LEG desarrollaron TB en el año en que se hizo el diagnóstico del padecimiento autoinmune; mismos que se encontraban activos al momento del

diagnóstico infeccioso y recibían entre 15 y 45 mg de prednisona al día (media 32 mg) (29).

En un informe de autopsias realizadas a pacientes con TB en Inglaterra, destacó que 4 de 24 casos habían recibido previamente esteroides (31) y la sospecha diagnóstica premortem fue baja. Por otro lado, se ha identificado que la mortalidad en pacientes que reciben esteroides y desarrollan TB es elevada (9, 31).

De esta manera puede concluirse que si bien existe una recomendación para el uso de INH profiláctica, no es una conducta aceptada y seguida uniformemente. En parte, tal actitud puede deberse a la falta de estudios sólidos que fundamenten la utilidad de dicha recomendación. En segundo lugar el temor a complicar las enfermedades autoinmunes, multisistémicas de suyo, con el riesgo de la hepatotoxicidad (32) inherente al uso de la INH. Tercero a la gran variabilidad con que se indica y se mantiene el tratamiento inmunosupresor (esteroide y de otro tipo) en las enfermedades autoinmunes, lo cual varía de paciente a paciente y por supuesto, de especialista a especialista.

Con fundamento en lo anterior, la intención de este estudio fue investigar los casos de TB en pacientes reumáticos, con el fin de identificar las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad, los factores de riesgo para esta infección y la eficacia de la profilaxis con INH.

## II.- OBJETIVOS.

Establecer la magnitud y dirección del efecto de la INH en la infección por M. tuberculosis, en pacientes con padecimientos reumáticos bajo inmunosupresión secundaria al empleo de fármacos.

Identificar las características epidemiológicas y clínicas de la TB en los pacientes reumáticos del INNSZ.

## III.- HIPOTESIS DE TRABAJO:

\* El empleo profiláctico de INH evita el desarrollo de infección por M. tuberculosis en pacientes reumáticos con inmunosupresión por fármacos.

### HIPOTESIS NULA:

\* El uso de INH no protege contra la infección por M. tuberculosis en los enfermos mencionados.

#### IV.- MATERIAL Y METODOS

##### 1.- DISEÑO.

Retrospectivo, observacional, de casos y controles, de efecto a exposición.

Si bien el estándar para la evaluación de la efectividad terapéutica o profiláctica de alguna medida es un ensayo clínico controlado y sorteado (33), la evaluación del papel profiláctico de la INH en enfermos reumáticos difícilmente puede realizarse mediante dicho estándar debido a:

- 1) Algunos médicos consideran imprescindible la administración del fármaco profiláctico y no aceptarían éticamente dejarlo a un sorteo.
- 2) Aunque no se cuenta con cifras de incidencia, el desarrollo de TB en estos pacientes es un evento relativamente raro, por lo que el estudio experimental implicaría el análisis de un número muy elevado de sujetos durante un tiempo prolongado.

De acuerdo con estas limitantes, se decidió emplear un diseño de tipo retrospectivo, de casos y controles, que permitiría identificar, a la vez, tanto los posibles factores de riesgo para TB clínica como el potencial profiláctico de la INH. En éste sentido, se consideró una alternativa válida a un ensayo clínico controlado tal como lo han postulado Horwitz y Feinstein (34, 35) y Villa y colaboradores (36), en situaciones semejantes. Objetivos adicionales fueron los de determinar las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos que presentaron la asociación de enfermedad reumática y TB.

## 2.- DESCRIPCION DE POBLACION.

**SITIO:** El INNSZ es un centro hospitalario de tercer nivel que concentra población adulta, con una clínica de reumatología en la que se atiende una población numerosa de pacientes.

**CASOS:** Todos los pacientes atendidos en el INNSZ en quienes se identificó cualquier padecimiento reumático generalizado e infección por M. tuberculosis a cualquier nivel entre el 1° de enero de 1987 y el 31 de diciembre de 1992.

**CONTROLES:** Se seleccionaron a pacientes con padecimientos reumáticos generalizados que requirieron hospitalización durante el periodo de estudio, sin TB, estratificados por año de ingreso al hospital y por diagnóstico, en una proporción de 3 controles por caso. El propósito fue identificar un grupo comparable en términos de la enfermedad de base y del requerimiento potencial de inmunosupresores, sin datos clínicos de TB a lo largo del seguimiento.

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LOS PADECIMIENTOS REUMATICOS:

El diagnóstico de LEG se hizo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1982 (37). Los casos de AR cumplieron las especificaciones del CAR de 1987 (38). Los casos de polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM) se catalogaron de acuerdo a lo establecido por Bohan y Peters (39). La enfermedad mixta del

tejido conectivo (EMTC) se diagnosticó con los postulados descritos por Alarcón-Segovia en 1987 (40). Los diagnósticos de vasculitis (granulomatosis de Wegener y púrpura de Henoch-Schönlein) fueron hechos mediante los criterios del CAR de 1990 (41, 42).

La actividad fue considerada como la anotación en el expediente en al menos dos o más ocasiones de actividad de acuerdo a evaluación global por el reumatólogo tratante.

#### DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS:

La presencia de cuadro clínico y un cultivo positivo para M. tuberculosis hicieron el diagnóstico de la enfermedad. Cuando el cultivo fue negativo, la asociación del cuadro clínico, el hallazgo histopatológico compatible (biopsia o estudio postmortem con granulomas con necrosis caseosa y células gigantes tipo Langhans) y/o la tinción de Ziehl-Neelsen, más respuesta al tratamiento antifímico específico por un periodo de seis meses o más fueron los elementos para establecer el diagnóstico. El diagnóstico de TB renal o de vías urinarias requirió de cultivo positivo (5).

#### DIAGNOSTICO DE DESNUTRICION:

Se consideró desnutrición de 1° grado cuando había un déficit del índice de masa corporal del 10.1 al 20%, de 2° grado a la reducción en el índice de masa corporal entre el 20.1 y 40% y de 3° grado menor al 40.1%. El índice de masa corporal de calculó mediante la siguiente fórmula: para el sexo masculino (talla<sup>2</sup>) (23) y para el sexo femenino (talla<sup>2</sup>) (21.5).

#### CRITERIOS DE EXCLUSION:

Tanto en los casos como en los controles se decidió no incluir a aquellos sujetos con:

A) SIDA.

B) Síndrome de Sheehan o algún tipo de hipocortisolismo.

C) Pacientes con antecedente de diagnóstico de TB clínica antes del periodo de estudio o del diagnóstico del padecimiento reumático.

#### 3.- SELECCION DE PACIENTES.

Se revisaron de manera retrospectiva todos los expedientes de los pacientes que fueron:

a) hospitalizados con diagnóstico principal o asociado de TB,

b) todos los casos con cultivo positivo para M. tuberculosis así como aquellos con tinción de Ziehl-Neelsen positiva identificados en el laboratorio del servicio de Infectología y

c) los casos de autopsia en los que se integró en la lista de diagnósticos finales el de TB.

De entre estos enfermos se seleccionaron aquellos con algún padecimiento reumático.

Los controles fueron tomados al azar (con el empleo de una tabla de números aleatorios) (43) de las listas de pacientes reumáticos hospitalizados, estratificados por año de ingreso al hospital y diagnóstico reumático, siempre que éste último fue posible.

## MEDICAMENTOS.

Se recabó el empleo de cualquier tipo de esteroide e inmunosupresores. Los inmunosupresores fueron azatioprina, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida intravenosa, metotrexate oral, metotrexate intravenoso, 6-mercaptopurina. Dada la frecuencia de empleo se incluyeron D-penicilamina, cloroquina y colchicina en un grupo por separado.

### 4.- CATEGORIAS DE PROFILAXIS.

En cuanto al tratamiento con INH, se documentó en el expediente la prescripción del mismo y se catalogó de la siguiente manera:

**ADECUADA:** cuando pacientes tratados con dosis de prednisona de más de 15 mg/día por más de 3 meses recibieron 300 mg al día de INH durante 6 meses continuos en cualquier momento de la evolución del padecimiento reumático, independientemente de la reacción de PPD. Cabe señalar que en el INNSZ, dadas las características de nuestros pacientes y la prevalencia elevada de la TB en México, se acostumbra el empleo de INH profiláctica durante 6 meses desde hace aproximadamente 15 años.

#### **INSUFICIENTE:**

A) **INADECUADO:** Cuando el paciente por cualquier razón (descenso en la dosis de esteroides a menos de 15 mg/día, toxicidad hepática, intolerancia gástrica, motivos económicos, polifarmacia, etc) recibió INH por lapso menor a 6 meses.

B) **FALLA:** Cuando el paciente desarrolló TB mientras estaba bajo

profilaxis.

Para fines del análisis estadístico, la profilaxis adecuada se consideró como **PROFILAXIS COMPLETA (PFXCOM)**. Se denominó al agregado de pacientes con profilaxis adecuada mas aquellos en los que ésta se calificó como insuficiente como **CUALQUIER PROFILAXIS (CUALPFX)**.

Se diseñó una base de datos que incluyó 61 parámetros clínicos y de laboratorio de los casos y controles agrupados en las siguientes categorías [**Apéndice I**].

I.- FICHA DE IDENTIFICACION.

II.- FACTORES PREDISPONENTES PARA EL DESARROLLO DE TB.

III.- PROFILAXIS.

IV.- LABORATORIO Y METODOS MICROBIOLÓGICOS.

V.- TRATAMIENTO. Que incluyó esteroides, inmunosupresores e inmunomoduladores, tipo, dosis, duración del tratamiento y relación con el desarrollo de TB.

#### **5.- METODOS MICROBIOLÓGICOS.**

Prueba con derivado de proteína purificada (PPD): Se consideró una reacción positiva a la tuberculina cuando se presentó una induración igual o mayor a 10 mm, medida mediante técnica de bolígrafo estandarizada (44). Se aplicaron 2 unidades de tuberculina provenientes del Sector Salud de México, equivalente a la proteína purificada aceptada por la Organización Mundial de la

Salud. Todos los pacientes recibieron la misma dosis y la lectura se realizó por uno de los miembros del Laboratorio de Microbiología Clínica del INNSZ.

TINCIONES:

1. Tinción de Ziehl-Neelsen. Se consideró como positiva toda tinción en la que se observara la presencia de cuando menos un bacilo ácido alcohol resistente. Los reactivos y los tiempos utilizados en la tinción de cada muestra clínica fueron los aceptados y recomendados por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (45).

