



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

Características clínicas de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado e infección por el
Complejo *Mycobacterium tuberculosis*

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. LUIS GERARDO CHAIRES GARZA

TUTOR DE TESIS:

DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

MÉXICO, D.F.

12 NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Pedro Torres González

Tutor de Tesis

Laboratorio de Microbiología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Alfonso Guillas Herrero

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Agradecimientos

A mis padres por su apoyo incondicional a lo largo de este arduo camino de la medicina.

Al Dr. Pedro Torres González, tutor de tesis, por su confianza e incomparable ayuda constructiva.

Índice

I	Marco teórico	
1.	Introducción	6
2.	Antecedentes históricos	7
3.	Epidemiología de la Tuberculosis	8
4.	Microbiología del <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10
5.	Patogénesis e inmunidad	11
6.	Factores de riesgo en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado para desarrollar Tuberculosis	14
7.	Manifestaciones clínicas de Tuberculosis en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado	15
8.	Diagnóstico de Tuberculosis en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado	18
9.	Tratamiento de la Tuberculosis en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado	19
10.	Profilaxis de Tuberculosis latente en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado	21
II.	Planteamiento del problema	21
III	Justificación	22
IV	Objetivos primario	23
V	Objetivo secundario	23
VI	Método	23
	1. Diseño del estudio	23
	2. Estrategia de búsqueda de casos	23
	3. Criterios de inclusión	24
	4. Criterios de exclusión	24
	5. Metodología	25
	6. Variables y definiciones operacionales	26
	7. Análisis estadístico	29
VII	Resultados	29
VIII	Discusión	32

IX	Conclusiones	36
X	Tablas y figuras	37
	Figura 1. Incidencia estimada de TB a nivel mundial para el 2012	
	Figura 2. Países en los que se agrupa el 89% de los casos con TB	
	Tabla.1 Resumen de las anormalidades inmunológicas en pacientes con LEG	
	Tabla 2. Criterios diagnósticos de LEG según el Colegio Americano de Reumatología revisado en 1997	
	Cuadro 1. Características demográficas de la población	
	Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes al momento de diagnóstico de LEG	
	Cuadro 3. Características clínicas de las pacientes con LEG y TB	
	Cuadro 4. Signos clínicos de infección por <i>M. tuberculosis</i>	
	Cuadro 5. Síntomas por sistemas de infección por TB	
	Cuadro 6. Estudios paraclínicos de laboratorio y gabinete al momento del diagnóstico de TB	
	Cuadro 7. Datos microbiológicos y de tratamiento de la infección por el CMTB	
	Cuadro 8. Comparación de variables clínicas relevantes entre TB diseminada y localizada	
	Cuadro 9. Comparación de variables clínicas relevantes entre pacientes vivos y muertos	
	Bibliografía	49

Características clínicas de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado e infección por el Complejo *Mycobacterium tuberculosis*

I. MARCO TEÓRICO

1° Introducción

La tuberculosis continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en países en vías de desarrollo, los cuales son considerados áreas endémicas según la Organización Mundial de la Salud. De hace tiempo se conoce que las enfermedades que condicionan inmunosupresión, en particular de la inmunidad celular, favorecen la infección por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

México es un país en vías de desarrollo, en el que se presentan dieciocho mil casos nuevos de tuberculosis y dos mil defunciones por año (Dirección General de Epidemiología 2010).

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, de curso crónico y etiología multifactorial. Afecta la inmunidad celular y se asocia con un riesgo incrementado de infecciones oportunistas, la tuberculosis dentro de las principales.

Este fenómeno es considerado multifactorial y aun es objeto de controversia en la literatura. La fisiopatogenia de la enfermedad involucra alteraciones en la inmunidad celular y por otro lado, el tratamiento de este padecimiento requiere del empleo de fármacos que modifican la respuesta inmune del hospedero.

Ambas enfermedades comparten gran parte de las manifestaciones clínicas, lo anterior dificulta, en muchas ocasiones, el diagnóstico oportuno y retrasa el tratamiento. La descripción clínica de los casos de tuberculosis en pacientes con lupus eritematoso generalizado, es relevante para conocer el comportamiento clínico de la infección y favorecer un diagnóstico más oportuno.

2° Antecedentes históricos

Desde los tiempos de Hipócrates existen descripciones médicas del lupus eritematoso generalizado (LEG) y tuberculosis (TB), ambas conocidas como “las grandes simuladoras”.

La primera descripción de LEG la realizó Biett en 1833 sin embargo, fue su estudiante Cazenave quien nombró a esta enfermedad como lupus eritematoso y publicó la descripción clásica del lupus eritematoso discoide. Cuatro décadas más tarde, Kaposi describió la forma generalizada, que presenta mayor mortalidad.[1]

El LEG es la típica enfermedad autoinmune sistémica de etiología multifactorial, que afecta por lo general a jóvenes en edad fértil y genera la muerte del 50% de ellos.[2] Se estima que del 30% al 50% de la morbilidad y mortalidad en pacientes con LEG se debe a infecciones, y es considerada la segunda causa de muerte en este grupo de pacientes.[3] El LEG tiene como común denominador la producción de auto-anticuerpos, capaces de generar enfermedad multi-orgánica.[4]

En diversos estudios se ha señalado que la duración y actividad del LEG, la presencia de leucopenia y el uso de esteroides u otros fármacos inmunosupresores predisponen a estos a presentar cualquier tipo de infección.[5]

Según reportes epidemiológicos a nivel global, el 33% de la población se encuentra infectado con *M. tuberculosis* en forma latente, pero menos del 10% tiene infección activa, el pulmón es el sitio con mayor afección[6-8]. El riesgo de TB activa a 18 meses del contagio es del 5% y la probabilidad que se reactive a lo largo de toda la vida es de otro 5%.[6]

Hasta el momento se desconoce la incidencia real entre la asociación TB – LEG debido a que múltiples factores influyen en la misma, la región geográfica es considerado uno de los más importantes. Existen diversas publicaciones a nivel mundial que reportan una frecuencia menor del 10% para esta asociación de TB y LEG (rango de 0.66 a 9.6%). Se estima que los pacientes con LEG tienen un

riesgo de 6 a 60 mayor de presentar infección por *M. tuberculosis*, al compararlos con población sana.[9]

Yun y cols. reportaron una prevalencia de TB de 5% en pacientes con LEG que radican en países desarrollados. En América Latina, específicamente en Perú, se informó una prevalencia de TB - LEG entre 4% a 5%.[10, 11] En México una serie publicada en 1999 observó una prevalencia del 2.5% de TB en pacientes con enfermedades reumatológicas.[12] Estadísticas más recientes publicadas en Inglaterra en 2013, mencionan que posterior al ingreso hospitalario a causa de LEG, el riesgo relativo de presentar infección por *M. tuberculosis* fue de 9.4, lamentablemente no concluye el motivo de la asociación además de que tampoco se ajustan factores confusores.[7]

3° Epidemiología de la Tuberculosis.

La TB es una enfermedad re-emergente causada por microorganismos del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) que genera gran impacto en la morbilidad y mortalidad en países en desarrollo, y con ello un grave problema de salud pública desde hace más de 20 años.[13]

Según el último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la TB a nivel global publicado en 2013, informó que cada año millones de personas son afectadas colocándola en la segunda causa de muerte de causa infecciosa, solo seguida por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para el 2012 se estimó una incidencia de 8.6 millones de casos nuevos de TB, un aproximado de 122 casos por 100 000 habitantes y 1.3 millones de muertes a nivel mundial, el continente americano aporta el 10% del total de los nuevos casos.[6, 13][Figura 1]

Actualmente la OMS persigue un nuevo objetivo, que consiste en lograr una reducción del 50% en la prevalencia y mortalidad causada por TB para el 2015, las cifras a comparar serán a las publicadas en 1990.

Es difícil obtener la incidencia real por dos razones, la primera debido a las grandes cohortes que se deben estudiar y la segunda por los elevados costos que implicaría, esta es la razón por lo que los números anteriores son estimaciones. La OMS publica estas cifras a partir de reportes estadísticos tomando en cuenta a los 96 países en donde se concentra la mayor cantidad de casos de TB (89% de los casos), entre los cuales se incluye México.[13][Figura 2]

Los últimos registros publicados en nuestro país datan del 2010, hacen mención a más de 18 mil casos nuevos y alrededor de 2 mil defunciones para el año de publicación.[15] Se calculó una incidencia anual de 14.2 por 100 mil habitantes y una tasa de mortalidad de 2 por 100 mil habitantes (2011), estas estadísticas difieren a las reportadas por la OMS en México, este último estima una incidencia de 23 casos nuevos por cada 100 mil habitantes.[13, 16] Los estados mexicanos con mayor incidencia de TB son Veracruz, Baja California y Chiapas.[18]

Desde el siglo pasado hay reportes de la disminución en la incidencia de la infección en México, aunque el infra diagnóstico puede ser la causa. Actualmente se cree que existen 50 casos por 100 000 habitantes, sin embargo, datos obtenidos de diversos estudios en población abierta en México indican prevalencia de 30% a 40%. La mayoría de los casos, corresponden a TB latente. [6, 17]

En nuestro país la aparición de la TB está en directa relación con el hacinamiento, pobreza y estados de inmunosupresión, entre los más frecuentes se encuentran el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diabetes, desnutrición y adicciones especialmente el alcoholismo, todos inciden de forma negativa en la inmunidad mediada por células.[6, 18]

Actualmente la OMS define la presencia de TB en aquel ser vivo que se logre el aislamiento de *M. tuberculosis* en cualquier espécimen clínico ya sea mediante

baciloscopia, recordando que establece el diagnóstico en el 73% de los casos diagnosticados, cultivo o métodos moleculares.[13,18]

4° Microbiología de *M. tuberculosis*

Los microorganismos que causan TB están agrupados en el CMTB, que pertenecen al orden *Actinomycetales*, familia *Mycobacteriaceae* y género *Mycobacterium*, este último compuesto por 7 especies que son: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii* y *M. microtii*, todas con la capacidad de generar enfermedad en humanos.[19] El conjunto de estas especies tienen gran similitud genética ya que solo tienen una variabilidad de nucleósidos del 0.03% además de no tener huellas de intercambio genético, sin embargo si presentan un patrón fenotípico distinto.[20] Se sabe que cada especie tiene un hospedero distinto, aunque en la actualidad esta afirmación ha perdido sustento debido a lo ya mencionado en líneas previas.

El CMTB comprende bacterias en forma de bacilos aerobios gram-positivos débiles, intracelulares, ácido alcohol resistentes, inmóviles, no esporulados y con un tamaño que oscila de 0.2 por 1 a 10 μm , su temperatura óptima de crecimiento es de 37°C, su pared celular es rica en lípidos de alto peso molecular y con un tiempo de replicación aproximado de 20 horas, su crecimiento varía desde tres a ocho semanas en un cultivo sólido.[19, 20]

M. tuberculosis es la principal especie del CMTB que produce enfermedad en humanos, su único reservorio natural. *M. bovis* es la segunda especie en orden de importancia, que ocasiona enfermedad en los humanos y presenta un espectro más amplio de hospederos. En el humano la infección por este se atribuye principalmente al consumo de productos lácteos, sin embargo, la transmisión de ganado a humano es frecuente y la transmisión humano a humano, se ha informado sólo esporádicamente.[13, 19, 21, 22]

5° Patogénesis y respuesta inmune

La patogénesis del LEG continúa sin comprenderse por completo, sin embargo, intervienen factores genéticos, epigenéticos, ambientales (incluyendo microorganismos infecciosos), hormonales e inmunoreguladores, que propician una respuesta inmune aberrante. [23] El LEG propicia aberraciones en el sistema inmune que involucra los linfocitos B y T, la principal anormalidad es la activación de células B policlonales que traduce en un incremento en número de células productoras de anticuerpos con generación de estos, además de hipergammaglobulinemia y formación de complejos inmunes. Estas alteraciones tienen como consecuencia una regulación inmune deficiente caracterizada por pérdida de la tolerancia a antígenos nucleares, aumento de la función de las células T, deficiencia en la supresión de las células B, pérdida de la homeóstasis de citocinas y de la función fagocitaria, hiperactividad de las células B y finalmente la producción patógena de auto-anticuerpos.[24]

Se sabe que pacientes con LEG tienen una sobreexpresión de genes de interferón (IFN) tipo 1, llamada firma del IFN, considerada una de las partes esenciales de la fisiopatología del LEG. De forma simplificada se explica que la presencia de antígenos generan una activación de las células dendríticas plasmacitoides, mismos que responden con la producción de INFN α que da por resultado la generación de receptores tipo toll tipo 7 (RTT) por los linfocitos tipo B, que se encargan de promover la apoptosis y por ende aparición de auto antígenos de ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleico (ADN) y posteriormente auto anticuerpos[23, 24][Tabla 1].

Las alteraciones inmunológicas descritas en conjunto con el tratamiento inmunosupresor en LEG predisponen al desarrollo de infecciones en general. Sin embargo, las infecciones oportunistas, como la TB, impactan de manera más importante en los pacientes con enfermedades reumatológicas por la elevada morbimortalidad que generan.[12, 25, 26, 27, 28]

La mayoría de los casos de TB siguen una secuencia de eventos descritos por Wallgren, quien dividió tanto la progresión como la resolución de la enfermedad en cuatro etapas.[29]

La primera de ellas se da posterior a la exposición a *M. tuberculosis* que ocurre habitualmente por inhalación del microorganismo, expelidos por enfermos con TB activa pulmonar, que al ser inhalados se transporta al espacio alveolar de su nuevo hospedero. Una vez en tracto respiratorio las micobacterias son opsonizadas a través de moléculas del complemento (C3b), inmunoglobulinas (IgG), proteína de unión a manosas (MBP) y el factor surfactante A (SPA), que están implicadas en facilitar el ingreso de la micobacteria al macrófago de manera eficiente.[30]

Durante la primera etapa las células T activadas producen citocinas, como IFN- γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Estas moléculas son esenciales para la activación de los macrófagos ya que producen óxido nítrico (ON) y contribuyen al control de la infección. Una vez organizada la respuesta inmune celular las bacterias disminuyen y generan granulomas caseificados, estos últimos consisten en la licuefacción de un tubérculo maduro, con la formación de una cavidad en la que los bacilos se multiplican en un espacio confinado.[29]

La replicación ocurre inicialmente en vías aéreas terminales, específicamente las células fagocíticas (bronquiolos pequeños, alveolos - lesión primaria o tubérculo), finalmente los macrófagos los distribuyen a otras áreas pulmonares y a los ganglios linfáticos regionales, naciendo así el complejo primario o de Ghon, es en este punto donde ocurre la conversión de reactividad a la tuberculina. Lo sucesos anteriores ocurren de la tercera a octava semana posterior a la exposición.[30]

Varios componentes de la pared celular de las micobacterias tienen actividad inmunomoduladora, entre ellos un glicolípido fenólico, manósidos de fosfatidilinositol, la lipo-arabinomanana y lipoproteínas. Estas moléculas son reconocidas por los RRT y otros receptores innatos en macrófagos además de células dendríticas, que activan la respuesta inmune protectora y la patogénica.[6, 29]

La segunda etapa ocupa hasta el tercer mes pos-exposición, en este momento la micobacteria tiene circulación hematológica con la capacidad de generar enfermedad aguda con alto potencial de letalidad (tuberculosis diseminada).

La tercera etapa se caracteriza por la presencia de dolor torácico tipo pleurítico (pleuritis), prevalece del tercer al séptimo meses sin embargo se puede extender hasta el segundo año, y finalmente la cuarta etapa es la resolución del complejo primario, que traduce control de la enfermedad, puede durar más de tres años. Si no ocurre lo anterior la diseminación que ocurrió en la etapa dos, ya sea vía ganglionar, hematológica o contigüidad, cobra relevancia y las manifestaciones extra pulmonares comenzaran a presentarse.[29]

Hasta ahora solo he descrito la secuencia de sucesos LEG – TB, sin embargo la relación inversa (TB-LEG) pudiera ser factible. En esta última secuencia en donde cobra relevancia la influencia de los microorganismos sobre la respuesta inmune, predominantemente humoral, ya que las micobacterias desencadenan a través de las proteínas de choque de calor la producción de autoinmunidad.[3] Se infiere la posibilidad de que *M. tuberculosis* es un probable agente inmunomodulador que puede provocar LEG, especialmente en áreas endémicas aunque lo más descrito es la relación de una infección viral con la capacidad de general LEG.[9, 31]

Dicho lo anterior, parece ser que el antecedente de TB en pacientes con LEG despierta controversia, naciendo así las siguientes hipótesis. La primera de ellas la cataloga como coincidencia, sin embargo su elevada concordancia pone en duda esta opción, y la segunda es el uso de drogas anti – tuberculosis (isoniacida y rifampicina) como causantes de LEG que puede ser hasta un año posterior al inicio del tratamiento, lo clásicamente reportado es que el lupus inducido por drogas no genera afección renal, por lo que finalmente la secuencia de eventos LEG-TB es más congruente, se ha descrito que el 20% de los pacientes que reciben isoniacida desarrollan anticuerpos antinucleares.[3, 9, 31]

6° Factores de riesgo en pacientes con LEG para desarrollar TB

En población abierta se describió diversos factores que influyen en la reactivación, desarrollo y pronóstico de la TB. En el caso de la asociación TB y LEG algunos otros factores cobran relevancia.[18, 32]

Otro factor importante es el área geográfica a estudiar ya que impacta en la incidencia y prevalencia de la TB. Por citar un ejemplo, según la OMS la India tiene una incidencia de 200 casos por 100 mil habitantes sin comorbilidades y que aumenta a >2 500 casos por 100 mil habitantes en el caso de padecer LEG.[10, 31]

Tam y cols. identificaron que el uso de cortico esteroides y otros inmunosupresores (incluye bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida), la presencia de síndrome orgánico cerebral, vasculitis y nefritis son factores de riesgo para presentar TB. Determinaron que uso de 1 gramo de prednisona elevó 23% el riesgo de tener la infección por *M. tuberculosis* especialmente los primeros dos años de uso (dosis promedio 11 mg/día), y que el antecedente de nefritis lúpica aumentaba 2.2 veces más el riesgo de presentar TB. En una cohorte Latinoamericana (Perú) describen como único factor de riesgo el uso de esteroides sistémicos.[11, 33]

Zhang y cols. mencionan que el antecedente de una enfermedad reumatológica activa además del uso de inmunosupresores conferían un mayor riesgo para el desarrollo de TB, otras series involucran a la actividad articular como factor de riesgo.[27, 34]

Una serie española reitera lo ya conocido en lo referente a la asociación entre uso de inmunosupresión y TB, sin embargo los resultados en su serie de caso - control no cobra relevancia. Hacen la descripción que las manifestaciones musculares, la presencia de eritema nodoso en conjunto con paniculitis mostraron significancia estadística en la relación LEG – TB sin poder concluir si existe o no una relación .[35]

Finalmente en México, una serie de pacientes publicada por Hernández y cols publicado en 1999 que involucró a pacientes mexicanos, identificó que la presencia de actividad de la enfermedad reumatológica al menos un año previo al diagnóstico de TB y la administración de inmunosupresores en los últimos 6 meses fueron factores de riesgo para desarrollar TB.[12]

7° Manifestaciones clínicas de TB en pacientes con LEG

Las manifestaciones clínicas clásicas de la TB pulmonar incluyen: tos crónica productiva, fatiga, anorexia, hiporexia, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna y hemoptisis. En el caso de diseminación a formas extra pulmonares, que depende de las características y estado inmunológico del hospedero, las manifestaciones dependerán del sitio afectado.[6]

Existen dos principales formas de tuberculosis: primaria y reactivación.[13]

- Tuberculosis primaria: es la primera infección que sufre el hospedero, en general su cuadro clínico es leve y frecuentemente asintomático. Afecta de forma predominante el aparato respiratorio inferior.[6, 36]

El tubérculo o bien granuloma puede sufrir fibrosis y calcificación aunque algunas bacterias no proliferativas pueden persistir. De manera alternativa, una lesión caseosa (en licuefacción) puede abrirse y descargar su contenido, creando una cavidad que facilita la dispersión y lo hace a través de las vías linfáticas y hematológica a diversos tejidos, citando como ejemplo a hígado, bazo, riñones, hueso o meninges por lo que los signos y síntomas dependen del órgano o tejido afectado.

- Reactivación de la tuberculosis: es ocasionada por la reactivación de la misma bacteria que permaneció latente en una infección primaria, en su mayoría es de origen pulmonar.[6]

Diferentes cohortes de pacientes con LEG y TB reportan que el tiempo desde el diagnóstico de LEG a la aparición de TB puede ser desde 2 meses hasta 20 años, con promedio de 4.5 años y el intervalo entre el comienzo de la infección hasta su detección fluctúa desde 1 mes hasta el año.[9]

Lo más descrito es que la TB ocurra de forma temprana durante la evolución del LEG y que esta sea debida a una re-infección y/o re-activación, esta última en el caso de tener infección latente. Cohortes de diferentes países indican que la afección extra-pulmonar es más prevalente y agresiva al compararlo con el resto de pacientes que no tienen LEG, incluso se ha observado que el riesgo de TB diseminada es cercano al 50% en esta asociación.[27]

Feng y Tan publicaron en 1982 una serie de 16 pacientes en Singapur con la asociación TB y LEG, reportaron que el 44% desarrollo TB al año de inicio del tratamiento contra el LEG y el resto (57%) a los 24 meses. El tiempo promedio entre la aparición de las manifestaciones clínicas de TB y su diagnóstico fue de 45 días. No observaron reacciones adversas con el uso de tratamiento antimicrobiano y el 31% de los pacientes fallecieron a consecuencia de la TB.[37]

Una de las series más grandes publicadas (57 pacientes) proviene de Hong Kong, donde reportan una incidencia de TB en pacientes con LEG 15 veces mayor que la población general. La edad promedio de diagnóstico de TB fue de 36 años con 30 meses de evolución de LEG, el tiempo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico de TB fue de 1 mes. Más del 50% de los casos se identificó a la micobacteria por cultivo, el resto fue por baciloscopia y características histopatológicas. La presentación extra pulmonar fue predominante (67%) lo que generó la necesidad de llevar a cabo mayor cantidad de procedimientos quirúrgicos para lograr el diagnóstico. Se infiere que la enfermedad al estar en localización extra pulmonar estaba diseminada, por lo que se concluyó que era probable que la mayoría de los casos fueran debidos a una reactivación de la TB. Todos los casos recibieron tratamiento y el 39% de los afectados presentó alguna reacción adversa al medicamento, generalmente hepato-toxicidad. Exclusivamente reportan una alta mortalidad en los casos de TB diseminada.[33]