2. Determinación de anticuerpos contra M. tuberculosis por el método de ELISA.

3. Cultivo de micobacterias: Todas las muestras fueron procesadas de acuerdo a las técnicas convencionales para su descontaminación, mediante el método de NaOH y n-acetilcisteína. Posterior a la descontaminación, se inocularon en medios de Lowenstein-Jensen o bien en medio de cultivo de Middlebrook 7H11. Se incubaron en atmósfera rica en CO<sub>2</sub>, y fueron leídas cada 7 días hasta observar crecimiento. Luego se hizo tinción de Ziehl-Neelsen para corroborar que fuera una micobacteria (46).

#### V.- ANALISIS ESTADISTICO:

El análisis inicial se elaboró con tablas de contingencia que relacionaban el estatus de caso o control con las diversas variables. Se calcularon las razones de momios (odds ratio) como índices de asociación y su intervalo de confianza al 95% (47). En caso de variables de nivel dimensional, se empleó el promedio o la mediana como medida de tendencia central y la desviación estándar o el intervalo de valor mínimo a máximo como medidas de variabilidad, según se juzgó apropiado. Para evaluar la significancia estadística de los hallazgos se emplearon las pruebas de Ji cuadrada, prueba exacta de Fisher, t de Student o Mann Whitney, según se consideró adecuado.

Para el análisis estratificado de la razón de momios y sus intervalos de confianza se utilizó el procedimiento de Mantel-Haenszel (47).

En un segundo análisis se elaboraron modelos de regresión logística múltiple en los que la variable dependiente fue el tener o no TB y la independiente la presencia de tratamiento con INH (48). Las variables que se consideraron con potencial de confusión fueron edad, sexo, diagnóstico reumático (DR), tiempo de evolución de la enfermedad reumática, la presencia de inmunosupresión reciente (es decir en los 6 meses previos [IS6] o en cualquier momento durante el seguimiento [IS]) y la administración de inmunosupresores individuales, reciente, o a lo largo de la enfermedad. Para efectos de este análisis, la IS se consideró como

la administración de al menos uno de los siguientes: prednisona, azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida IV u oral, 6-mercaptopurina y metilprednisolona en los últimos 6 meses o a lo largo de la enfermedad. Para el ajuste estadístico por DR se reagruparon los pacientes en 4 categorías (LEG, AR, PM-DM y otras que incluye EMTC, escleroderma generalizada, púrpura de Henoch-Schönlein y granulomatosis de Wegener) y se generó una serie de variables indicadoras que se incluyeron en modelos logísticos univariados y multivariados. El análisis estadístico se realizó con el paquete STATA, versión 3.0, 1992 (49).

## **VI.- RESULTADOS**

### **PACIENTES.**

Se encontraron 22 casos de pacientes con padecimientos reumáticos que desarrollaron TB. Se excluyeron 2 pacientes, uno con AR y otro con síndrome de antifosfolípido primario pues tenían historia de TB clínica antes del desarrollo del DR.

### **1.- ANALISIS DESCRIPTIVO:**

La primera parte de los resultados se concreta en la descripción de las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes reumáticos que desarrollaron infección por M. tuberculosis.

### **CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS.**

La edad promedio de los pacientes con TB fue de 41.1 años (rango 14 - 66) [TABLA 1]. Hubo 13 (65%) mujeres y 7 (35%) varones. Las enfermedades de base fueron LEG en 8 pacientes; AR en 4; PM-DM en 4; EMTC en 2; granulomatosis de Wegener en 1 y púrpura de Henoch-Schönlein en 1. Los pacientes tenían una duración mediana de la enfermedad reumática de 9 meses (intervalo de menos de 1 mes hasta 310 meses). Dieciocho pacientes (90%) tenían actividad del padecimiento reumático al momento del diagnóstico de la TB, 16 (80%) habían recibido algún tratamiento con esteroides, inmunosupresores o inmunomoduladores en los 6 meses previos al desarrollo de la infección y 18 de ellos (90%) tenían actividad del mismo. El tiempo mediano de seguimiento subsecuente a la detección

de la TB fue de 26.5 meses (intervalo 2 - 80 meses).

Hubo 2 muertes, una se atribuyó a complicaciones de la TB y otra como complicación de LEG con síndrome de antifosfolípido secundario. Esta paciente falleció por estatus epiléptico posterior a un ictus trombótico.

#### DIAGNOSTICO Y PATRON DE COMPORTAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

La infección por micobacteria fue pulmonar en 7 casos (35%); miliar en 4 (20%); renal en 3 (15%); articular en 2 (10%) y un caso en cada uno (5%) de los siguientes sitios: peritoneal, ganglionar, cutánea y testículo/epidídimo [TABLA 2]. En tres casos coincidió la presencia de TB sistémica con LEG. La defunción atribuida a la infección ocurrió en una paciente con TB sistémica y LEG, que cursó con actividad del padecimiento de base y falleció por insuficiencia respiratoria aguda. La autopsia mostró daño pulmonar extenso atribuido a la micobacteria.

Se obtuvieron cultivos positivos en 8 (40%) pacientes, todos ellos desarrollaron M tuberculosis var hominis. El resto de los pacientes (n=12, 60%) tuvieron cultivos negativos. Los pacientes que tuvieron cultivos positivos cursaron con formas de TB renal, pulmonar o miliar. En todos los casos (n=20) se obtuvo alguna muestra (expectoración, orina o tejido) para practicar tinción de Ziehl-Neelsen y fue positiva en 6 (30%) de ellos.

Se practicó prueba de PPD en 15 casos, fue negativa en 11 (73%) y positiva en 4 (27%). La intradermorreacción con candidina se realizó en 3 pacientes y solo en uno (quien tenía PPD positivo),

resultó de 22 mm. La cuantificación de anticuerpos contra tuberculosis por el método de ELISA se efectuó en 12 de los pacientes y fue negativa en 9 (75%). Se encontró piuria asintomática en dos casos de pacientes con LEG, una con tuberculosis renal y otra con miliar. Se obtuvo información de vacunación con BCG solo en 2 casos a quienes no se les había administrado la vacuna. Doce pacientes (60%) estuvieron desnutridos; 7 con desnutrición de 1º grado, 3 de 2º grado y 2 de 3º grado (TABLA 2).

El diagnóstico, la respuesta al tratamiento antifímico y la evolución se resume en la TABLA 3. El diagnóstico de TB se hizo con el cuadro clínico en todos excepto un caso (caso 2) en el que una biopsia de peritoneo tomada en laparotomía indicada por abdomen agudo mostró granulomas caseosos característicos, la paciente recibió tratamiento antifímico con respuesta adecuada. La siguiente categoría diagnóstica que se presentó con mayor frecuencia fue la que incluía respuesta a tratamiento favorable en sus diferentes combinaciones. El diagnóstico con cultivo positivo (definitivo) se sustentó en 8 de los casos y fue probable en 12 (60%). La mayoría de los pacientes recibieron un esquema de tratamiento inicial con 3 ó 4 fármacos durante los primeros 2 meses de tratamiento y se completó un año de tratamiento con dos medicamentos. Se presentaron reacciones adversas caracterizadas por hepatitis atribuida a INH en 2 (casos 8 y 9) que obligaron a la modificación en el esquema. Dos pacientes (10%) recayeron a pesar de tratamiento antifímico aparentemente adecuado. Una paciente (caso 8) con LEG y TB miliar

tratada por 4 meses con 4 fármacos (pirazinamida, rifampicina, etambutol y ciprofloxacina) seguidos por 8 meses con etambutol y pirazinamida a quien se suspendió la INH por cursar con hepatitis probablemente secundaria a ésta, al cabo de 26 meses cursó con TB miliar. El otro paciente (caso 19) tenía PM-DM e inicialmente una orquiepididimitis fímica, fué tratado con INH, rifampicina y etambutol por 12 meses; con resolución total del cuadro, 55 meses más tarde desarrolló tuberculosis cutánea y recibió el mismo tratamiento con respuesta favorable. Este paciente había recibido profilaxis adecuada 10 meses antes del primer cuadro de TB.

#### **TRATAMIENTO PROFILACTICO.**

De los 20 casos, [TABLA 4] 7 recibieron algún tipo de profilaxis pero unicamente uno de ellos de modo adecuado, 3 inadecuado y en otros 3 hubo falla terapéutica. Trece pacientes no recibieron INH.

Los detalles del tratamiento profiláctico se resumen en la TABLA 5. De los 13 casos (65%) que no recibieron profilaxis con INH, en 4 no había una clara indicación; es decir, no recibieron esteroides a dosis y tiempo suficientes de acuerdo a la definición, como para justificar el empleo de INH. En 3 pacientes se diagnosticó el padecimiento reumático y la TB al mismo tiempo y se trataron ambas. Otro paciente no recibió profilaxis por alteraciones en las pruebas de función hepática. Los 5 casos restantes fueron tratados con esteroides y fármacos inmunosupresores antes de ingresar al INNSZ y se ignora por que no se les administró profilaxis. Es de notar que en este último

subgrupo había 3 pacientes con AR, dos de ellos varones y dos pacientes con PM que tenían síndrome de Cushing iatrógeno.

De los 7 (35%) pacientes que recibieron profilaxis, sólo en uno (caso 4, TABLA 5) el tratamiento había sido adecuado y completado 10 meses antes del desarrollo de la infección, tenía PM y el tratamiento inmunosupresor fue con prednisona 60 mg/día durante 6 semanas con disminución paulatina. Dos meses después de haberse suspendido todo tratamiento, cursó con aumento de volumen de un testículo, se realizó biopsia y se encontraron granulomas, material caseoso, células gigantes tipo Langhans con tinción de rodamina positiva y cultivo para micobacterias negativo. El paciente recibió tratamiento antifímico durante 12 meses y curó, para recaer 4 años después.

Los pacientes con falla a profilaxis fueron 3 (15%). Se inició inmunosupresión con fármacos e INH a dosis adecuada y desarrollaron TB al cabo de 35 días en promedio (30 - 45 días) de iniciado tratamiento con esteroides a dosis de más de 15 mg/día.

Tres casos recibieron profilaxis incompleta (15%), una paciente con LEG de 2 años de evolución, que presentó TB miliar 4 meses después de iniciado tratamiento con prednisona, en ella el tratamiento profiláctico se había suspendido al cabo de 20 días por hepatitis atribuida a INH; otra paciente con diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein, inició tratamiento con prednisona a más de 15 mg/día que duró 2 meses, debido a que se descendió la dosis del esteroide, recibió profilaxis solo 1 mes y desarrolló tuberculosis renal 6 meses después; el último paciente con PFX inadecuada, la

INH se suspendió por cursar con toxicidad hepática atribuida al medicamento.