Otra serie de 54 pacientes Filipinos publicada en 1996 reportó que la ubicación pulmonar fue la más usual (74%) siendo los ápices pulmonares los más afectados, el 80% de los pacientes con TB diseminada fallecieron. La afección articular fue el principal sitio extra pulmonar de localización de la TB, siendo la rodilla la más afectada, seguido del óseo y tejidos blandos.[38]

En la serie del INCMNSZ se encontró una mayor frecuencia de presentación extrapulmonar que dificulta el diagnóstico de TB, prolongando el inicio de tratamiento. En esta serie el tiempo promedio para su diagnóstico fue de 44 días. Importante mencionar que solo se tomaron 18 días para comenzar con el tratamiento anti-tuberculoso, lo que disminuye la morbimortalidad. La mortalidad en el caso de TB diseminada fue similar a lo reportado por otros grupos. El 10% recayó a pesar de un tratamiento efectivo, la mayoría de este porcentaje tenía el antecedente de desnutrición, actividad de la enfermedad reumatológica y requirieron terapia inmunosupresora agresiva. La hepato-toxicidad prevaleció como efecto adverso, siendo tres veces mayor a lo reportado en población sin esta asociación.[12]

El diagnóstico de TB en pacientes con LEG es un reto, y ambas entidades se agrupan dentro de “las grandes simuladoras”. Los síntomas pivote para su diagnóstico se pueden traslapar. Es importante resaltar que la infección por *M. tuberculosis* en este grupo de pacientes generalmente es extra pulmonar, siendo a nivel articular y óseo los sitios más afectados.[28, 34]

Publicaciones científicas han descrito la interacción que tiene la TB sobre la evolución clínica y bioquímica de LEG, las más reciente fue descrita por Zhang y cols en el 2013. El análisis demostró que la cantidad de complemento (C3 y C4) y el recuento plaquetario en plasma es mayor en pacientes con la asociación LEG-TB al compararlo con población únicamente con LEG. Debido a que estas sustancias ayudan al clínico a determinar si existe actividad de la enfermedad reumatológica, se infiere que la actividad del LEG disminuye al estar infectado con *M. tuberculosis*; lo anterior se atribuye a un despertar de la inmunidad celular al tratar de hacer frente a la micobacteria.[26, 27]

Una de las principales alteraciones inmunológicas del LEG es la hiperactividad de los linfocitos B que refleja una mayor producción de auto anticuerpos, en los pacientes con LEG-TB no se observaron alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas sin embargo si hay una disminución de los títulos de auto anticuerpos, se atribuye a un cambio de inmunidad.

Otras variables que se ven afectadas en pacientes con LEG que además tiene TB es la elevación de reactantes de fase aguda. La velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y la deshidrogenasa láctica (DHL) son algunos de ellos, estos se elevan con significancia estadística al ser comparadas con población que únicamente tiene LEG.[26]

8° Diagnóstico de TB en pacientes con LEG

La sospecha clínica y el área geográfica son la base de su diagnóstico. He mencionado que las formas diseminadas de TB son un reto para el clínico, debido a que la cantidad de diagnósticos diferenciales se vuelve extensa además de que obliga a la obtención de cultivo, retrasando así el tiempo para llegar a la detección de la mico bacteria.[9]

Tanto la baciloscopia y el cultivo en medio líquido son estudios paraclínicos fundamentales y algunos de ellos considerado como el estándar de oro para el diagnóstico de TB activa. La baciloscopia se utiliza desde hace más de 120 años y de forma clásica falla en el 50% de las ocasiones, siendo este método diagnóstico anticuado e inadecuado.[39] La amplificación de ácidos nucleicos, imagen e histopatología son estudios de apoyo en lo que no puede recaer todo el peso para el diagnóstico de TB, no podemos dejar de mencionar a la respuesta clínica como ayuda diagnóstica.[6, 9]

Existen diversos métodos diagnósticos para detectar TB en pacientes con LEG. Entre los más usados está el derivado proteico purificado (PPD), de aplicación subcutánea y presenta varias limitaciones, que incluyen problemas técnicos,

inmunológicos además de baja sensibilidad y especificidad. Cobra relevancia como método de tamizaje para detectar TB latente en áreas endémicas, sin embargo no está aprobado su uso con fines diagnósticos en pacientes con LEG ni en aquellos con uso de esteroide debido al resultado falsamente negativo que puede llegar a presentar.[9, 40]

La determinación de adenosina deaminasa (ADA) en líquidos corporales puede ser una guía para el diagnóstico, pero al igual que el PPD sufre de poca sensibilidad y especificidad. Actualmente no está recomendado como única prueba para el diagnóstico de TB.[9]

Desde el 2005 contamos en el mercado con pruebas séricas que inducen la liberación de interferón- γ (interferon-gamma release assays, IGRAs por sus siglas en inglés), con el objetivo de identificar TB latente. Esta prueba se basa en la incubación de muestras sanguíneas con proteínas específicas de *M. tuberculosis* para después medir si los linfocitos T sensibilizados secretan el interferón gamma para combatir a las micobacterias. Existen dos tipos de IGRAs, debido a que solo utiliza antígenos de *M. tuberculosis* no interferirá en el caso de que el paciente cuente con la vacuna contra la TB (BCG, Bacillus de Calmette y Guérin) y por ende tampoco puede detectar infección por *M. bovis*. Estas pruebas son cobran relevancia en pacientes con inmunosupresión, ya que en población general es igual de efectiva que el PPD.[9, 41]

9° Tratamiento de la TB en pacientes con LEG

El tratamiento para TB no sufre ninguna modificación al recomendado a la población general. El régimen antibiótico dependerá del antibiograma, resultados del cultivo de expectoración posterior a la administración de la fase intensiva de tratamiento, características del paciente así como las contraindicaciones que pudieran tener. La meta a obtener es la cura sin recaída, disminuir mortalidad, evitar transmisión y resistencia.[6, 9, 36]

La combinación de medicamentos es: isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida por 2 meses (fase intensiva) para continuar con isoniacida y rifampicina por otros 4 meses (fase de sostén), el anterior esquema opera bajo el lema de “tratamiento acortado estrictamente supervisado” (TAES).[9, 15]

La terapia se puede extender hasta 9 meses en el caso de existir cavitaciones pulmonares, demostración de enfermedad extensa en la radiografía de tórax y/o cultivo de expectoración positivo a los 2 meses de haber iniciado el TAES. Según recomendaciones internacionales y nacionales las presentaciones de TB a nivel neurológico, articular y óseo requieren de 9 a 12 meses de tratamiento.[6, 9, 15]

En ocasiones debido a la alta prevalencia de falla renal en las pacientes con LEG y su asociación con la presencia de TB, será necesario realizar modificaciones en cuanto a la dosis de los antimicrobianos. Existe escasa literatura con respecto a la los antituberculosos y la diálisis peritoneal, en lo que respecta al uso de estos fármacos y hemodiálisis, la administración de estos deberá de ser posterior a la sesión ya que asegurara el TAES, se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de estos fármacos para evitar toxicidad.

Tres de los cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina y pirazinamida) de primera línea contra la TB tienen la capacidad de generar toxicidad hepática. Debido a la efectividad de la isoniacida y la rifampicina son considerados primordiales para el tratamiento contra la TB, por lo que su uso aun y cuando el pacientes (con LEG) tenga afección hepática deberán ser prescritos.[9, 42]

Las modificaciones al régimen establecido se harán solo cuando la aspartato aminotransferasa (AST) este elevada 3 veces su valor normal (habrá que descartar que su elevación no sea causa directa de la TB). Existen distintas opciones de tratamiento, todos ellos con el común denominador de excluir al menos un antimicrobiano hepato-toxico del conjunto a usar.[42]

Diversas series han reportado la presencia de mayor cantidad de efectos adversos con uso de fármacos antituberculosos en pacientes con LEG, siendo el principal la hepato-toxicidad, comparado con población general. Se ha identificado que su

prevalencia es mayor en aquellos sujetos con afección extra pulmonar, no teniendo relevancia la duración de tratamiento.[9]

10° Profilaxis de TB latente en pacientes con LEG

El papel de la profilaxis con isoniacida en pacientes con inmunosupresión difiere según las publicaciones revisadas.[9] La gran mayoría de las publicaciones define inmunosupresión al consumo de prednisona por arriba de 15 mg/día por más de 3 meses. La estadística nacional indica que el uso de profilaxis en pacientes con inmunosupresión presentó una disminución en la incidencia de TB independientemente del estado del PPD. Se estimó que se necesitaba 41 profilaxis para prevenir un caso de TB. El 4% de la población estudiada y catalogada como casos presentó reacción adversa a nivel hepático, siendo mayor a lo reportado en población abierta (2.8%).[40]

Un estudio publicado en la India mencionó la reducción en la incidencia de TB del 11% al 2% con el uso de isoniacida en pacientes con LEG que se encontraban recibiendo altas dosis de esteroide (no se define este término). Este hallazgo ha de ponerse en cuestión debido a las limitaciones que tiene, siendo la principal de ellas el que la India es un importantes área endémica.[43, 44]

Los pacientes que reciben tratamiento, específicamente anti TNF- α , se incrementa de 4 a 5 veces el riesgo de presentar infección por *M. tuberculosis* por lo que la búsqueda de TB latente se da a través de los IGRAs previo al inicio de esta terapia.[45]

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las descripciones de las presentaciones clínicas de la TB y LEG datan de siglos atrás. La observación y el tiempo han hecho posible la identificación de los trastornos del sistema inmune que exhiben los pacientes con LEG y que en

conjunto con el tratamiento inmunosupresor, hacen susceptible al enfermo a obtener cualquier tipo de infección.

Según la OMS, México está catalogado como región endémica de *M. tuberculosis* sustentada por la elevada incidencia y prevalencia de TB en nuestro país. Es bien conocido que la población mexicana cuenta con un amplio repertorio de factores de riesgo para el desarrollo de TB, entre ellos las enfermedades reumatológicas y sus tratamientos. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) es un centro de referencia a nivel nacional para enfermedades autoinmunes, por lo que es importante que su personal médico conozca las características clínicas y el comportamiento de la TB en pacientes con LEG.

Según descripciones de cohortes de diversas naciones, una de ellas mexicana, la epidemiología, evolución y manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y en algunos casos el tratamiento, son diferentes a la infección por *M. tuberculosis* en pacientes si esta comorbilidad.

Estas disparidades clínicas implican que lo habitual puede no presentarse cuando se tiene la asociación de LEG con TB, lo que implica controversia diagnóstica y retraso en el mismo, dando como resultado una mayor mortalidad por falta de tratamiento oportuno.

Trataremos de dar respuesta a la siguiente pregunta. ¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de LEG con infección por el CMTB?

III. JUSTIFICACIÓN

México es un país de prevalencia intermedia de tuberculosis, por lo cual es una infección que se observa con frecuencia en los pacientes que padecen LEG. Las manifestaciones clínicas similares en ambas enfermedades dificultan el diagnóstico y retrasan el tratamiento oportuno. El conocimiento de las

manifestaciones clínicas, factores asociados a cuadro clínicos de mayor gravedad y el uso de fármacos contra el LEG que se liga con la aparición de la TB permitirán incidir en la detección oportuna y tratamiento de esta misma.

IV. OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características clínicas, epidemiológicas y desenlace clínico de los pacientes con LEG y TB.

V. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las manifestaciones del LEG con más asociadas con el desarrollo de TB.
2. Reportar la especie del CMTB más frecuente en nuestro medio.
3. Describir la ubicación más frecuente de TB (pulmonar o extra pulmonar) en pacientes con LEG.
4. Conocer el uso de profilaxis en pacientes con LEG y TB latente.
5. Conocer las variables estadísticamente significativas entre pacientes con enfermedad localizada y diseminada.
6. Identificar las variables estadísticamente significativas entre pacientes muertos y vivos.

VI. METODO

1° Diseño de estudio

Observacional, descriptivo y retrospectivo.

2° Estrategia de búsqueda de casos

Se identificó y enlisto a todos los pacientes catalogados con el diagnóstico de LEG según el sistema de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) en el archivo del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) durante el periodo de Enero del 2001 a Mayo del 2014.

Se construyó otra lista de pacientes que pertenecían al INCMNSZ durante el mismo periodo de tiempo que contaban con cultivo positivo de cualquier sitio anatómico del CMTB o alguna de sus especies a cargo del Laboratorio de Microbiología Clínica del mismo Instituto. Ambas listas se cotejaron y se seleccionaron aquellos pacientes que tenían la presencia de ambas variables.

De forma inicial se identificaron a 44 pacientes candidatos, se procedió a la revisión del expediente clínico.

3° Criterios de inclusión

Pacientes adultos mayores de 18 años con registro en el INCMNSZ y que presentaran al menos 4 criterios de LEG, siguiendo los lineamientos publicados por el Colegio Americano de Reumatología en 1997 (Ver tabla 2).

Pacientes adultos con registro en el INCMNSZ con cultivo positivo para el CMTB o bien alguna especie en el periodo comprendido de enero 2001 a mayo 2014.

4° Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico reumatológico diferente a LEG.

Pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Pacientes en los que no se localizó el expediente físico para toma de variables.

Se excluyeron a once pacientes; diez de ellos debido a que presentaban enfermedad reumatológica distinta al LEG, y el restante por falta de expediente clínico físico.

5° Metodología

Se seleccionaron 33 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se revisó el expediente clínico de donde se obtuvieron diversas variables. Se recabo información demográfica, antecedentes médicos, información clínica en cuanto al diagnóstico, sitios de actividad y tratamiento recibido para el LEG, se calculó al momento del diagnóstico de TB el tiempo de evolución en meses del LEG, el MEX-SLEDAI (índice de actividad de la enfermedad del LEG en pacientes mexicanos) y el índice de daño acumulado de LEG, además de que se tomaron en cuenta las manifestaciones clínicas al momento de la infección por TB y sitio de afectación (pulmonar, extra pulmonar y diseminado) de la misma, además de resultados de estudios paraclínicos y de gabinete. En algunos pacientes se logró identificar la especie del CMTB, se documentó el sitio anatómico de donde se obtuvo la muestra, tratamiento recibido y desenlace. En caso de contar con alguna determinación de PPD se consignó y se definió como positivo la presencia de induración igual o mayor a 5 mm para este tipo de población ya que la gran mayoría de los pacientes contaba con el antecedente de consumo de prednisona mayor a 15 mg/día por más de 1 mes. La descripción radiológica fue tomada de la interpretación oficial que emitió el servicio de Radiología del INCMNSZ.

6° Variables y definiciones operacionales

- Caso de tuberculosis confirmado: enfermo cuyo diagnóstico de TB ha sido comprobado por cultivo.
- COMBE: convivencia con personas que tengan diagnóstico de infección por *M. tuberculosis* activa.

- Índice de masa corporal: indicador de la relación entre peso y talla, se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²).
- Actividad renal de LEG: aquella persona con LEG y que cuente con alguna de las siguientes opciones: proteinuria mayor a 0.5 gramos/día en orina de 24 horas, biopsia renal con algún tipo de nefritis lúpica, deterioro de la función renal basado en la creatinina sérica y depuración de creatinina y la presencia de cilindros hemáticos en el sedimento urinario.
- Actividad neurológica de LEG: aquella persona con diagnóstico de LEG y manifestaciones neurológicas, llámese crisis convulsivas, psicosis, deterioro del estado de alerta y mielitis transversa.
- Síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos: aquel enfermo que cuente con los requisitos para el diagnóstico de esta enfermedad según los criterios de consenso internacional del 2006.
- Cultivo: técnica de laboratorios de microbiología que permite el aislamiento del microorganismo *M. tuberculosis* en medio sólido o líquido.
- Cultivo positivo: a la demostración de colonias con características del complejo *M. tuberculosis*.
- Reactor a la prueba cutánea de la tuberculina: aquella persona que posterior a la aplicación de PPD presenta induración intradérmica en el sitio de la aplicación de 5 mm o más a las 72 horas.
- Tuberculosis latente: a la persona que presenta reacción positiva a la prueba cutánea de la tuberculina, sin manifestaciones clínicas de enfermedad.
- Tuberculosis pulmonar: en aquella persona que se demuestre la presencia en la telerradiografía de tórax de: cavitación en lóbulo superiores, infiltrados en lóbulos superiores, infiltrados alveolares asimétricos en lóbulo medio o inferior más la presencia de crecimiento de algún miembro del complejo MTB en los medios para micobacterias.

- Tuberculosis extrapulmonar: aquel enfermo con aislamiento por cultivo del CMTB fuera del pulmón.
- Tuberculosis ganglionar: a una persona con presencia de una o varias adenomegalias en cualquier cadena cervical de al menos un cm de longitud más crecimiento en medio de cultivo de micobacterias de algún microorganismo perteneciente al complejo MTB.
- Tuberculosis articular: persona como la presencia de artritis monoarticular en cualquiera de las articulaciones, cuyo cultivo haya sido negativo para los patógenos habituales (*Streptococcus sp.*, *Neisseria sp.*, *Staphylococcus sp.*) y que desarrollen crecimiento de cualquier bacteria miembro del CMTB en los medios especializados o crecimiento de miembros del CMTB en biopsia de tejido óseo o articular.
- Tuberculosis abdominal: cualquier persona con el aislamiento de cualquier bacteria del CMTB en las siguientes muestras: líquido de ascitis, biopsia de peritoneo, biopsia de íleon o colon, biopsia de ganglios mesentéricos.
- Tuberculosis meníngea: en aquella persona que presente cefalea persistente y/o vómito y/o afección de pares craneales y/o alteración del estado de alerta con o sin antecedentes de contacto con caso de tuberculosis pulmonar que cuente con confirmación por laboratorio con cultivo para la presencia del CMTB.
- Tuberculosis genitourinaria: en aquella persona con cualquier alteración compatible con infección en el examen general de orina más el crecimiento de alguna especie del complejo MTB en al menos una muestra de orina cultivada en un medio específico para micobacterias.
- Tuberculosis diseminada: persona con infección por CMTB de forma diseminada, definido como lograr el aislamiento de la micobacteria en 2 sitios anatómicos diferentes.

7° Análisis estadístico

Los datos de las variables fueron capturados en el programa Access – Excel 2007® (Microsoft corporation) y se realizó el análisis estadístico con el software STATA® versión 11 (StataCorp, College Station, Tx).

Se determinó la media o la mediana como medida de tendencia central y como medida de dispersión, desviación estándar (DS) o rangos intercuartiles 25%-75% (RIC) respectivamente, dependiendo de la distribución de los datos. Para comparación entre dos medias se empleó la prueba de *t*-student y U de Mann-Whitney para comparación de dos medianas en aquellas variables con distribución no paramétrica. Para las variables categóricas se empleó la prueba de χ^2 (o prueba exacta de Fisher según el caso) y se determinó la razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95%. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, y se identificó a las variables con $p < 0.05$ como estadísticamente significativas.

VII RESULTADOS

7.1 Características socio-demográficas de la población

El 78.7% de los sujetos son mujeres, la mediana de edad al momento de la reclutamiento de pacientes fue de 34 años (RIC 28-39 años). El 54.5% es nivel socioeconómico 3. La gran mayoría de los pacientes (42.4%) nacieron en el Distrito Federal, el resto proviene de 9 diferentes estados de la república, principalmente del Estado de México (27.2%), Morelos (6.06%), y Veracruz (6.06%). El 48.4% de los pacientes radica en el Distrito Federal, el resto de los pacientes vive en orden de frecuencia en: Estado de México (24.2%), Morelos (9.09%) y Veracruz (6.06%). El 15.1% se encuentra hacinado y el 18.1% tiene el antecedente de exposición a la *M. tuberculosis* (COMBE). El promedio de índice de masa corporal en la población estudiada al momento del diagnóstico de LEG fue de 24 (RIC 10-25.5) y 42.2% tenía alguna comorbilidad, las más frecuentes

fueron complicaciones asociados al consumo de cortico esteroides, como diabetes exógena y osteoporosis (cuadro 1).

7.2 Características de la población al momento de diagnóstico de LEG

La mediana de edad (años) al diagnóstico de LEG fue de 28.6 (RIC 21-35). El 100% de la población presentó al menos cuatro criterios de LEG según el Colegio Americano de Reumatología (1997) y fue el momento en que se tomó la edad de diagnóstico. El 96.9% de los pacientes presentó actividad articular, 87.8% actividad renal, 33.3% actividad neurológica y 33.3% actividad en serosas, el 27.2% tenía de forma concomitante síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos. En los paraclínicos, específicamente la biometría hemática, el 68.7% se documentó anemia, 25% leucopenia, 75% linfopenia y 12.5% trombocitopenia. La mediana de determinación de complemento C3 56.5 mg/dl (RIC 40-76) y complemento C4 13 mg/dl (RIC 8.7-18.7), el 90% tenía títulos positivos de anticuerpos antinucleares de los cuales el patrón moteado grueso estuvo presente en el 30%. La determinación positiva para anticuerpos anti DNA doble cadena se detectó en el 79.8%. Dentro de la actividad renal la mediana de proteinuria fue de 1.7 gr/24 horas (RIC 1.15-4 gr/24 horas) y la depuración de creatinina promedio fue de 69.5 ml/min (RIC 43-85 ml/min). Solo a 12 pacientes se les realizó biopsia renal, el 50% de estas se catalogó como nefritis lúpica difusa proliferativa (tipo IV).

Con respecto al tratamiento de LEG el 96.9% consumió a lo largo de su evolución cualquier dosis de prednisona, sin embargo el 93.4% consumió más de 20mg/dl (dosis considerada que presenta impacto negativo en la inmunidad), la dosis promedio ingerida fue de 50 mg/dl (RIC 30-60 mg/dl), la mediana de tiempo de uso fue de 38.5 meses (RIC 20-69.5 meses), con dosis promedio anual previo al diagnóstico de TB de 7.7 gr/año (RIC 3.65 – 10.9 gr/año), dosis diaria promedio 6 meses previos al diagnóstico de 50 mg/día (RIC 30-60 mg/día). Se determinó el uso de ciclofosfamida en el 54.5%, la mediana de número de bolos administrados fue 4 (RIC 2-10) y el 21.2% requirió de la administración de metilprednisolona, siendo 3 la mediana de bolos (RIC 3-4). Al 21.1% les fue administrado tanto ciclofosfamida como metilprednisolona (cuadro 2).