## 2.- ANALISIS COMPARATIVO:

### CARACTERISTICAS DE CASOS Y CONTROLES.

Se encontraron 20 casos de TB en pacientes con padecimientos reumáticos y se seleccionaron 66 controles [TABLA 6]. La mayoría de ellos tenían LEG, PM-DM, AR y EMTC. Debido a la rareza de la granulomatosis de Wegener y de la púrpura de Henoch-Schönlein en nuestra población, se eligieron como controles a pacientes con escleroderma (n = 5) y CREST (n = 1), no obstante, ésta diferencia no fué estadísticamente significativa.

En cuanto a características sociodemográficas [TABLA 7], los controles fueron semejantes a los casos en edad y hacinamiento. Así mismo, el antecedente de contacto o historia familiar de TB o vacunación previa con BCG no mostró diferencias. Sin embargo, el número de los sujetos evaluables fue bajo en ambos grupos, predominantemente en los controles. Se encontraron más hombres entre los pacientes con TB que en los controles, con una razón de momios de 5.84 para un intervalo de confianza del 95% de 1.57 a 21.79 y un valor de p de 0.003. El tiempo de evolución del DR fue menor en los casos que en los controles aunque no hubo significancia estadística.

La prueba de PPD resultó negativa en 1 de 17 controles [TABLA 8]. La candidina fué negativa en el único de los controles en el que se realizó. La determinación de anticuerpos contra M.

tuberculosis por el método de ELISA fué positiva en 1 de 16 controles. Se encontró piuria asintomática en 7 de 65 controles. Estos pacientes cursaban con nefropatía secundaria al padecimiento reumático (n = 5) y en 2 restantes no fué posible identificar la causa. Los casos cursaron con más desnutrición que los controles aunque sin alcanzar significancia, con valor de  $p = 0.077$ . Las cifras de albúmina sérica fueron menores en los casos en los que la mayoría cursó con valores de 2 a 3 g/L ( $p = 0.009$ ). También el recuento de linfocitos y leucocitos fueron menores en los casos, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.1$ ).

#### EXPOSICION A INMUNOSUPRESORES.

La gran mayoría de los sujetos, casos y controles, recibieron algún fármaco inmunosupresor [TABLA 9]. La proporción fue todavía más alta en el caso de los controles (92% vs 80%), sin que llegara a ser significativa. El principal fármaco fue la prednisona (89% vs 72%), seguido de la azatioprina (47% vs 15%). Otros fármacos se usaron en menos del 10% de casos o controles. Excepto por azatioprina que se administró más frecuentemente en los controles que en los casos ( $p < 0.02$ ), no hubo diferencia significativa en la exposición al resto de los inmunosupresores, analizados en forma individual o agrupada. Lo mismo ocurrió en lo que toca a la administración de inmunomoduladores (D-penicilamina, cloroquina y colchicina) [TABLA 10]. El análisis concerniente a los 6 meses previos al desarrollo de TB o incorporación al estudio mostró resultados semejantes, excepto que dejó de haber diferencia

significativa en la administración de azatioprina.

#### EFFECTO DE PROFILAXIS CON ISONIAZIDA.

Como se señaló en la sección de métodos, se distinguieron dos niveles de profilaxis con INH: CUALPFX, que equivale al grupo de sujetos en quienes se decidió administrar el quimioterápico lo hayan tomado o no, y PFXCOM, que incluye solo al subgrupo de sujetos en quienes la INH se administró en dosis y tiempo suficiente, cuando había recibido algún tipo de inmunosupresión. La TABLA 11 resume ésta información. Ambos niveles de exposición a INH (que, conviene aclarar, no son mutuamente excluyentes) tienen significancia estadística. En términos de la razón de momios, la exposición a INH, completa o no, muestra una reducción del riesgo a casi 30% del que enfrenta un sujeto en la misma circunstancia y sin profilaxis ( $p = 0.038$ ). Además, al considerar sólo como expuestos a aquellos con administración completa de INH, la reducción fué todavía mayor, con un riesgo del 3% cuando se compara con el de los no expuestos, con significancia estadística elevada ( $p < 0.000$ ).

Restringiendo el análisis a aquellos enfermos que recibieron alguna maniobra inmunosupresora se continuó manifestando el efecto protector, si bien la significancia estadística de cualquier exposición a INH se volvió marginal [TABLA 12].

Hubo un total de 8 sujetos con administración incompleta de INH, 2 de ellos en el grupo control. En uno la razón fue toxicidad

extra hepática y en otro la duración fue menor de 6 meses, por reducción en la dosis de esteroides.

No se demostró tendencia alguna al analizar la distribución de la frecuencia de profilaxis con INH (cualquiera/completa) a lo largo de los años de estudio [TABLA 13].

#### **ANÁLISIS AJUSTADO POR CONFUSORES POTENCIALES:**

El análisis univariado mediante regresión logística múltiple mostró lo señalado en la TABLA 14, en donde se establece la asociación de diversas variables con la presencia de TB o no. De ellas, solo el sexo tuvo significancia, en el sentido de menor presencia de las mujeres entre los afectados por TB, sugiriendo un papel protector. En el análisis multivariado los datos sobresalientes se encuentran en la TABLA 15, en donde destaca:

1.- El efecto en términos de razón de momios (RM) de CUALPFX con INH oscila entre 0.179 y 0.391, con significancia estadística inconsistente.

2.- El efecto de la PFXCOM siempre es intenso, con RM entre 0.008 y 0.037, con elevada significancia estadística.

3.- En cualquiera de los niveles de profilaxis (adecuada o no), es clara la tendencia protectora, aun después de ajustar por diversos confusores potenciales, incluyendo la administración de cualquier inmunosupresor.

4.- Tanto en el análisis univariado como en el multivariado, la variable sexo muestra un efecto significativo (femenino con menor riesgo). Posiblemente, este efecto haya estado en relación

con la diferencia en frecuencia de CUALPFX, que fue de solo 36% en los hombres en tanto de 61% en las mujeres, aunque esto no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.068$ ), posiblemente por un número insuficiente de sujetos. El efecto es menor en el caso de PFXCOM, ya que las diferencias en proporción fueron un tanto menores: 29% en hombres contra 51% en mujeres ( $p = 0.003$ ).

5.- Con el propósito de conocer la razón del efecto independiente que parece tener el sexo, se indagó la distribución de diagnóstico por sexo y se encontró una distribución diferente con significancia estadística [TABLA 16]. A continuación se procedió a incluir un conjunto de variables indicadoras que permitirán controlar el efecto de los diversos diagnósticos. El resultado se aprecia al final de la TABLA 15 donde es de notar que el efecto de cualquier profilaxis y profilaxis completa se fortalecen, ambos con significancia estadística, subrayando el papel protector de la INH. Sin embargo, no obstante éste ajuste, la variable sexo continuó mostrando significancia y la misma dirección de efecto protector por el sexo femenino.

6.- Al analizar la relación entre profilaxis y la exposición a algún inmunosupresor, se encontró una fuerte asociación [TABLA 17], es decir, aquellos pacientes que nunca recibieron fármacos inmunosupresores en algún momento de la evolución de la enfermedad, tampoco recibieron INH. Al efectuar el control estadístico de la administración de IS, el incluirla como covariada en el modelo multivariado no introdujo cambios sustanciales [TABLA 15].

#### **SEGUIMIENTO POSTERIOR Y MORTALIDAD.**

Cuatro casos del grupo de sujetos con TB murieron en los meses siguientes al diagnóstico, la causa de las defunciones fue secundaria a TB en un caso confirmado por autopsia y como complicación del padecimiento de base en el resto. Entre los controles sin TB fallecieron 7 debido al padecimiento reumático. La GRAFICA compara las curvas de sobrevivencia de los grupos. Si bien el pronóstico tendió a ser sistemáticamente peor entre los pacientes con TB, esto no alcanzó significancia estadística.

## VII.- DISCUSION:

El efecto protector de la INH en el desarrollo de TB en este grupo de casos y controles con padecimientos reumáticos es claro. Destaca que contrario a lo que se esperaba, el grupo de controles fue expuesto a mayor inmunosupresión. Esto se explica por un probable sesgo de selección, ya que los controles fueron tomados de pacientes reumáticos que se hospitalizan en el INNSZ, grupo con manifestaciones y complicaciones graves de la enfermedad. Como consecuencia, un mayor número de controles requirió el empleo de prednisona sola o en combinación con algún otro citotóxico y, probablemente, el empleo profiláctico de INH fue supervisado con mayor cuidado. Esto contrasta fuertemente con los casos, quienes en general fueron hospitalizados para la investigación de la infección, estaban menos inmunosuprimidos y probablemente tenían enfermedades reumáticas menos graves, con menor exposición al efecto profiláctico de la INH y desarrollaron TB. Sin embargo, el ajuste de este desequilibrio mostró la persistencia del papel protector de la INH. Por lo tanto, estos datos indican que el desarrollo de TB en los casos pudo deberse a la falta del efecto profiláctico de la INH (aun considerando a los que fallaron y a los que fueron protegidos inadecuadamente). Otro aspecto que limita la comparabilidad entre los casos y los controles fue que, debido a la baja frecuencia de algunos padecimientos reumáticos, específicamente la púrpura de Henoch Schönlein y la granulomatosis de Wegener, fue imposible encontrar controles con el mismo diagnóstico que ingresaran el mismo año al hospital. Por ésta razón

se seleccionaron 5 pacientes con escleroderma y uno con CREST como controles. Con esta salvedad, que posiblemente explica una distribución diferencial por sexos, los casos y controles fueron grupos similares, que permiten su comparación.

Cabe señalar que debido a las limitaciones inherentes al diseño del estudio, otros factores como la susceptibilidad individual, la naturaleza del padecimiento reumático, la presencia de cepas más virulentas, resistentes o aun el papel de la reinfección exógena, no pueden evaluarse.

Debe subrayarse que la solidez del diseño seleccionado no es la de un ensayo clínico controlado, aleatorio y doble ciego. Sin embargo, dadas las múltiples dificultades para reunir el número de pacientes adecuado y otros problemas, inclusive éticos, consideramos valiosos estos datos. Los resultados de éste estudio apoyan el empleo de profilaxis con INH durante 6 meses en pacientes mexicanos que reciben esteroides dosis mayores de 15 mg/día por más de 3 meses, independientemente del resultado del PPD. Si bien, el efecto protector no es totalmente claro si no hasta que se ha completado un esquema de 6 meses, es necesario mencionar las razones por las que la profilaxis podría resultar insuficiente: 1) suspensión prematura, con la consecuente disminución del efecto protector y 2) desarrollo de toxicidad que requiere el retiro del fármaco y 3) desarrollo de TB durante la administración del esquema profiláctico.

Cuando el paciente desarrolló TB durante la administración de esteroides u otro inmunosupresor, la infección podría haber estado

al inicio del padecimiento reumático, pero podría ser también una forma de reactivación desencadenada por la misma inmunosupresión y existe la posibilidad de reinfección exógena facilitada por la inmunosupresión añadida, como se ha observado en pacientes con SIDA hospitalizados y en contacto con pacientes infectados por VIH y M. tuberculosis. Si se toma en cuenta que sólo un paciente, de 7 enfermos con TB con profilaxis, la recibió en forma "completa", se enfatiza que para que la profilaxis sea efectiva debe mantenerse por 6 meses. Lo anterior es un argumento poderoso en contra de la suspensión prematura del tratamiento profiláctico en estos pacientes, en quienes la naturaleza crónica y fluctuante de la enfermedad de base obliga a prever la necesidad intermitente de inmunosupresión farmacológica de grado variable y en quienes podría pensarse que sólo requieren profilaxis mientras reciben inmunosupresores. Así mismo, el desarrollo temprano de TB durante las etapas iniciales de la profilaxis, demanda la consideración de su administración en pacientes reumáticos con padecimientos que requieren o requerirán inmunosupresión con fármacos y que esto deberá de hacerse de manera precoz, poco después de establecido el diagnóstico definitivo y delineado el esquema terapéutico inicial.

La toxicidad por INH es un fenómeno poco frecuente, pero que cuando ocurre obliga al retiro del medicamento, el presente estudio pone en relevancia que la gravedad de la TB en estos enfermos y la eficacia de su profilaxis justifican la búsqueda de esquemas profilácticos alternativos, con otros medicamentos, que puedan emplearse en tales casos.

En nuestra serie, el padecimiento reumático tal vez predispone al desarrollo de infección por M. tuberculosis, como se ha descrito en otras infecciones. Destaca que encontramos 4 casos de TB en pacientes reumáticos al año, 12 de los casos desarrollaron TB en el primer año de evolución del padecimiento reumático y 90% tenían actividad del mismo. Si bien, se reconoce que por tratarse de un centro de referencia, en el INNSZ es más fácil encontrar asociaciones espurias, no debe soslayarse el hecho, ya que encontramos 6 (30%) casos (5 casos con LEG, cuatro de ellos con actividad mucocutánea y un paciente con granulomatosis de Wegener activa) que no habían recibido esteroides o citotóxicos antes de la infección tuberculosa. Dicho de otra manera la inmunosupresión podría estar condicionada por la enfermedad reumática y no sólo por el tratamiento mismo.

La TB en pacientes reumáticos tuvo un comportamiento peculiar en nuestra serie, similar al reportado por Fengh y Tan (29). Aunque destacan los siguientes puntos: la representación del sexo masculino en padecimientos que afectan predominantemente mujeres es notable, este riesgo elevado para los hombres se mantuvo al ajustar para la mayoría de las variables registradas, si bien podría estar en relación con algún sesgo de selección entre casos y controles, el hecho lleva a pensar que la profilaxis deberá de vigilarse cuidadosamente en los varones.

Como sucede en los pacientes sin padecimiento reumático que desarrollan TB, el mayor número de casos correspondió a la forma pulmonar de la enfermedad, pero se notó una proporción elevada de

casos con TB miliar (n=4 20%), renal (n=3 15%) y articular (n=2 10%), como también lo reporta Fengh (29). La mortalidad atribuida a TB en nuestra serie fue del 5% y la tasa de recaídas del 10%. Ambas ocurrieron en proporción menor a lo informado previamente en la literatura, tanto para TB en enfermos reumáticos como para la población general (1, 2, 3, 30), tal vez como consecuencia del diagnóstico oportuno y del seguimiento cercano.

Los datos clínicos evaluados al diagnóstico de la TB, que incluyen el peso, la talla, el índice de masa corporal, las cifras de albúmina sérica y el recuento de linfocitos reflejan en gran medida el estado nutricional de los pacientes. Los pacientes con dos padecimientos desgastantes, (la enfermedad reumática y la infección por M. tuberculosis) tuvieron peor estado nutricional y cifras de albúmina sérica, leucocitos y linfocitos menores. No obstante, dada la naturaleza transversal del estudio, no es posible deslindar el tipo de asociación que tienen estas variables con el desarrollo de TB, como causa o efecto de los rasgos que distinguen a los grupos estudiados.

Para algunas de las variables analizadas (presencia de hacinamiento, Combe, historia familiar de TB, vacunación con BCG, PPD, candidina, determinación de anticuerpos contra tuberculosis por el método de Elisa, y piuria), la medición se realizó en un número muy reducido de los pacientes, por lo que no puede llegarse a conclusiones útiles. Si bien, su uso no fue selectivo, tanto la prueba de PPD y la determinación de anticuerpos contra M. tuberculosis por el método de ELISA fueron negativas en la mayoría

de los casos con TB, por lo que conviene destacar su baja sensibilidad, y por ende el pobre papel de estos estudios para el tamizaje de casos en quienes se requiere profilaxis o se sospecha la infección. Cabe aclarar que la aplicación de PPD no siguió los lineamientos actuales en donde se prefieren 5 unidades del PPD y un refuerzo posterior en búsqueda del fenómeno de reclutamiento, por lo que una evaluación más apropiada es un estudio prospectivo que cumpliera con esa modalidad.

#### VIII.- CONCLUSIONES:

El empleo de INH a dosis de 300 mg/día durante 6 meses en pacientes reumáticos que se someten a tratamiento inmunosupresor con prednisona o su equivalente a dosis mayores de 15 mg/día durante 3 meses o más, confiere un efecto protector contra el desarrollo de TB.

Las características clínicas y epidemiológicas de la TB en pacientes reumáticos tienen comportamiento peculiar, en donde el padecimiento de base, el empleo de inmunosupresión y otros factores del huésped, como el sexo juegan un papel importante.

**XI.- BIBLIOGRAFIA:**

1.- De March P: **Tuberculosis and pregnancy. Five to ten-year review of 215 patients in their fertile age.** Chest 1975 68:6:800-804.

2.- Bailey W C, Sellers C A, Sutton F D, Sheehy T W, Maetz H M: **Tuberculosis and alcoholism. A partial solution through detection.** Chest 1978 73:2;183-185.

3.- Andrew O T, Schoenfeld P V, Hopewell P C, Humphreys M H: **Tuberculosis in patients with end-stage renal disease.** Am J Med 1980 68:59-65.

4.- Papadimitriou M, Memmos D, Metaxas P: **Tuberculosis in patients on regular haemodialysis.** Nephron 1979 24;53-57.

5.- Desprez R M, Heim C R. **Mycobacterium tuberculosis.** In Mandell, Douglas, Benett. Principles and practice of infectious diseases. 3th Ed 1990 Churcill Livingstone Inc New York 1877-1905.

6.- Wallace D J. **Infections in Systemic Lupus Erythematosus.** In Dubois' Lupus Erythrmatosus. 4th Ed 1993 Lea & Febiger Philadelphia 454-456.

7.- Dale D, Petersdrof R: **Corticosteroids and infectios disease.** Med Clin N Am 1973 57:5;1277-1287.

8.- Lee P, Urowitz M B, Bookman A A M, et al **Systemic lupus erythematosus: a review of 100 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis.** Q J Med 1977 46;1-32.

9.- Millar J W, Horne N W: **Tuberculosis in immunosupressed patients** Lancet 1979 i;1176-8.

- 10.- Gallant C, Kenny P: **Oral glucocorticoids and their complications. A review.** Jour Am Academy of Dermatol 1986 14:2:161-177.
- 11.- Garber E K, Thim Fan P, Bluestone R: **Realistic guidelines of corticosteroid therapy in rheumatic disease.** Sem Arthritis Rheum. 1981 XI:2:231-256.
- 12.- Sahn S A, Akiba T, Suenaga M, et al **Tuberculosis after corticosteroid therapy.** Br J Dis Chest 1976 70:195-205.
- 13.- Editorial: **Deleterious effects of ACTH and cortisone on tuberculosis.** New Eng J Med 1951 245:662-664.
- 14.- Staples P J, Decker J L, Gordon R S. **Incidence of infection in systemic lupus erythematosus.** Arthritis and Rheumatism 1974 17:1-10.
- 15.- Ginzler E, Diamond H, Kapland D, Weiner M, Schlesmger M, Seleznick M. **Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erithematosus.** Arthritis and Rheumatism 1978 21:37-44.
- 16.- Sifuentes J O: **Tuberculosis miliar.** Tesis recepcional, Medicina Interna. Faculatd de Medicina División de Estudios de Postgrado. Universidad Nacional Autónoma de México. Noviembre, 1983.
- 17.- Mehta B J, Dutt A, Harvill L, Matheus K: **Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era.** Chest 1991 99:5:1134-1138.
- 18.- Barnes P, Barrows S: **Tuberculosis in the 1990s.** Ann Int Med 1993 119:400-410.

- 19.- Boletín mensual SIDA/ETS 1993 7:12;2568-2573.
- 20.- Boletín de Morbilidad y mortalidad. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Sector Salud, México. 1994 1;21:33.
- 21.- Departamento de Archivo Clínico y Bioestadística. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. Informe Anual, 1993.
- 22.- American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis infection in Adults and Children Am Rev Resp Dis 1986 134:355-363.
- 23.- Miller B: Preventive therapy for tuberculosis. Med Clin N A 1993 77:6:1263-1275.
- 24.- Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J: The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin test in a steroid-treated asthmatic population. Ann Int Med 1976 84:261-265.
- 25.- Aguado A, Lavilla P, Vázquez J, Puig J, Barvado J, Valencia E, Pintado M Tuberculosis chemoprophylaxis in compromised host. Br J Med 1993 1379.
- 26.- Dash L, Comstock G, Flynn J: Isoniazid preventive therapy. Retrospect and prospect. Am Rev Resp Dis 1980 121:1039-1044.
- 27.- Kopanoff D, Snider D, Caras G: Isoniazid-related hepatitis. A U. S. Public Health Surveillance Study. Am Rev Resp Dis 1978 117:991-1000.
- 28.- A cerca de la sensibilidad a INH en reactivación de TB.
- 29.- Fengh P H, Tan T H, Tuberculosis in patients with

**systemic lupus erythematosus. Annals of Rheumatic Diseases, 1982 41;11-14.**

**30.- Alvarez S, McCabe W: Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. Medicine 1984 63:1;25-55.**

**31.- Edlin G: Active tuberculosis unrecognized until necropsy. The Lancet 1978 25;650-652.**

**32.- Moulding, T. Chemoprophylaxis of tuberculosis: When is the benefit worth the risk and cost ?. Ann Int Med 1971 74;761-770.**

**33.- Selby J V. Case control evaluations of treatment and program efficacy. Epidemiologic Reviews 1994 16:1;90-101.**

**34.- Horwitz R, Feinstein A. The application of therapeutic-trial principles to improve the design of epidemiologic research: a case-control study suggesting that anticoagulants reduce mortality in patients with myocardial infarction. J Chron Dis 1981 34:575-583.**

**35.- Horowitz I R, Feinstein R A: Improved observational method for studying therapeutic efficacy. Suggestive evidence that lidocaine prophylaxis prevents death in acute myocardial infarction. 1981 JAMA 246:21;2455-2459.**

**36.- Villa R. A. Ponce de Leon R S, Chavez-Dominguez R, Yáñez V L, González-Martínez M, Borja-Aburto V, Bustamante-Montes P. Efectividad terapéutica de la anticoagulación en el infarto agudo del miocardio: un estudio de casos y controles. Rev Invest Clin 1991 43:10-18.**

**37.- Tan E M, Cohen A S, Fries J F: The 1982 revised criteria**

for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism 1982 25:1271-1277.