7.3 Características clínicas de pacientes con LEG e infección por CMTB

La edad promedio de diagnóstico de TB fue de 33 años (RIC 28-39 años), el 47.3% de los pacientes contaba con el antecedente de aplicación de PPD y de estos el 26.3% resulto positivo, de acuerdo a reportes del expediente el 6.06% recibió tratamiento para infección de tuberculosis latente, ningún paciente contó con el antecedente de TB activa previa y solo se presentó una reactivación (paciente con TB latente).

El 60.6% de la población tuvo afección pulmonar y 75.7% extra pulmonar, la mediana en tiempo entre el diagnóstico de LEG e identificación la TB fue de 72 meses (RIC 36-120), se determinaron los puntajes de MEX-SLEDAI y el índice de daño acumulado al momento del diagnóstico de TB, el primero de ellos con mediana de 6.5 (RIC 0-12) y para el segundo de 3 (RIC 1-4), el 54.5% tenía actividad de LEG al momento del diagnóstico de la TB (cuadro 3).

7.4 Manifestaciones clínicas de la TB en pacientes con LEG

La presencia de fiebre se documentó en el 84.5%, pérdida de peso 66.6% y diaforesis en el 75.7%, además la tos en 39.3%, disnea en 51.5, fatiga en 81.8% y adenopatías en 42.4%. Dentro de los síntomas más prevalentes se encontraron los neurológicos, presentes en el 42.4% (cefalea y crisis convulsivas), seguido de artralgias (36.3%) y gastrointestinales (30.3%) y en menor frecuencia los genitourinarios (12.1%) (cuadros 4 y 5).

A nivel bioquímico la anemia se encontró en el 84.8%, con hemoglobina promedio de 9.7 gr/dl (RIC 7.8-11.6gr/dl); leucopenia en 30.3% con promedio de $5.1 \times 10^3 /\mu\text{l}$ (RIC 3.6-7.9 $\times 10^3/\mu\text{l}$), linfopenia en 93.4% con mediana de 404 $/\mu\text{l}$ (RIC 205-848/ μl), y solo el 18.1% se documentó trombocitopenia (mediana de 230.00 $\times 10^3/\mu\text{l}$, RIC 163.00-334.00 $\times 10^3/\mu\text{l}$), deshidrogenasa láctica promedio de 312.5 UI/L (RIC 187.5-569.5 UI/L), albumina de 2.96 g/dL (RIC 1.7-3.3 g/dL), creatinina 0.9 mg/dL (RIC 0.7-1.47mg/dL), glucosa 94.5 mg/dL (RIC 83-103 mg/dL), proteinuria micción única 0.97 mg/dL (RIC 0.37-5 mg/dL). A nueve pacientes se les determinó el título

de anticuerpos antinucleares, todos fueron positivos (mediana de 1:2560, RIC 1:630-1:5120), 29 pacientes tenían determinación de medición de anticuerpos antiDNA doble cadena y de estos el 68.9% presentaron títulos positivos, la mediana fue de 19.6 (RIC 9.8-66.6) y el 28.8% tenían complemento bajo.

Previo al diagnóstico de TB el 15.5% contó con alguna anomalía en la radiografía de tórax, este porcentaje se elevó a 71.8% al momento de la detección o sospecha de TB, predominó el patrón micronodular con 52.6%, seguido de derrame pleural y nódulos ambos con 15.6%. El tiempo de inicio de síntomas y detección de TB fue de 1 mes (RIC 0.33-3) (Cuadro 6).

7.5 Datos microbiológicos y de tratamiento de la infección por el CMTB

El principal sitio anatómico de aislamiento microbiológico fue en pulmón (60.6%), posteriormente el sistema digestivo (27.2%), genitourinario (24.2%), sistema nervioso central (18.1%), ganglionar (15.1%), hemocultivo (12.1%) y solo un caso a nivel de médula ósea (3%) y el resto fue de material de biopsia y absceso a diferentes niveles, de estos últimos el principal fue el cutáneo. El 36.3 % de las infecciones por MCTB fue enfermedad diseminada.

El 45.4% de los casos fueron ocasionados por *M. tuberculosis* y 39.3% por *M. bovis*, el resto solo se identificó como CMTB.

El 90.6% de los casos recibió tratamiento. El 25% de los aislamientos presentó según el Laboratorio de Microbiología la presencia de resistencia al tratamiento antituberculoso. El 24.1% presentó algún tipo de efecto adverso, en total fueron 7 casos. Los principales fueron a nivel gastrointestinal (hepato-toxicidad, náusea y vómito) y neurológico (neuropatía y afección óptica) que ameritaron suspensión del medicamento (cuadro 7).

Al momento de realizar la recolección de datos se identificaron 16 pacientes vivos de 25 con seguimiento actual, se ignora el estado actual de 8 pacientes debido que no cuentan con seguimiento en los últimos 2 años.

Para el desenlace 2 se realizó el estudio comparativo entre los pacientes con enfermedad localizada y diseminada se encontró lo siguiente: el porcentaje de actividad renal en pacientes con LEG y TB diseminada fue de 36.3 % (9/29) y de LEG con TB localizada del 68.9% (p 0.08). No se observó asociación entre la actividad renal y la presencia de enfermedad diseminada (RM 0.15 IC 95% 0.002-2.29). La dosis acumulada de prednisona un año previo al diagnóstico de TB en pacientes con LEG y TB diseminada fue de 12.1 gr/año (RIC 5.5-16.4 gr/año) y de 7.02 gr/año (RIC 2.4-9.1 gr/año) en pacientes con LEG y TB localizada (p<0.007). El uso de ciclofosfamida en el tratamiento de LEG por diversos motivos en pacientes con TB diseminada fue de 44.4% (8/18 pacientes) y de 55.5% (10/18 pacientes) en pacientes con LEG y TB localizada (RM 2.2 IC 0.41-12.9).

Respecto a los factores asociados a mortalidad, se encontró una asociación positiva entre la afección neurológica y muerte (RM 0.06 IC 95% 0.005-0.654), el porcentaje de pacientes muertos con actividad neurológica fue del. La mediana de puntaje de MEX-SLEDAI en pacientes al momento del diagnóstico de TB fue de 3 (RIC 0-9.5) en los pacientes que sobrevivieron y de 11.5 (RIC 6.5-22) en pacientes que fallecieron debido a la tuberculosis (p<0.037). La mediana de SLICC en pacientes vivos fue de 2 (RIC 1-4) comparado con 4 (3.5-6) en muertos, con una p de 0.034. La presencia de actividad del LEG al momento de diagnóstico de TB se asoció muerte (RM 0.17 IC 95% 0.014-1.412, p de 0.05). Existe una asociación negativa en tener actividad de LEG sobre la mortalidad al hacer el diagnóstico de TB.

VIII DISCUSIÓN

La evolución en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con LEG se ha modificado a lo largo de los años a consecuencia de un mejor conocimiento de su fisiopatología. Sabemos que la terapia inmunosupresora es la piedra angular en el control de la enfermedad ya que impacta de forma positiva en la sobrevida y calidad de vida, sin embargo las consecuencias de su uso además de la

inmunosupresión per se del LEG los predisponen a complicaciones infecciosas mismas que elevan la tasa de morbilidad y mortalidad.

Este impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad está ligado a un retraso en el tratamiento ocasionado a la sobre posición en la expresión clínica entre los procesos infecciosos y la enfermedad reumatológica dificultando un diagnóstico certero; se acompañan de una disminución de la respuesta inflamatoria que está ligada al uso de inmunosupresores; debido a su inmunosupresión la cantidad de microorganismos causantes del proceso infeccioso es muy amplia misma que dificulta el uso de alguna terapia empírica y obliga a la identificación del patógeno causante de la infección esto traduce un retraso en el inicio de la terapia y por ende impacta en la mortalidad de estos pacientes, los anteriores factores hacen que los procesos infecciosos ocupen hasta un 50% de la muertes en este grupo de pacientes.

Existen múltiples estudios científicos de diversas poblaciones donde hacen evidente la asociación entre la aparición de los procesos infecciosos y LEG, algunos de ellos identifican factores de riesgo específicos para la expresión de ciertos tipos de enfermedades, dentro de esta amplia gama de posibilidades nos enfocaremos exclusivamente a la TB.

El presente estudio logro recolectar a un universo de 33 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, le serie más grande reportada con esta asociación fue publicada en Asia con una muestra de 57 pacientes.

La mediana de edad de los pacientes con TB y LEG fue de 33 años, comparado con la mediana de edad al diagnóstico de LEG que fue 28.6 años, nos da un tiempo de evolución entre mediana y mediana de 5 años promedio entre el inicio de la enfermedad reumatológica y la infección por el *M. tuberculosis*, sin embargo contamos con otra variable donde se calculó una mediana de 72 meses que traducido a años son 1.32 entre la aparición del LEG y TB. Lo anterior difiere de lo informado en otros estudios en donde el tiempo de presentación posterior al dx

lupus es de 30 meses. Lo anterior puede deberse al uso de inmunosupresión más agresiva durante el comienzo de la enfermedad.

Cerca de la mitad de los pacientes se les aplicó PPD ante la sospecha de TB y un poco más de la mitad fue resultado positivo lo anterior contrasta con otros reportes en donde en presencia de TB activa, especialmente diseminada y en pacientes que consumen esteroides, la prueba generalmente es negativa.

Con fines de detección de infección latente por TB se identificó que el 18.1% tenía el antecedente de COMBE sin embargo solo dos recibieron tratamiento. Lo anterior muestra una importante cantidad de pacientes que eran candidatos a tratamiento profiláctico por contacto cercano con tuberculosis y que sin embargo no lo recibieron. Dos de los pacientes desarrollo TB a pesar del tratamiento, la efectividad del tratamiento se estima en 90% para prevenir tuberculosis activa, sin embargo el presente estudio no permite establecer la comparación, pero pudiera ser que el tratamiento sea menos efectivo en pacientes con LEG sin que además se pueda descartar la presencia de resistencia en las cepas, mala absorción del medicamento, tratamiento insuficiente o bien mal apego al tratamiento.

En los estudios revisados no se encontró de forma rutinaria la variable de MEX-SLEDAI y el índice de daño acumulado, estas son herramientas estandarizadas para valorar la actividad del LEG y el daño crónico que les ha provocado respectivamente. Ambas variables dan un panorama bastante certero en cuanto a la afección sistémica que les ha condicionado el LEG. Al realizar la comparación de grupos en cuanto a pacientes con afección extra-pulmonar y pulmonar no se encontró relevancia clínica sin embargo en la comparación de los grupos entre vivos y muertos se observó una p estadísticamente significativa, la p de MEX-SDELAI fue de < 0.037 y la de IDA de 0.034 , esto traduce que los pacientes más afectados tanto en actividad de la enfermedad como en daño a diversos órganos tienen un impacto deletéreo en la sobrevivencia de estos pacientes y en donde a más actividad del LEG y más daño crónico mayores posibilidades de defunción por causa ya sea del LEG o bien por la TB. Es importante mencionar que poco más del 40% de la población estudiada presentó alguna comorbilidad, la diabetes

exógena secundaria al uso de esteroides fue una de las principales, siendo otro factor de inmunosupresión en estos pacientes, importante mencionar que la mediana de glucosa en los pacientes al momento del diagnóstico de TB fue normal (94.5 mg/dL). Los desenlaces medidos en este estudio también se asociaron a una mayor dosis de inmunosupresión, lo cual tiene relación directa con la severidad de la enfermedad y actividad, sin embargo la cantidad de pacientes de la serie no permite realizar un ajuste para esta variable.

La actividad articular y renal LEG fueron las frecuentes en la serie, lo cual concuerda con los reportado por otras series.

Más del 90% consumió a dosis de 20 mg/dl por más de 3 meses y aún más relevante que más del 50% requirió de ciclofosfamida y más del 20% uso prednisona, ciclofosfamida y metilprednisolona. Se calculó que 7.7 gr/año de prednisona fue la media de dosis utilizada en el año previo al diagnóstico de TB y que tiene relación estadísticamente significativa con la expresión de una TB diseminada, siendo causado por los efectos deletéreos que realiza el esteroide a nivel de los neutrófilos, monocitos y citocinas inflamatorias. En otras series la dosis de esteroide se reporta de forma acumulada y la mayoría de todos de los estudios no hace hincapié en la dosis de los últimos 6 a 12 meses.

La mayoría de los estudios dividen la localización de afección de la micobacteria en pulmonar y extra-pulmonar, atribuyéndole lo anterior a que la última opción es igual a la expresión de una enfermedad diseminada. Se tiene identificado en la mayoría de los estudios una alta prevalencia de infección extra-pulmonar, en el presente estudio fue del 75.7%, que al compararla con otras series es mayor a lo reportado. Cabe resaltar que en el 60% de los casos de TB fue a nivel del sistema respiratorio, seguido del digestivo, genitourinario, linfático y del sistema nervioso central en más del 15% en cada uno de ellos. Comparados con estudios previos la presentación diseminada fue mayor que a lo reportado por Hernández y cols en 1999, que aumentó de 24% a 36% con diferencia de más de 10 años en el mismo hospital.

Un logro de este estudio fue la capacidad de lograr la identificación, en la mayoría de los casos, de la especie del CMTB en los pacientes afectados. Es importante mencionar que estudios llevados a cabo en nuestro país mencionan una prevalencia elevada de *M. bovis*, sin embargo es difícil establecer un contraste con otras publicaciones debido a que en la mayoría de estas no se define la especie del CMTB: *M. bovis* se ha asociado a la presencia de enfermedad diseminada en especial en otras poblaciones inmunocomprometidas como los pacientes con VIH, en un estudio basado en aislamientos de laboratorio de esta institución se ha encontrado que la proporción de aislados con ha aumentado en los últimos años, lo anterior probablemente ocasionado por un aumento en los últimos años de la infección por *M. bovis* en población general.

Limitaciones del diseño del estudio

Se identifican diversas limitaciones en este estudio:

Es un estudio descriptivo y retrospectivo.

Otra limitación del estudio fue la selección de los pacientes exclusivamente con cultivo positivo, limitando el análisis a mayor población si se incluyera aquellos pacientes con diagnóstico de TB por baciloscopia, histopatología o bien prueba terapéutica.

No contamos con controles de casos de LEG sin infección por el CMTB con el fin de buscar los factores de riesgo asociados del LEG - TB.

IX CONCLUSIONES

- a) Existe un alto porcentaje de pacientes masculinos en esta serie (21.3%), la mayoría presentó TB localizada y no se registró ninguna defunción.
- b) Una mayor dosis de esteroide acumulado en el último año se asocia a la presentación de TB diseminada.

- c) La presencia de actividad de LEG al momento del diagnóstico de TB puede ser un factor que influye en la mortalidad del paciente.
- d) La incidencia de infección por *M. bovis* es mayor a lo esperado.
- e) En esta serie menos del 10% recibió tratamiento para TB latente, es mandatorio que se establezca un tamizaje para detección de esta entidad con el fin de disminuir la tasa de incidencia de infección activa por alguna especie del CMTB.

X TABLAS, FIGURAS Y CUADROS

Figura 1. Incidencia estimada de TB a nivel mundial para el 2012 [13].

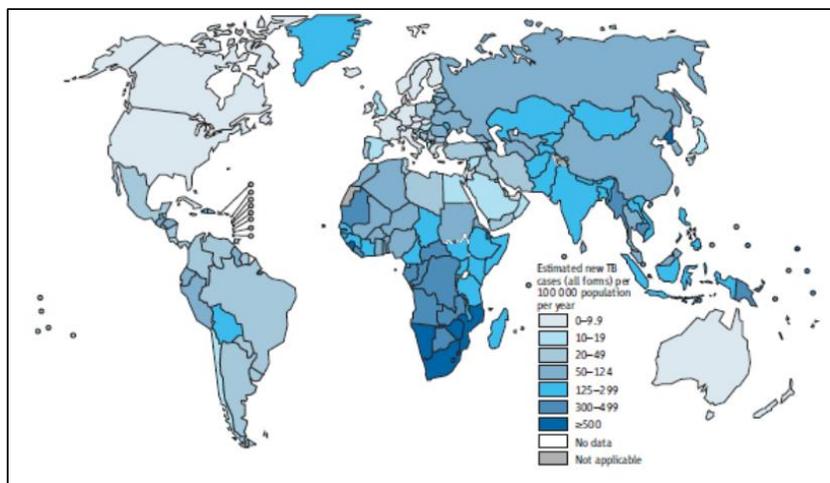


Figura 2. Países en los que se agrupa el 89% de los casos con TB [13].



Tabla.1 Resumen de las anomalías inmunológicas en pacientes con LEG [24].

Anormalidades relevantes en la respuesta inmune en pacientes con LEG
<u>Hiperactividad de los linfocitos B</u>
1° Sobreproducción de inmunoglobulinas en sangre periférica
2° Anormalidades de linfocitos B en familiares de primer grado sin enfermedad reumatológica o bien que preceda a la aparición de la misma
3° Linfocitos B de pacientes con LEG tiene más riesgo de activación policlonal con antígenos específicos
4° Aumento en la concentración de IL-6 e IL-10 promueven la hiperactividad de linfocitos B
5° Respuesta de linfocitos B anormal durante la señalización de su activación
<u>Hiperactividad de los linfocitos T</u>
1° Aumento de linfocitos T activados en sangre periférica
2° Activación de los linfocitos T anormal en etapas tempranas
3° Baja producción de IL-2 durante la estimulación de linfocitos T pacientes con LEG
<u>Anormalidades de la fagocitosis</u>
1° Deficiencia de la unión entre el fagocito y los complejos inmunes
2° Falla de la apoptosis por parte del fagocito
<u>Inmuno-regulación anormal</u>
1° Alteración en la depuración de los complejos inmunes y materiales apoptóticos por defectos en las proteínas del complemento
2° Desregulación en la producción de anticuerpos

Tabla 2. Criterios diagnósticos de LEG según el Colegio Americano de Reumatología revisado en 1997.

CRITERIO	DEFINICIÓN
1. Eritema Malar	Eritema fijo, plano, sobre eminencias malares. Tiende a evitar pliegues naso-genianos.
2. Eritema discoide	Parches eritematosos con descamación y obstrucción folicular. En lesiones antiguas aparecen cicatrices atróficas.
3. Fotosensibilidad	Eritema cutáneo como respuesta a exposición al Sol.
4. Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, no dolorosa.
5. Artritis	Artritis no erosiva, unilateral, que incluya 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por aumento de sensibilidad, inflamación o derrame.
6. Pleuritis o Pericarditis	- Pleuritis – Historia de dolor pleurítico o roce identificado por el médico o evidencia de Derrame Pleural. - Pericarditis – Documentada por electrocardiograma o evidencia de derrame pericárdico.
7. Alteraciones Renales	- Proteinuria persistente >0.5gr/día - Sedimento urinario con o sin presencia de Cilindros hemáticos.
8. Alteraciones Neurológicas	Convulsiones o Psicosis. En ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas Uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico
9. Alteraciones Hematológicas	- Anemia Hemolítica con reticulocitosis - Leucopenia < 1,500/mm ³ en 2 o más ocasiones - Trombocitopenia < 100,000 mm ³ en ausencia de fármacos.
10. Alteraciones Inmunológicas	- Anti-DNA positivos con títulos anormales - Anti-Sm positivos - Anticuerpos antifosfolípidos positivos en presencia de: Niveles séricos anormales de Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM Anticoagulante Lúpico positivo Pruebas Treponémicas Negativas
11. Anticuerpos Antinucleares	Títulos anormales de Anticuerpos Antinucleares por técnicas de Inmunofluorescencia en ausencia de Fármacos.

Cuadro 1. Características demográficas de la población (N=33)

		n/N (%)
		Mediana (RIC 25-75%)
Edad (años)		34 (28-39)
Género: Femenino		26/33 (78.7)
Nivel socioeconómico		
	1	4/33 (12.12)
	2	7/33 (21.2)
	3	18/33 (54.5)
	4	1/33 (3.03)
	5	2/33 (6.06)
	7	1/33 (3.03)
Estado de origen		
	Aguascalientes	1/33 (3.03)
	Distrito Federal	14/33 (42.4)
	Edo de México	9/33 (27.2)
	Guerrero	1/33 (3.03)
	Hidalgo	1/33 (3.03)
	Michoacán	1/33 (3.03)
	Morelos	3/33 (6.06)
	Oaxaca	1/33 (3.03)
	San Luis Potosí	1/33 (3.03)
	Veracruz	3/33 (6.06)
Estado de residencia		
	Distrito Federal	16/33 (48.4)
	Edo de México	8/33 (24.2)
	Guerrero	1/33 (3.03)
	Hidalgo	1/33 (3.03)
	Michoacán	1/33 (3.03)
	Morelos	3/33 (9.09)
	Querétaro	1/33 (3.03)
	Veracruz	2/33 (6.06)
Hacinamiento		5/33 (15.1)
Antecedente de vacunación BCG		7/33 (21.1)
Antecedente de COMBE		6/33 (18.1)
Índice de masa corporal		24 (20-25.5)
Comorbilidades		14/33 (42.2)

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes al momento de diagnóstico de LEG (N=33)

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Edad de inicio	28.6 (21-35)
Criterios de LEG	33/33 (100)
Biometría hemática al diagnóstico de LEG	
Anemia	11/16 (68.7)
Hemoglobina(gr/dl)	13 (10-13)
Leucopenia	4/16 (25)
Leucocitos (/mm ³)	5600 (4100-6900)
Linfopenia	12/16 (75)
Linfocitos totales (/mm ³)	110 (341-1792)
Trombocitopenia	2/16 (12.5)
Plaquetas(/mm ⁶)	254 000 (164 000-317 000)
Complemento 3 (mg/dl)	56.5 (40-76)
Complemento 4 (mg/dl)	13 (8.7-18.7)
Anticuerpos antinucleares positivos	18/20 (90)
Patrón:	
Homogéneo	5/20 (25)
Moteado grueso	6/20 (30)
Moteado fino	3/20 (15)
Nuclear	1/20 (5)
Citoplasmico	2/20 (10)
Mitocondrial	1/20 (5)
Anticuerpos anti DNA doble cadena	19/24 (79.8)
Actividad renal del LEG	29/33 (87.8)
Proteinuria (gr/dl)	1.7 (1.15-4)
Depuración de creatinina (MDR)	69.5 (43-86)
Nefritis lupica difusa proliferativa (IV)	6/12 (50)
Actividad neurológica del LEG	13/33 (39.3)
Actividad articular del LEG	32/33 (96.9)
Actividad de serosas del LEG	11/33 (33.3)
Síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos secundario	9/33 (27.2)
Uso de cualquier dosis de prednisona	25/33 (75.7)
Uso de prednisona mayor a 20 mg/dl/día	31/33 (93.4)
Dosis promedio diaria de prednisona (mg/dl)	50 (30-60)
Promedio de meses de uso de prednisona	38.5 (20-69.5)
Dosis prednisona un año previo al diagnóstico de TB (gr/año)	7.7 (3.65-10.9)
Dosis prednisona diaria 6 meses previo a TB	50 (30-60)
Dosis prednisona al diagnóstico de TB	20 (10-47.4)
Uso de prednisona y ciclofosfamida	18/33 (54.5)
Número de bolos de ciclofosfamida	4 (2-10)
Uso de prednisona y metilprednisolona	7/33 (21.2)
Numero de bolos de metilprednisolona	3 (3-4)
Uso de metilprednisolona y ciclofosfamida	7/33 (21.1)