38.- Arnet F C, Edworthy S, Block D A et al: The 1987 revised ARA criteria for Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism 1987 30:517.

39.- Bohan A, Peters J B: Polymyositis and Dermatomyositis. N Engl J Med 1975 292:344-347, 403-407.

40.- Alarcón-Segovia D A, Villarreal M: Classification and diagnostic criteria for Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies. In Kasukawa and G C Sharp Mixed Connective Tissue Disease. 1987 Elsevier Science Publishers Amsterdam.

41.- Leavitt R Y, Fauci A S, Bloch D A, Michel B A, Hunder G G, Arend W P, Calabrese L H, Fries J F, Lie J T, Leightfoot R W, Masi A M, McShane D J, Mills J A, Stevens M B, Wallace S L, Zvaifler N J: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Wegener's Granulomatosis. Arthritis and Rheumatism 1990 33:8:1101-1107.

42.- Mills J A, Michel B A, Bloch D A, Calabrese L H, Hunder G G, Arend W P, Edworthy S M, Fauci A S, Leavitt R, Lie J T, Lightfoot R W, Masi A T, McShane D, Stevens M B, Wallace S, Svaifler N J. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Henoch-Schönlein Purpura. Arthritis and Rheumatism 1990 33:8:1114-1121.

43.- Apéndice. Tabla G. Números Aleatorios. En Daniel W Bioestadística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. 1987 Limusa. México, D. F.

**44.- Dickensheets D L. Tuberculosis makes a comeback. Given and interpreting the Mantoux test. Postgrad Med 1989 86:97-108.**

**45.- Wash D C, Reagents and stains. In Bellows et al. Manual of Clinical Microbiology. 5th Ed 1991 Am Soc Microbiol 122:1313.**

**46.- Roberts G D, Honeman E W, Kim Y K. Mycobacterium. In Bellows et al. Manual of Clinical Microbiology. 5th Ed. 1991 Am Soc Microbiol 34:304-339.**

**47.- Schlesselman J J. Case control studies. Design, conduct, analysis. 1982 Oxford University Press New York 171-226.**

**48.- Kahn H A, Sempos C T. Adjustment using multiple linear regression and multiple logistic functions. In Statistical Methods in Epidemiology. 1989 Oxford University Press New York 137-167.**

**49.- Computing Resource Center. STaTa. Statistics/Data Analysis. Version 3.0, 1992. 1640 Fifth Street. Santa Monica, CA 90401. USA.**

**X.- TABLAS**

**TABLA 1. CARACTERISTICAS DEL PADECIMIENTO REUMATICO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS CONCOMITANTE**

CASO	EDAD	SEXO	DR	EVOLUCION	ACTIVIDAD	SEGUIMIENTO	EVOLUCION	IS6
	años	F=fem M=masc						
1	60	M	AR	26	SI	13	REMISION	+
2	58	F	PM-DM	10	SI	26	REMISION	+
3	48	F	LEG	39	SI	2	MUERTE *	+
4	50	M	AR	310	NO	20	REMISION	+
5	66	M	PM-DM	1	SI	12	REMISION	+
6	60	M	AR	6	SI	6	SE IGNORA	+
7	44	F	LEG	276	NO	13	REMISION	+
8	16	F	LEG	23	SI	28	REMISION	+
9	16	F	LEG	20	SI	18	ACTIVO	+
10	37	F	LEG	< 1	SI	44	REMISION	-
11	50	M	LEG	< 1	SI	80	ACTIVO	-
12	60	F	LEG	2	SI	18	REMISION	-
13	30	F	EMTC	8	SI	28	REMISION	+
14	14	M	PM-DM	10	SI	78	REMISION	+
15	35	M	WEGENER	< 1	SI	30	REMISION	+
16	48	F	AR	40	SI	36	REMISION	+
17	26	F	HENOC	7	SI	16	ACTIVO	+
18	17	F	LEG	6	SI	26	MUERTE	+
19	48	F	PM-DM	3	SI	6	SE IGNORA	+
20	39	F	EMTC	28	SI	30	ACTIVO	-

DR = diagnóstico reumático  
 IS6 = empleo de inmunosupresores 6 meses previos al desarrollo de tuberculosis  
 \* muerte por tuberculosis

TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMATICA CONCOMITANTE

CASO	TIPO	CULTIVO	ZIEHL-NEELEN	PPD	Ac vs TB	DESNUTRICION
					ELISA	grado
1	PULMONAR	-	+	-	1:1000	1
2	PULMONAR	+	-	NE	NE	1
3	MILIAR	-	-	NE	NE	2
4	PULMONAR	-	-	-	1:5000	1
5	PULMONAR	-	-	-	1:1000	0
6	PULMONAR	+	+	-	1:1000	2
7	PERITONEAL	-	-	NE	NE	0
8	MILIAR	+	+	-	1:1000	1
9	PULMONAR	-	+	-	1:1000	3
10	RENAL	+	-	+	1:5000	0
11	MILIAR	+	-	-	NE	1
12	GANGLIONAR	-	-	+	NE	0
13	ARTICULAR	-	-	-	1:1000	0
14	ORQUIEPIDIDIMITIS	-	-	-	1:500	2
15	RENAL	+	+	-	1:1000	0
16	CUTANEA	-	-	NE	NE	0
17	RENAL	+	-	+	1:500	1
18	PULMONAR	+	-	NE	NE	1
19	MILIAR	-	+	-	1:4000	3
20	ARTICULAR	-	-	+	NE	0

NE = no evaluado

**TABLA 3. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES  
 CON ENFERMEDAD REUMATICA CONCOMITANTE**

CASO	CRITERIO	TRATAMIENTO			EVOLUCION DE LA TB
		1º ESQUEMA	2º ESQUEMA	3º ESQUEMA	
1	CC+T+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
2	Cul	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
3	CC+P	I+R+E+P 10 días	DEFUNCION		MUERTE
4	CC+P+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
5	CC+P+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
6	CC+P+T+Cul	I+R+E 6 meses	-		CURA
7	CC+P+Tx	I+P+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
8	CC+P+T+Tx+Cul	I+R+E+P 1 mes	R+E+P+C 4 meses	R+E 6 meses	RECAIDA
9	CC+P+T+Tx	I+R+E+P 1 mes	R+E+P 2 meses	R+E 7 meses	CURA
10	CC+Tx+Cul	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
11	CC+Tx+Cul	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
12	CC+P+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
13	CC+P+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		CURA
14	CC+P+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 9 meses		RECAIDA
15	CC+P+T+Tx+Cul	I+R+E 2 meses	I+R 10 meses		CURA
16	CC+P+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 10 meses		CURA
17	CC+Tx+Cul	I+R+E 2 meses	I+R 10 meses		CURA
18	CC+Tx+Cul	I+R+E+P 3 meses	I+R 10 meses		CURA
19	CC+P+T+Tx	I+R+E 6 meses	-		CURA
20	CC+P+T+Tx	I+R+E 2 meses	I+R 10 meses		CURA

CC = cuadro clinico, Tx = respuesta a tratamiento, T = tinción, P = histopatología, Cul = cultivo  
 I = isoniazida, R = rifampicina, E = etambutol, P = pirazinamida, c = ciprofloxacina

**TABLA 4. ANTECEDENTE DE PROFILAXIS CON ISONIAZIDA EN PACIENTES  
CON TUBERCULOSIS Y PADECIMIENTO REUMATICO COEXISTENTE**

<b>CATEGORIA DE PROFILAXIS</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>
<b>ADECUADA O COMPLETA</b>	<b>1</b>
<b>INADECUADA</b>	
<b>INCOMPLETA</b>	<b>3</b>
<b>FALLA</b>	<b>3</b>
<b>TOTAL O CUALQUIER PROFILAXIS</b>	<b>7</b>
<b>NO PROFILAXIS</b>	<b>13</b>
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>

**TABLA 5. EMPLEO DE PROFILAXIS CON ISOMIAZIDA Y RESPUESTA EN PACIENTES  
CON TUBERCULOSIS Y PADECIMIENTO REUMATICO COEXISTENTE**

CASO	PROFILAXIS TIPO	PROFILAXIS CATEGORIA	CAUSA	DURACION
6	NO		NO INDICACION	
7	NO		NO INDICACION	
9	NO		NO INDICACION	
20	NO		NO INDICACION	
10	NO		DX SIMULTANEO	
11	NO		DX SIMULTANEO	
12	NO		DX SIMULTANEO	
15	NO		ALTERACION FUNCION HEPATICA	
1	NO		FINNSZ	
2	NO		FINNSZ	
4	NO		FINNSZ	
16	NO		FINNSZ	
19	NO		FINNSZ	
14	ADECUADA			6 MESES
3	INADECUADA	FALLA		45 DIAS
5	INADECUADA	FALLA		30 DIAS
18	INADECUADA	FALLA		30 DIAS
13	INADECUADA	INCOMPLETA	DESCENSO ESTEROIDES	90 DIAS
17	INADECUADA	INCOMPLETA	DESCENSO ESTEROIDES	30 DIAS
8	INADECUADA	INCOMPLETA	ALTERACION FUNCION HEPATICA	20 DIAS

FINNSZ = Tratamiento iniciado fuera del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

**TABLA 6. ENFERMEDAD REUMATICA PREEXISTENTE EN CASOS Y CONTROLES**

DIAGNOSTICO	CASOS	CONTROLES	TOTAL	JI CUADRADA	P
LEG	8	38	46	0.91	0.82
AR	4	11	15		
PM-DM	4	9	13		
EMTC	2	2	4		
OTROS	2*	6*	8		
TOTAL	20	66	86		

LEG = lupus eritematoso generalizado, AR = artritis reumatoide, PM-DM = polimiositis-dermatomiositis, EMTC = enfermedad mixta del tejido conectivo.