Cuadro 3. Características clínicas de las pacientes con LEG y TB

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Edad al diagnóstico de TB (años)	33 (28-39)
Antecedente aplicación de PPD	9/19 (47.3)
Pacientes con resultados positivo del PPD	5/19 (26.3)
Antecedente de tratamiento para TB latente	2/33 (6.06)
Antecedente TB activa previa	0/33 (0)
Antecedente reactivación de TB	1/33 (3.03)
Afección pulmonar	20/33 (60.6)
Afección extra pulmonar	25/33 (75.7)
Meses de evolución de LEG e identificación de TB	72 (36-120)
Puntos del MEX-SLEDAI al momento del diagnóstico de TB	6.5 (0-12)
Puntos del SLICC al momento del diagnóstico de TB	3 (1-4)
Actividad LEG al momento de TB	18/33 (54.5)
Meses entre tiempo de síntomas y diagnóstico de TB	1 (0.33-3)

Abreviaturas: IDA: Índice de daño acumulado, MEX SLEDAI: Índice de actividad de la enfermedad de LEG variante mexicana.

Cuadro 4. Signos clínicos de infección por *M. tuberculosis* (N=33)

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Fiebre	28/33 (84.5)
Pérdida de peso	22/33 (66.6)
Diaforesis	25/33 (75.7)
Tos	13/33 (39.3)
Disnea	17/33 (51.5)
Fatiga	27/33 (81.8)
Adenopatías	14/33 (42.4)

Cuadro 5. Síntomas por sistemas de infección por TB (N=33)

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Gastrointestinales	10/33 (30.3)
Artralgias	12/33 (36.3)
Genitourinarios	4/33 (12.1)
Neurológicos	14/33 (42.4)

Cuadro 6. Estudios paraclínicos de laboratorio y gabinete al momento del diagnóstico de TB (N=33)

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Anemia	28/33 (84.8)
Hemoglobina (gr/dl)	9.7 (7.8-11.6)
Hematocrito (%)	29.2 (23.7-36.5)
Leucopenia	10/33 (30.3)
Leucocitos (x10 ³ /μl)	5.1 (3.6-7.9)
Linfopenia	31/33 (93.4)
Linfocitos totales (cel/μl)	404 (205-848)
Trombocitopenia	6/33 (18.1)
Plaquetas (cel/mm ⁶)	2.38 (1.63-3.34)
Deshidrogenasa láctica (U/L)	312.5 (187.5-569.5)
Bilirrubinas totales (mg/dL)	0.6 (0.46-0.8)
Fosfatasa alcalina (UI/L)	115.5 (66-243)
Globulinas (gr/dL)	3 (2.4-3.5)
Albumina (g/dL)	2.96 (1.7-3.3)
Proteínas (g/dL)	5.6 (4.4-7.1)
Alanino aminotransferasa (UI/L)	25.5 (16.5-37.5)
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	29.5 (23.5-45)
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.7-1.47)
Nitrógeno ureico (mg/dL)	16.4 (10-39.7)
Urea (mg/dL)	28 (17.5-57.8)
Glucosa (mg/dL)	94.5 (83-103)
Proteinuria en micción única (gr/dL)	0.975 (0.375-5)
Hematuria	15/25 (60)
Leucocituria	14 (6.4-20.4)
Anticuerpos antinucleares	9/9 (100)
Titulo anticuerpos anti nucleares (>1:160)	1:2560 (1:630-1:5120)
Anticuerpos anti DNA doble cadena	20/29 (68.9)
Titulo anticuerpos anti DNA doble cadena	19.65 (9.8-66.6)
Complemento bajo	8/28 (28.5)
C3 bajo	5/25 (20)
C3 resultado (mg/dl)	75.25 (54.5-101.7)
C4 bajo	8/28 (28.5)
C4 resultado (mg/dl)	16 (11.05-23)
Hallazgos radiológicos pre diagnóstico de TB	5/33 (15.5)
Hallazgos radiológicos al momento de diagnóstico TB	23/32 (71.8)
Micro nodular	18/32 (56.2)
Derrame pleural	5/32 (15.6)
Consolidación	4/32 (12.5)
Caverna	2/32 (6.25)
Nódulos	5/32 (15.6)

Cuadro 7. Datos microbiológicos y de tratamiento de la infección por el CMTB

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Sitio de aislamiento de la micobacteria	
Pulmón	20/33 (60.6)
Ganglionar	5/33 (15.1)
Sistema nervioso central	6/33 (18.1)
Biopsia	6/33 (18.1)
Genitourinario	8/33 (24.2)
Gastrointestinal	9/33 (27.2)
Mielocultivo	1/33 (3.03)
Hemocultivo	4/33 (12.1)
Absceso	3/33 (9.0)
Aislamiento mico bacteria	33/33 (100)
CMTB	5/33 (15.1)
<i>M. tuberculosis</i>	15/33 (45.4)
<i>M. bovis</i>	13 /33 (39.3)
Distribución diseminada	12/33 (36.3)
Tratamiento antituberculoso	29/32 (90.6)
Resistencia al tratamiento antituberculoso	8/32 (25)
Efecto adverso	7/29 (24.1)
Gastrointestinal	3/29 (10.3)
Neurológico	3/29 (10.3)
Hematológico	2/29 (6.9)
Vivos al momento del estudio	16/25 (64)

Cuadro 8. Comparación de variables clínicas entre TB diseminado y localizada

Característica	Diseminado N= 12	No Diseminado N=21	RM (IC 95%)	P
	N/n (%) Md (RIC)	N/n(%) Md (RIC)		
Características demográficas de la población				
Edad	32 (26-38)	35 (28-42)	-	0.525
Sexo (masculino)	2/7 (28.5)	5/7 (71.4)	0.64 (0.05-4.97)	0.629
Nivel socio económico	3 (2-3)	3 (2-3)	-	0.613
Antecedentes personales no patológicos				
Hacinamiento	2/5 (40)	3/5 (60)	1.2 (0.08-12.35)	0.854
Contacto con caso de TB	3/6 (50)	3/6 (50)	2 (0.21-17.1)	0.44
PPD positivo	1/5 (20)	4/5 (80)	0.33 (0.005-4.92)	0.36
Índice de Masa Corporal	23.85 (20-25.1)	24 (22-25.5)	-	0.76
Manifestaciones y actividades por sistemas de LEG				
Renal	9/29 (36.3)	20/29 (68.9)	0.15 (0.002-2.29)	0.08
Neurológica	5/13 (36.3)	8/13 (61.5)	1.16 (0.21-6.11)	0.83
Serosas	4/11 (36.3)	7/11 (63.6)	1 (0.16-5.58)	1.00
Articular	12/32 (37.5)	20/32 (62.5)	NA	0.44
Vasculitis	3/13 (23.08)	10/13 (76.92)	0.33 (0.05-2.11)	0.20
SAAF	4/9 (44.4)	5/9 (63.6)	1.6 (0.24-9.85)	0.55
Tratamiento recibido para el LEG				
Uso PDN	12/32 (37.5)	20/32 (62.5)	NA	0.44
Uso PDN (>20mg/día)	12/31 (38.7)	19/31 (61.2)	NA	0.27
Dosis PDN promedio diaria	50 (22.5-60)	50 (30-60)	-	0.60
Dosis PDN acumulada	12.19 (5.5-16.4)	7.02 (2.4-9.1)	-	0.007
Dosis PDN mg/día (diagnóstico de TB)	22.5 (10-42.5)	20 (5-50)	-	0.45
Uso CFM	8/18 (44.4)	10/18 (55.5)	2.2 (0.41-12.9)	0.29
Uso MPD	4/7 (57.1)	3/7 (42.8)	3 (0.38-24.6)	0.19
Número bolos CFM	3 (2-10)	4.5 (3-8)	-	0.55
Número bolos MPD	4 (3-6)	3 (3-3)	-	0.12
Evolución clínica de LEG y detección de TB				
LEG previo a TB (meses)	102 (54-144)	48 (36-96)	-	0.14
MEX SLEDAI al diagnóstico TB	5 (2-12)	8 (1-12)	-	0.93
IDA al diagnóstico TB	3 (1-4)	3 (1.5-4)	-	0.89
Actividad de LEG al momento de TB	7/18 (38.9)	11/18 (61.1)	1.27 (0.24-6.87)	0.74
Inicio de síntomas y detección de TB (meses)	1.6 (0.66-2.75)	1 (0.3-3)	-	0.49
Manifestaciones clínicas al momento de la infección por TB				
Fiebre	11/28 (39.2)	17/28 (60.7)	2.5 (0.21-138.84)	0.40
Pérdida de peso	8/22 (36.3)	14/22 (63.6)	1 (0.17-6.18)	1.00
Diaforesis	11/25 (44)	14/25 (56)	5.5 (0.53-269.95)	0.10
Estudios paraclínicos al momento de la infección por TB				

Hemoglobina (gr/dl)	9.25 (7.65-9.75)	10.6 (8.1-12)	-	0.08
Leucocitos (x10 ³ /μl)	6.3 (3.15-8.25)	5.0 (3.90-7.70)	-	0.83
Linfocitos totales(ce/μl)	212.5 (131-403.5)	623 (392-1000)	-	0.009
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	243 (145.5-319)	558 (305-706.5)	-	0.035
Albumina (gr/dL)	2.6 (1.7-3.07)	3.15 (1.7-3.4)	-	0.33
Creatinina(mg/dL)	0.94 (0.72-1.14)	0.8 (0.68-1.6)	-	0.79
Glucosa(mg/dL)	98.5 (83-106)	93 (83-102)	-	0.51
Proteinuria(mg/dL)	1.5 (0.85-4)	0.7 (0-6)	-	0.29

Aislamiento microbiológico al diagnóstico de TB

Aislamiento <i>M. bovis</i>	7/13 (53.8)	6/13 (46.1)	3.5 (0.63-20.0)	0.09
-----------------------------	-------------	-------------	-----------------	------

Desenlace de la TB

Vivo	6/16 (40)	10/16 (60)	0.75 (0.107-5.48)	0.73
------	-----------	------------	-------------------	------

Abreviaturas: PND: prednisona, CFM: ciclofosfamida, MPD: metilprednisolona, IDA: Índice de daño acumulado, MEX SLEDAI: Índice de actividad de la enfermedad de LEG variante mexicana, SAAF: síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos, PDN acumulada: gramos de prednisona un año previo al diagnóstico de TB. NA: no aplica por presencia de 0 en una casilla.

Cuadro 9. Factores asociados a mortalidad en pacientes con LEG y TB

Característica	Vivo N= 16	Muerto N=9	RM (IC 95%)	P
	N/n (%) Md (RIC)	N/n(%) Md (RIC)		
Características demográficas de la población				
Edad	34 (27.5-38)	28 (27-42)	-	0.97
Sexo (masculino)	3/3 (100)	0/3 (0)	-	0.16
Nivel socio económico	3 (2-3)	3 (2-3)	-	0.897
Antecedentes personales no patológicos				
Hacinamiento	3/4 (75)	1/4 (25)	1.8 (0.11-108.8)	0.61
Contacto con caso de TB	2/5 (40)	3/5 (60)	0.28 (0.20-3.35)	0.21
PPD positivo	3/5 (60)	2/5 (40)	0.64 (0.043-11.9)	0.69
Índice de Masa Corporal*	24.4 (21.2-26.5)	22.3 (19.5-24.3)	-	0.30
Manifestaciones y actividades por sistemas de LEG				
Renal	14/22 (63.6)	8/22 (36.3)	0.87 (0.13-19.5)	0.91
Neurológica	3/10 (30)	7/10 (70)	0.06 (0.005-0.654)	0.003
Serosas	2/8 (64)	2/8 (25)	2.1 (0.25-26.5)	0.43
Articular	15/24 (62.5)	9/24 (37.5)	NA	0.44
Vasculitis	7/11 (63.6)	4/11 (36.3)	0.97 (0.14-6.96)	0.97
SAAF	4/7 (57.1)	3/7 (42.8)	0.66 (0.08-6.17)	0.65
Tratamiento recibido para el LEG				
Uso PDN	16/25 (64)	9/25 (36)	NA	
Uso PDN (>20 mg/día)	15/24 (62.5)	9/24 (37.5)	NA	0.44
Dosis PDN promedio diaria	50 (25-55)	50 (45-60)	-	0.29
Dosis PDN acumulada	7.7 (4.05-10.8)	9.6 (5.8-15.7)	-	0.28
Dosis PDN mg/día (diagnóstico de TB)	12.5 (10-38.7)	30 (15-50)	-	0.42
Uso CFM	8/14 (57.1)	6/14 (42.8)	0.5 (0.06-3.52)	0.42
Uso MPD	3/5 (60)	2/5 (40)	0.87 (0.078-12.98)	0.89
Numero bolos CFM	6 (4-10)	2 (1.5-3.5)	-	0.10
Numero bolos MPD	4 (3-6)	3 (3-3)	-	0.19
Evolución clínica de LEG y detección de TB				
Meses con LEG previo a TB	72 (42-120)	60 (36-96)	-	0.69
MEX SLEDAI al diagnóstico de TB	3 (0-9.5)	11.5 (6.5-22)	-	0.037
SLICC al diagnóstico de TB	2 (1-4)	4 (3.5-6)	-	0.034
Actividad de LEG al momento de TB	6/13 (46.1)	7/13 (53.8)	0.17 (0.014-1.412)	0.05

Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: sencillo

Tiempo entre inicio de síntomas y detección de TB (meses)	1.75 (0.495-4)	1.2 (0.66-5)	-	0.97
---	----------------	--------------	---	------

Manifestaciones clínicas al momento de la infección por TB

Fiebre	13/22(59.09)	9/22 (40.9)	NA	0.16
Pérdida de peso	11/17 (64.7)	6/17 (35.2)	1.1 (0.12-8.32)	0.91
Diaforesis	12/20 (60)	8/20 (40)	0.375 (0.006-4.96)	0.40

Estudios paraclínicos al momento de la infección por TB

Hemoglobina (gr/dL)	10.3 (9.15-12.1)	9.7 (7.6-10.6)	-	0.10
Leucocitos (x10 ³ /μl)	5.05 (2.95-8.80)	6.30 (4.30-7.60)	-	0.63
Linfocitos totales(cel/μl)	401.5 (199.5-924)	479 (234-539)	-	0.73
Deshidrogenasa láctica (U/L)	302.5 (187.5-316.5)	470 (315-493)	-	0.18
Albumina (gr/dL)	3.05 (2.6-3.3)	1.7 (1.5-3.3)	-	0.12
Creatinina(mg/dL)	0.77 (0.7-0.94)	1.15 (0.42-3.4)	-	0.39
Glucosa(mg/dL)	101 (94-103)	92 (83-95)	-	0.21
Proteinuria(mg/dL)	0.72 (0-1.4)	6 (4-6.7)	-	0.075

Aislamiento microbiológico al diagnóstico de TB

Aislamiento <i>M. bovis</i>	7/10 (70)	3/10 (30)	1.5 (0.21-12.9)	0.60
-----------------------------	-----------	-----------	-----------------	------

Sitio de afección de la TB

TB Pulmonar	9/16 (56.2)	7/9 (36)	0.36 (0.029-2.97)	0.28
TB Extra-pulmonar	12/19 (63.1)	7/19 (36.8)	0.85 (0.062-8.03)	0.87

Abreviaturas: PND: prednisona, CFM: ciclofosfamida, MPD: metilprednisolona, IDA: Índice de daño acumulado, MEX SLEDAI: Índice de actividad de la enfermedad de LEG variante mexicana, SAAF: síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos, PDN acumulada: gramos de prednisona un año previo al diagnóstico de TB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith, C.D. and M. Cyr, The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988. 14(1): p. 1-14.
2. Noel, V., et al., Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(12): p. 1141-4.
3. Doria, A., et al., Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2008. 8(1): p. 24-8.
4. Arbuckle, M.R., et al., Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003. 349(16): p. 1526-33.
5. Ruiz-Irastorza, G., et al., Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(4): p. R109.
6. Zumla, A., et al., Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2013. 368(8): p. 745-55.
7. Ramagopalan, S.V., et al., Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: record-linkage studies. *BMC Med*, 2013. 11: p. 97.
8. Lawn, S.D. and A.I. Zumla, Tuberculosis. *Lancet*, 2011. 378(9785): p. 57-72.
9. Prabu, V. and S. Agrawal, Systemic lupus erythematosus and tuberculosis: a review of complex interactions of complicated diseases. *J Postgrad Med*, 2010. 56(3): p. 244-50.
10. Lin, Y.C., et al., Tuberculosis as a risk factor for systemic lupus erythematosus: results of a nationwide study in Taiwan. *Rheumatol Int*, 2012. 32(6): p. 1669-73.

11. Rodríguez, V., Tuberculosis en pacientes peruanos con Lupus. . Rev. Soc. Per. Med. Inter. , 2004. 18(1): p. 5-10.
12. Hernandez-Cruz, B., et al., Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. Clin Exp Rheumatol, 1999. 17(3): p. 289-96.
13. WHO publishes Global tuberculosis report 2013. Euro Surveill, 2013. 18(43).
14. Romero-Martinez, A., et al., Immunoglobulin A response to acute stress in intimate partner violence perpetrators: The role of anger expression-out and testosterone. Biol Psychol, 2014. 96: p. 66-71.
15. Modificación a la norma oficial mexicana NOM-006-SSA2-1993, p.l.p.y.c.d.l.t.e.l.a.p.a.l.s., ingreso a través de <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m006ssa23.html>.
16. Baez-Saldana, A.R., J.R. Perez-Padilla, and M.A. Salazar-Lezama, [Epidemiology of Tuberculosis in Mexico, 1981-1998. Inconsistencies between reports of the WHO and the Ministry of health]. Salud Publica Mex, 2003. 45(2): p. 78-83.
17. al., G.e., Apego al tratamiento y el desarrollo de fármacoresistencia. Limitaciones y necesidades para el desarrollo de estrategias para el control efectivo de la tuberculosis. . Salud Pública de México 2007. 49(Edición especial - XII Congreso de Investigación en Salud Pública).
18. Lara., D., Epidemiología en breve. "Tuberculosis" Panorama Epidemiológico 2000-2010. 2011. 1(10; suplemento informativo).
19. DW., F., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 7th ed. Mycobacterium Tuberculosis, ed. B.J. Mandell GL, Dolin R, . Vol. 7th. 2010, Philadelphia: .

20. Gaby E. Pfyffer, P.R.M., Ellen J Baron., *Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures.* , in *Manual of Clinical Microbiology.* , Elsevier, Editor 2007: Washington, D.C. .
21. Torres-Gonzalez, P., et al., Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013. 7(4): p. e2177.
22. Cosivi, O., et al., Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis*, 1998. 4(1): p. 59-70.
23. Obermoser, G. and V. Pascual, The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2010. 19(9): p. 1012-9.
24. Mok, C.C. and C.S. Lau, Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 2003. 56(7): p. 481-90.
25. al., L.J.-E.Y.e., The incidence and clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. . *Clin Exp Rheumatol.* , 2012. 20 (2): p. 127-32.
26. Zhang, C.R., et al., Retrospective analysis on the impact of tuberculosis on patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Rheumatol Int*, 2013. 33(1): p. 25-8.
27. Zhang, L., D.X. Wang, and L. Ma, [A clinical study of tuberculosis infection in systemic lupus erythematosus]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2008. 47(10): p. 808-10.
28. Hou, C.L., et al., Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clin Rheumatol*, 2008. 27(5): p. 557-63.
29. Smith, I., *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev*, 2003. 16(3): p. 463-96.

30. Schlossberg, D., Acute tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*, 2010. 24(1): p. 139-46.
31. Ghosh, K., M. Patwardhan, and V. Pradhan, Mycobacterium tuberculosis infection precipitates SLE in patients from endemic areas. *Rheumatol Int*, 2009. 29(9): p. 1047-50.
32. Ribeiro, F.M., et al., Can lupus flares be associated with tuberculosis infection? *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010. 38(2-3): p. 163-8.
33. Tam, L.S., et al., Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol*, 2002. 31(5): p. 296-300.
34. Sayarlioglu, M., et al., Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*, 2004. 13(4): p. 274-8.
35. Gonzalez Leon, R., et al., [Tuberculosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus]. *Reumatol Clin*, 2010. 6(5): p. 256-61.
36. Small, P.M. and P.I. Fujiwara, Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med*, 2001. 345(3): p. 189-200.
37. Feng, P.H. and T.H. Tan, Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1982. 41(1): p. 11-4.
38. Victorio-Navarra, S.T., et al., Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 1996. 26(3): p. 628-34.
39. Small, P.M. and M. Pai, Tuberculosis diagnosis--time for a game change. *N Engl J Med*, 2010. 363(11): p. 1070-1.
40. Hernandez-Cruz, B., et al., Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clin Exp Rheumatol*, 1999. 17(1): p. 81-7.

41. Yilmaz, N., et al., Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in lupus patients. *Lupus*, 2012. 21(5): p. 491-5.
42. Blumberg, H.M., et al., American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(4): p. 603-62.
43. Gaitonde, S., et al., Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61(3): p. 251-3.
44. Gilliland, W.R. and G.C. Tsokos, Prophylactic use of antibiotics and immunisations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61(3): p. 191-2.
45. Lalvani, A. and K.A. Millington, Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*, 2008. 8(2): p. 147-52.