OTROS: \* 1 caso de granulomatosis de Wegener, 1 caso de púrpura de Henoch-Schönlein, \* 5 casos de escleroderma generalizada, 1 caso de CREST

**TABLA 7. CARACTERISTICAS DE CASOS Y CONTROLES**

	CASOS	n = 20	CONTROLES	n = 66		
	POSITI		POSITIVOS		RM (IC 95%)	p
EDAD (AÑOS)	40.9	(16.53 **)	34	(16.55 **)		0.16 ***
SEXO (MASC)	7	(41 %)	7	(11 %)	5.84 (1.57-21.79)	0.003 *
HACINAMIENTO	6/14	(42 %)	10/47	(21 %)	2.78 (0.63-11.62)	0.164 *
COMBE	1/10	(10 %)	3/38	(8 %)	1.30 (0.02-18.43 *)	1.000 *
HF DE TB	1/13	(7 %)	3/49	(6 %)	1.28 (0.02-17.57 *)	1.000 *
VACUNA BCG	0/2	(0 %)	5/6	(83 %)	0.00 (0.00-2.75 *)	> 0.10 *
EVOLUCION	9 **	(0 - 144 **)	19.5 **	(0 - 310 **)		0.093 &
AÑO INDICE	1989	(1987-1992)	1989	(1987-1992)		NS

HF DE TB = historia familiar de tuberculosis, RM = razón de momios con intervalo de confianza del 95%, EVOLUCION = meses de evolución del padecimiento reumático antes del desarrollo de tuberculosis

\* Prueba exacta de Fisher, \*\* mediana (mínimo a máximo), \*\*\* prueba de t, & Mann-Whitney. Prueba de suma de rangos.

TABLA 8. CARACTERISTICAS DE CASOS Y CONTROLES

	CASOS	n = 20	CONTROLES	n = 66		
	POSITIVOS		POSITIVOS		RM (IC 95%)	p
PPD	4/15	(26.6 %)	1/17	(6 %)	5.82 (0.46-304.2**)	0.161
CANDIDINA	1/3	(33 %)	1/1	(100 %)		
TB X ELISA	3/12	(25 %)	1/16	(6 %)	5.0 (0.32-279.64)	0.285
PIURIA	2/20	(10 %)	7/65	(11 %)	0.92 (0.09-5.45)	1.000
DESNUTRICION	12/20	(60 %)	24/65	(37 %)	2.56 (0.82-8.11)	0.077 &
ALB SER	2-3 g/dl *	n = 20	3-4 g/dl	n = 65		0.009 **
LINFOCITOS	1000-1500 *	n = 20	1500-2000 *	n = 65		> 0.1 *
LEUCOCITOS	3000-10000	n = 20	3000-10000 *	n = 66		> 0.1 *

ALB SER = albúmina sérica, RM = razón de momios con intervalo de confianza del 95%

\* valor mediano, \*\* Ji cuadrada - tendencia lineal, & prueba exacta de Fisher

**TABLA 9. INMUNOSUPRESORES**

TIPO	MOMENTO	CASOS		CONTROLES		p
		n	%	n	%	
CUALQUIER INMUNOSUPRESOR	CUALQUIERA	16	80	60	92	0.203
	6 MESES PREVIOS	16	80	57	88	0.464
PREDNISONA	CUALQUIERA	13/18	72	55/63	89	0.126
	6 MESES PREVIOS	13/18	72	51/62	82	0.338
AZATIOPRINA	CUALQUIERA	3	15	31	47	0.017
	6 MESES PREVIOS	3	15	17	26	0.382
CICLOFOSFAMIDA ORAL	CUALQUIERA	1	5	2	3	0.553
	6 MESES PREVIOS	0	0	2	3	1.000
CICLOFOSFAMIDA IV	CUALQUIERA	1	5	5/64	9	1.000
	6 MESES PREVIOS	1	5	5/65	8	1.000
METILPREDNISOLONA	CUALQUIERA	1	5	2/65	3	0.558
	6 MESES PREVIOS	1	5	2	3	0.553
6-MERCAPTOPYRINA	CUALQUIERA	1	5	3	5	1.000
	6 MESES PREVIOS	1	5	2	3	0.553

**TABLA 10. INMUNOMODULADORES**

TIPO	MOMENTO	CASOS		CONTROLES		p
		n	%	n	%	
D-PENICILAMINA	CUALQUIERA	0	0	9	14	0.109
	6 MESES PREVIOS	0	0	7	11	1.193
CLOROQUINA	CUALQUIERA	4	20	19	29	0.569
	6 MESES PREVIOS	3	15	14	21	0.751
COLCHICINA	CUALQUIERA	0	0	3	5	1.000
	6 MESES PREVIOS	0	0	1	3	1.000

**TABLA 11. EFECTO DE PROFILAXIS CON ISONIAZIDA**

TIPO	CASOS	CONTROLES	RM	IC 95 %	p *	
	ADECUADA	1	40	31	0 - 0.195	0.0000
SI PROFILAXIS	INADECUADA	6	2			
	CUALQUIERA	7	42	0.31 *	0.09 - 0.98 *	0.038 *
NO PROFILAXIS		13	24			
TOTAL		20	66			

\* INCLUYE PROFILAXIS ADECUADA E INADECUADA

\* PRUEBA EXACTA DE FISHER DE 2 COLAS

**TABLA 12. RAZON DE MOMIOS PARA LA ASOCIACION ENTRE PROFILAXIS CON ISONIAZIDA Y DESARROLLO O NO DE TUBERCULOSIS, AJUSTADO POR INMUNOSUPRESION**

INMUNOSUPRESION	EN ALGUN MOMENTO			6 MESES PREVIOS		
	RM	IC 95%	p *	RM	IC 95%	p *
CUALQUIER PROFILAXIS	0.35	0.10 - 1.23	0.119	0.3	0.08 - 1.09	0.074
PROFILAXIS COMPLETA	0.04	0.00 - 0.29	0.000	0.03	0.00 - 0.26	0.000

\* PRUEBA DE MANTEL-HAENZEL ESTRATIFICADA POR EXPOSICION A INMUNOSUPRESION

**TABLA 13. ANALISIS DEL PATRON DE PRESCRIPCION DE LA PROFILAXIS CON ISOMIAZIDA  
EN CASOS Y CONTROLES EN EL PERIODO DE ESTUDIO**

AÑO	FFX		COMPLETA		CUALQUIER		FFX	
	CON	TB	SIN	TB	CON	TB	SIN	TB
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
1987	4	0	4	8	2	2	4	8
1988	3	1	6	7	2	2	4	9
1989	3	0	5	9	2	1	5	9
1990	2	0	1	5	1	1	1	5
1991	4	0	6	6	4	0	6	6
1992	3	0	4	5	2	1	4	5
TOTAL	19	1	26	40	13	7	24	42
p *		NS		NS		NS		NS

\* Prueba de Ji cuadrada para tablas de contingencia (agrupada en 3 bienios)

FFX = profilaxis

**TABLA 14. RELACION DE DIVERSAS VARIABLES CON LA PRESENCIA O NO DE TUBERCULOSIS**  
**ANALISIS UNIVARIADO**

	RAZON DE MOMIOS	IC 95%	p
EDAD	1.024	0.994 - 1.055	0.117
SEXO	0.220	0.065 - 0.750	0.016
IS EN CUALQUIER MOMENTO	0.300	0.079 - 1.139	0.076
IS 6 MESES PREVIOS	0.561	0.147 - 2.148	0.395
SEGUIMIENTO EN MESES ANTES DE TB	0.989	0.973 - 1.005	0.178
<b>DIAGNOSTICO REUMATICO</b>			
LEG	1.000		
AR	1.330	0.294 - 6.008	0.708
PM-DM	2.167	0.522 - 8.991	0.283
OTROS	3.482	0.860 - 14.085	0.079

IS = inmunosupresión, LEG = lupus eritematoso generalizado, AR = artritis reumatoide, PM-DM = polimiositis-dermatomiositis, OTROS = enfermedad mixta del tejido conectivo (2 casos), vasculitis (2 casos), CREST (1 caso) y escleroderma generalizada (5 casos).

**TABLA 15. CAMBIOS EN EL NIVEL PROTECTOR DE LA PROFILAXIS CON ISONIAZIDA  
AL AJUSTE POR DIVERSOS CONFUSORES POTENCIALES. ANALISIS MULTIVARIADO**

VARIABLES CONTROLADAS	CUALQUIER	PFX	PFX	COMPLETA
	RM	p	RM	p
Ninguna	0.038	0.003	0.034	0.002
Edad	0.359	0.098	0.028	0.002
Sexo	0.361	0.068	0.037	0.003
Diagnóstico reumático (DR)	0.237	0.029	0.013	0.001
IS	0.352	0.073	0.035	0.002
IS6	0.304	0.044	0.031	0.002
Evolución previa	0.305	0.031	0.036	0.002
Edad, sexo	0.391	0.143	0.024	0.002
Evolución previa, IS6	0.316	0.054	0.034	0.003
Edad, sexo, IS6	0.380	0.146	0.023	0.002
Evolución previa, sexo, IS6	0.373	0.110	0.036	0.003
Evolución previa, edad, sexo, IS6	0.371	0.142	0.026	0.002
Evolución previa, sexo, DR	0.207	0.029	0.009	0.001
Evolución previa, sexo, DR, IS6	0.179	0.026	0.008	0.001

NOTA: Para mayor claridad, no se incluyen los resultados de los modelos con inmunosupresión en cualquier momento (IS). Su comportamiento en general fue semejante a inmunosupresión en los 6 meses previos (IS6) pero sistemáticamente llevaba a valores de p más altos para el coeficiente de cualquier profilaxis.

PFX = profilaxis

TABLA 16. DISTRIBUCION DEL DIAGNOSTICO REUMATICO POR SEXO

DIAGNOSTICO	MASCULINO	FEMENINO	
LEG	3	44	
AR	5	9	
PM-DM	3	10	p = 0.039
OTROS	3	9	$\chi^2_3 = 8.367$
TOTAL	14	72	

LEG = lupus eritematoso generalizado, AR = artritis reumatoide, PM-DM = polimiositis-dermatomiositis,  
EMTC = enfermedad mixta del tejido conectivo.

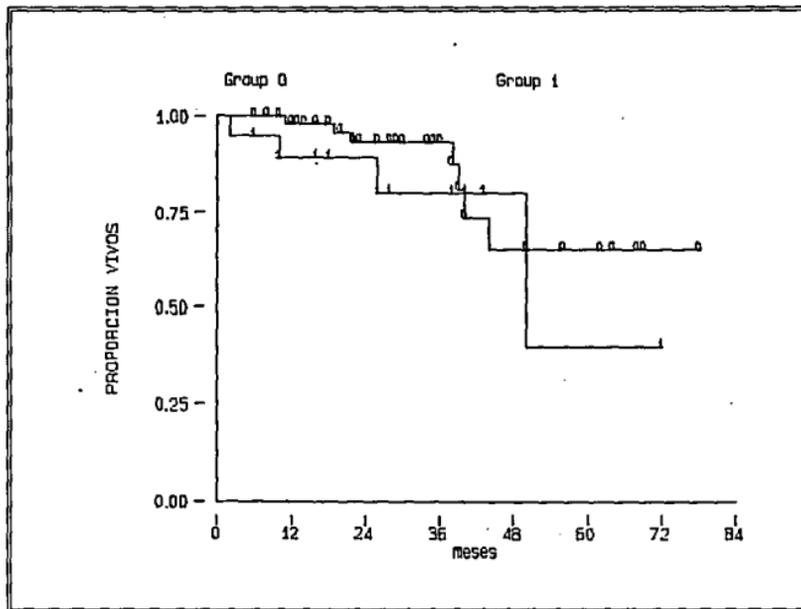
OTROS: \* 1 caso de granulomatosis de Wegener, 1 caso de púrpura de Henoch-Schönlein, \* 5 casos de  
escleroderma generalizada, 1 caso de CREST

**TABLA 17. ASOCIACION ENTRE PROFILAXIS CON ISONIAZIDA  
Y ADMINISTRACION DE INMUNOSUPRESORES**

INMUNOSUPRESION	EN ALGUN MOMENTO			6 MESES PREVIOS		
	(IS)	(IS6)		(IS6)		
	SI	NO	P *	SI	NO	P *
PROFILAXIS COMPLETA	41/75	0/11	0.001	40/73	0/12	0.000
CUALQUIER PROFILAXIS	49/77	0/9	0.000	48/73	0/12	0.000

\* PRUEBA EXACTA DE FISHER

GRAFICA. SOBREVIVENCIA DE CASOS Y CONTROLES A PARTIR DEL AÑO INDICE



Grupo 0 = controles

Grupo 1 = casos

**XI.- APENDICE.**

**I.- FICHA DE IDENTIFICACION**

- 1.- NUMERO DE PACIENTE EN LA BASE DE DATOS  
2.- INICIALES  
3.- NUMERO DE REGISTRO  
4.- EDAD EN AÑOS  
5.- SEXO  
MASCULINO = 1 FEMENINO = 2  
6.- DIAGNOSTICO POR EL QUE RECIBE INMUNOSUPRESION  
2 = LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO  
4 = ARTRITIS REUMATOIDE  
8 = POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS  
16 = ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO  
32 = GRANULOMATOSIS DE WEGENER  
64 = SINDROME DE ANTIFOSFOLOPIDO PRIMARIO  
128 = CREST  
256 = ESCLERODERMA GENERALIZADA  
512 = PURPURA DE HENOCH SCHONLEIN  
9999 = SE IGNORA  
7.- DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS  
1 = SI 2 = NO  
8.- TIPO DE TUBERCULOSIS  
0 = NO TUVO TUBERCULOSIS 1 = PULMONAR  
2 = MILIAR 3 = RENAL  
4 = LINFATICA 5 = CUTANEA  
6 = PERITONEAL 7 = ARTICULAR  
8 = HEPATICA 9 = SE IGNORA  
10 = GENITAL 11 = ESOFAGICA  
12 = INTESTINAL 13 = PANCREATICA  
14 = COLONICA  
9.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE TUBERCULOSIS  
0 = NO TUVO TUBERCULOSIS  
2 = CUADRO CLINICO  
4 = RESPUESTA A TRATAMIENTO  
8 = DATOS HISTOPATOLOGICOS COMPATIBLES  
16 = TINCION DE BAAR O RODAMINA  
32 = CULTIVO POSITIVO  
10.- AÑO DE DIAGNOSTICO DE TB O AÑO EN EL QUE SE RECOLECTO EL CONTROL:

**II.- PREDISPONENTES PARA DESARROLLO DE TB**

- 11.- MEDIO SOCIAL  
URBANO = 1 RURAL = 2 SE IGNORA = 9  
12.- HACINAMIENTO  
SI = 1 NO = 2 SE IGNORA = 9  
13.- COMBE  
POSITIVO = 1 NEGATIVO = 2 SE IGNORA = 9  
14.- HISTORIA FAMILIAR DE TUBERCULOSIS  
POSITIVA = 1 NEGATIVA = 2 SE IGNORA = 9  
15.- VACUNA BCG  
SI RECIBIO = 1 NO RECIBIO = 2 SE IGNORA = 9

- 16.- ESTADO NUTRICIO  
 PRESENCIA DE DESNUTRICION = 1 AUSENCIA DE DESNUTRICION = 2  
 SE IGNORA = 9
- 17.- GRADO DE DESNUTRICION  
 1° GRADO = 1      2° GRADO = 2      3° GRADO = 3  
 NO DESNUTRICION = 4      SE IGNORA = 9
- 18.- OTROS DIAGNOSTICOS  
 0 = NO HAY OTROS DIAGNOSTICOS QUE CONSIGNAR  
 2 = ALCOHOLISMO  
 4 = DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE  
 8 = DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA  
 16 = IRCT EN ETAPA NO SUSTITUTIVA  
 32 = HEMODIALISIS  
 64 = CIRROSIS HEPATICA ALCOHOLONUTRICIONAL  
 128 = IRCT + HEMODIALISIS  
 256 = DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE  
 512 = CIRROSIS BILIAR PRIMARIA  
 1024 = HEPATITIS CRONICA ACTIVA  
 2048 = ANEMIA DE ENFERMEDAD CRONICA  
 4096 = LINFOMA INMUNOBLASTICO

### III.- PROFILAXIS

- 19.- PROFILAXIS CON ISONIAZIDA DUARANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL INNSZ:  
 1 = SI Y ADECUADA      2 = SI E INADECUADA  
 3 = NO RECIBIO PROFILAXIS      9 = SE IGNORA
- 20.- MOTIVO DE PROFILAXIS INADECUADA O AUSENTE:  
 0 = NO RECIBIO PROFILAXIS  
 1 = HEPATOTOXICIDAD  
 2 = OTRO TIPO DE INTOLERANCIA O TOXICIDAD  
 4 = RECIBIO PROFILAXIS MENOS DE 6 MESES TOMANDO MAS DE 15 MG DE FDN AL DIA  
 5 =PROFILAXIS ADECUADA  
 9 = SE IGNORA

### IV.- LABORATORIO

- 21.- PPD  
 POSITIVO = 1      NEGATIVO = 2      SE IGNORA = 9
- 22.- CANDIDINA  
 POSITIVO = 1      NEGATIVO = 2      SE IGNORA = 9
- 23.- ANTICUERPOS CONTRA TB POR ELISA  
 POSITIVO = 1      NEGATIVO = 2      SE IGNORA = 9
- 24.- PIURIA ASINTOMATICA  
 POSITIVO = 1      NEGATIVO = 2      SE IGNORA = 9
- 25.- ALBUMINA SERICA  
 1 = MENOS DE 1 G/DL      2 = DE 1.1 - 2.0 G/DL  
 3 = DE 2.1 - 3.0 G/DL      4 = DE 3.1 - 4.0 G/DL  
 5 = MAS DE 4.1 G/DL      9 = SE IGNORA
- 26.- LINFOCITOS  
 1 = MENOS DE 500 X MM3      2 = DE 501 A 1000 X MM3  
 3 = DE 1001 A 1500 X MM3      4 = DE 1501 A 2000 X MM3  
 5 = DE 2001 A 2500 X MM3      6 = DE 2501 A 3000 X MM3



- 128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 8192 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 16384 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 32768 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 65536 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 131072 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 262144 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 99999999 = SE IGNORA
- 35.- DOSIS DE CLOROQUINA DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL
- 0 = no recibio CLQ  
 2 = 0 - 150 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 151 - 300 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 301 - 450 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = 451 - 600 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = MAS DE 601 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 64 = 0 - 150 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 128 = 151 - 300 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 301 - 450 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 451 - 600 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 1024 = 601 O MAS MG/DIA DE 3 - 6 MESES  
 2048 = 0 - 150 MG/DIA MAS DE 6 MESES  
 4096 = 151 - 300 MG/DIA MAS DE 6 MESES  
 8192 = 301 - 450 MG/DIA MAS DE 6 MESES  
 16384 = 451 - 600 MG/DIA MAS DE 6 MESES  
 32768 = MAS DE 601 MG/DIA MAS DE 6 MESES  
 99999999 = SE IGNORA
- 36.- DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA ORAL DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL
 PACIENTE EN EL INNSZ:
- 0 = NO RECIBIO CFM  
 2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 8192 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 16384 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 32768 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 65536 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 131072 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES  
 262144 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES

- 99999999 = SE IGNORA
- 37.- DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL INNSZ:
- 0 = NO RECIBIO
  - 2 = 500 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 4 = 501 - 700 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 8 = 701 - 1000 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 16 = MAS DE 1001 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 32 = 500 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
  - 64 = 501 - 700 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
  - 128 = 701 - 1000 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
  - 256 = MAS DE 1000 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
  - 512 = 500 MG/M2SC MENSUAL DE MAS DE 6 MESES
  - 1024 = 501 - 700 MG/M2SC MENSUAL MAS DE 6 MESES
  - 2048 = 701 - 1000 MG/M2SC MENSUAL MAS DE 6 MESES
  - 4096 = MAS DE 1000 MG/M2SC MENSUAL MAS DE 6 MESES
- 999999 = SE IGNORA
- 38.- DOSIS DE METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL INNSZ:
- 0 = SE IGNORA
  - 2 = 250 MG/DIA UNA DOSIS
  - 4 = 500 MG/DIA UNA DOSIS
  - 8 = 1000 MG/DIA UNA DOSIS
  - 16 = 250 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ
  - 32 = 500 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ
  - 64 = 1000 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ
  - 128 = 250 MG/DIA DOS A TRES DOSIS 2 O MAS OCASIONES
  - 256 = 500 MG/DIA DOS A TRES DOSIS 2 O MAS OCASIONES
  - 512 = 1000 MG/DIA DOS A TRES DOSIS 2 O MAS OCASIONES
- 99999 = SE IGNORA
- 39.- DOSIS DE METOTREXATE ORAL DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL INNSZ:
- 0 = NO RECIBIO MTX
  - 2 = HASTA 5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES
  - 4 = DE 5.1 A 7.5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES
  - 8 = DE 7.6 A 10 MG/SEM MENOS DE 3 MESES
  - 16 = DE 10.1 A 12.5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES
  - 32 = DE 12.6 A 15.0 MG/SEM MENOS DE 3 MESES
  - 64 = MAS DE 15.1 MG/SEM MENOS DE 3 MESES
  - 128 = HASTA 5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES
  - 256 = DE 5.1 A 7.5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES
  - 512 = DE 7.6 A 10 MG/SEM DE 3 A 6 MESES
  - 1024 = DE 10.1 A 12.5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES
  - 2048 = DE 12.6 A 15.0 MG/SEM DE 3 A 6 MESES
  - 4096 = MAS DE 15.1 MG/SEM DE 3 A 6 MESES
  - 8192 = HASTA 5 MG/SEM MAS DE 6 MESES
  - 16384 = DE 5.1 A 7.5 MG/SEM MAS DE 6 MESES
  - 32768 = DE 7.6 A 10 MG/SEM MAS DE 6 MESES
  - 65536 = DE 10.1 A 12.5 MG/SEM MAS DE 6 MESES
  - 131072 = DE 12.6 A 15.0 MG/SEM MAS DE 6 MESES
  - 262144 = MAS DE 15.1 MG/SEM MAS DE 6 MESES
- 99999999 = SE IGNORA

40.- DOSIS DE D-PENICILAMINA ORAL DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL INNSZ:

0 = NO RECIBIO D-PENICILAMINA  
2 = 150 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
4 = 151 - 300 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
8 = 301 - 600 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
16 = 601 - 900 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
32 = 901 - 1,200 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
64 = MAS DE 1,201 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
128 = 150 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
256 = 151 - 300 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
512 = 301 - 600 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
1024 = 601 - 900 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
2048 = 901 - 1,200 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
4096 = MAS DE 1,201 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
8192 = 150 mg/DIA MAS DE 6 MESES  
16384 = 151 - 300 mg/DIA MAS DE 6 MESES  
32768 = 301 - 600 mg/DIA MAS DE 6 MESES  
65536 = 601 - 900 mg/DIA MAS DE 6 MESES  
131072 = 901 - 1,200 mg/DIA MAS DE 6 MESES  
262144 = MAS DE 1,201 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
99999999 = SE IGNORA

41.- DOSIS DE COLCHICINA DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL INNSZ:

0 = NO RECIBIO COLCHICINA  
2 = 1 mg/DIA MAS DE 6 MESES  
9 = SE IGNORA

42.- DOSIS DE 6-MERCAPTOPURINA DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN EL INNSZ:

0 = NO RECIBIO 6-MP  
2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
8192 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES DE 6-MP  
16384 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES DE 6-MP  
32768 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES DE 6-MP  
65536 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES DE 6-MP  
131072 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES DE 6-MP  
262144 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MAS DE 6 MESES DE 6-MP  
99999999 = SE IGNORA

43.- DOSIS MAXIMA ADMINISTRADA DE PREDNISONA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = NO RECIBIO PDN

2 = MENOS DE 15 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 15.1 - 30.0 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 30.1 - 60.0 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = MAS DE 60.1 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = MENOS DE 15 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 64 = 15.1 - 30.0 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 128 = 30.1 - 60.0 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = MAS DE 60.1 MG/DIA DE 3 A 6 MESES

999999 = SE IGNORA

44.- DOSIS MAXIMA DE AZATIOPRINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TB O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = NO RECIBIO AZA  
 2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES

999999 = SE IGNORA

45.- DOSIS MAXIMA DE CLOROQUINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = no recibio CLQ  
 2 = 0 - 150 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 151 - 300 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 301 - 450 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = 451 - 600 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = MAS DE 601 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 64 = 0 - 150 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 128 = 151 - 300 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 301 - 450 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 451 - 600 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 1024 = 601 O MAS MG/DIA DE 3 - 6 MESES

999999 = SE IGNORA

46.- DOSIS MAXIMA DE CICLOFOSFAMIDA ORAL EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = NO RECIBIO CFM  
 2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES

- 2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 999999 = SE IGNORA
- 47.- DOSIS MAXIMA DE CICLOFOSFAMIDA IV EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TB O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = NO RECIBIO  
 2 = 500 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES  
 4 = 501 - 700 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES  
 8 = 701 - 1000 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES  
 16 = MAS DE 1001 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES  
 32 = 500 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES  
 64 = 501 - 700 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES  
 128 = 701 - 1000 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES  
 256 = MAS DE 1000 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES  
 999999 = SE IGNORA
- 48.- DOSIS MAXIMA DE METILPREDNISOLONA IV 6 MESES ANTES DEL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O DE LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = SE IGNORA  
 2 = 250 MG/DIA UNA DOSIS  
 4 = 500 MG/DIA UNA DOSIS  
 8 = 1000 MG/DIA UNA DOSIS  
 16 = 250 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ  
 32 = 500 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ  
 64 = 1000 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ  
 999999 = SE IGNORA
- 49.- DOSIS MAXIMA DE METOTREXATE ORAL EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = NO RECIBIO MTX  
 2 = HASTA 5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
 4 = DE 5.1 A 7.5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
 8 = DE 7.6 A 10 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
 16 = DE 10.1 A 12.5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
 32 = DE 12.6 A 15.0 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
 64 = MAS DE 15.1 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
 128 = HASTA 5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
 256 = DE 5.1 A 7.5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
 512 = DE 7.6 A 10 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
 1024 = DE 10.1 A 12.5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
 2048 = DE 12.6 A 15.0 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
 999999 = SE IGNORA
- 50.- DOSIS MAXIMA DE D-PENICILAMINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = NO RECIBIO D-PENICILAMINA  
 2 = 150 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 151 - 300 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 301 - 600 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = 601 - 900 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = 901 - 1,200 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
 64 = MAS DE 1,201 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
 128 = 150 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 151 - 300 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 301 - 600 mg/DIA DE 3 A 6 MESES

- 1024 = 601 - 900 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
 2048 = 901 - 1,200 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
 4096 = MAS DE 1,201 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
 999999 = SE IGNORA
- 51.- DOSIS MAXIMA DE COLCHICINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = NO RECIBIO COLCHICINA  
 2 = 1 MG/DIA MAS DE 6 MESES  
 999999 = SE IGNORA
- 52.- DOSIS MAXIMA DE 6-MERCAPTOPURINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = NO RECIBIO 6-MP  
 2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
 4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
 8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
 16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
 32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
 64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
 128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
 256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
 512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
 1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
 2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
 4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
 999999 = SE IGNORA
- 53.- DOSIS TOTAL DE PREDNISONA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = NO RECIBIO PDN  
 2 = MENOS DE 15 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 15.1 - 30.0 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 30.1 - 60.0 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = MAS DE 60.1 MG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = MENOS DE 15 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 64 = 15.1 - 30.0 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 128 = 30.1 - 60.0 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = MAS DE 60.1 MG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 999999 = SE IGNORA
- 54.- DOSIS TOTAL DE AZATIOPRINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TB O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:  
 0 = NO RECIBIO AZA  
 2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES  
 128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES  
 4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES

- 999999 = SE IGNORA
- 55.- DOSIS TOTAL DE CLOROQUINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:
- 0 = no recibio CLQ
  - 2 = 0 - 150 MG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 4 = 151 - 300 MG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 8 = 301 - 450 MG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 16 = 451 - 600 MG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 32 = MAS DE 601 MG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 64 = 0 - 150 MG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 128 = 151 - 300 MG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 256 = 301 - 450 MG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 512 = 451 - 600 MG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 1024 = 601 O MAS MG/DIA DE 3 - 6 MESES
- 999999 = SE IGNORA
- 56.- DOSIS TOTAL DE CICLOFOSFAMIDA ORAL EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:
- 0 = NO RECIBIO CFM
  - 2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES
  - 128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES
  - 4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES
- 999999 = SE IGNORA
- 57.- DOSIS TOTAL DE CICLOFOSFAMIDA IV EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TB O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:
- 0 = NO RECIBIO
  - 2 = 500 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 4 = 501 - 700 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 8 = 701 - 1000 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 16 = MAS DE 1001 MG/M2SC MENSUAL MENOS DE 3 MESES
  - 32 = 500 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
  - 64 = 501 - 700 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
  - 128 = 701 - 1000 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
  - 256 = MAS DE 1000 MG/M2SC MENSUAL DE 3 A 6 MESES
- 999999 = SE IGNORA
- 58.- DOSIS TOTAL DE METILPREDNISOLONA IV 6 MESES ANTES DEL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O DE LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:
- 0 = SE IGNORA
  - 2 = 250 MG/DIA UNA DOSIS
  - 4 = 500 MG/DIA UNA DOSIS
  - 8 = 1000 MG/DIA UNA DOSIS
  - 16 = 250 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ
  - 32 = 500 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ
  - 64 = 1000 MG/DIA DOS A TRES DOSIS UNA VEZ

999999 = SE IGNORA

59.- DOSIS TOTAL DE METOTREXATE ORAL EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = NO RECIBIO MTX  
2 = HASTA 5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
4 = DE 5.1 A 7.5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
8 = DE 7.6 A 10 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
16 = DE 10.1 A 12.5 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
32 = DE 12.6 A 15.0 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
64 = MAS DE 15.1 MG/SEM MENOS DE 3 MESES  
128 = HASTA 5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
256 = DE 5.1 A 7.5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
512 = DE 7.6 A 10 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
1024 = DE 10.1 A 12.5 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
2048 = DE 12.6 A 15.0 MG/SEM DE 3 A 6 MESES  
999999 = SE IGNORA

60.- DOSIS TOTAL DE D-PENICILAMINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = NO RECIBIO D-PENICILAMINA  
2 = 150 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
4 = 151 - 300 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
8 = 301 - 600 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
16 = 601 - 900 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
32 = 901 - 1,200 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
64 = MAS DE 1,201 mg/DIA MENOS DE 3 MESES  
128 = 150 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
256 = 151 - 300 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
512 = 301 - 600 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
1024 = 601 - 900 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
2048 = 901 - 1,200 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
4096 = MAS DE 1,201 mg/DIA DE 3 A 6 MESES  
999999 = SE IGNORA

61.- DOSIS TOTAL DE COLCHICINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = NO RECIBIO COLCHICINA  
2 = 1 MG/DIA MAS DE 6 MESES  
999999 = SE IGNORA

62.- DOSIS TOTAL DE 6-MERCAPTOPYRIMIDINA EN LOS 6 MESES PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS O A LA FECHA DE CAPTURA DEL CONTROL:

0 = NO RECIBIO 6-MP  
2 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
4 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
8 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
16 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
32 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
64 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA MENOS DE 3 MESES DE 6-MP  
128 = MENOS O HASTA 1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
256 = 1.1 - 1.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
512 = 1.51 - 2.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
1024 = 2.01 - 2.50 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
2048 = 2.51 - 3.0 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP  
4096 = MAS DE 3.1 MG/KG/DIA DE 3 A 6 MESES DE 6-MP