



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**"Presentación clínica de la enfermedad tuberculosa en  
pacientes con artritis reumatoide sin uso de terapia  
biológica en el Servicio de Reumatología del Hospital  
Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- EsSalud.  
periodo diciembre 2000 -diciembre 2005"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Reumatología

**AUTOR**

Rocío Violeta GAMBOA CÁRDENAS

**ASESOR**

Eduardo Manuel ACEVEDO VÁSQUEZ

Lima, Perú

2008



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## **Referencia bibliográfica**

---

Gamboa R. Presentación clínica de la enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide sin uso de terapia biológica en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- EsSalud. periodo diciembre 2000 -diciembre 2005 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008.

---

## **CAPITULO I: DATOS GENERALES**

### **1.1 TITULO:**

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SIN USO DE TERAPIA BIOLÓGICA EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN- ES SALUD. PERIODO DICIEMBRE 2000 -DICIEMBRE 2005

### **1.2 AREA DE INVESTIGACION: EPIDEMIOLOGÍA**

### **1.3 AUTORA:**

Rocío Violeta Gamboa Cárdenas.

### **1.4 ASESOR**

Dr. Eduardo Acevedo Vásquez. Médico Reumatólogo Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. ES SALUD

### **1.5 INSTITUCION:** Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. ES SALUD

### **1.6 ENTIDADES CON LAS QUE SE COORDINO:**

Jefatura del Servicio de Reumatología HNGAI, Jefatura del Departamento Médico Quirúrgico 3, Unidad de capacitación HNGAI y Comité científico HNGAI, Jefatura del Departamento de Estadística HNGAI, Jefatura del departamento de archivo de historias clínicas HNGAI

### **1.7 DURACION: 11 meses**

## 1.8 RESUMEN:

**Introducción:** Existen pocos estudios sobre compartimiento clínico de la enfermedad tuberculosa (ET) en artritis reumatoide (AR) sin uso de terapia biológica y los resultados son contradictorios. **Objetivo:** Determinar la forma de presentación clínica de la ET en los pacientes con AR no usuarios de terapia biológica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (H.N.G.A.I.) período Diciembre 2000 - Diciembre 2005. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Los pacientes cumplieron los criterios ACR para AR, fueron mayores a 16 años al diagnóstico, sin síndrome de superposición ni uso de terapia biológica y no tuvieron infección por VIH. Se documentó ET por baciloscopia positiva (BAAR), cultivo positivo para micobacterium tuberculosis (MT), anatomía patológica compatible y/o presencia de síntomas o respuesta terapéutica. Se realizó una entrevista personal. **Resultados:** De 808 historias se identificaron 20 casos de ET. La mediana de la edad fue 67,9 años. No hubo comorbilidades predisponentes para TBC. El patrón de localización fue pulmonar puro (70%) o pulmonar más otro órgano afectado (90%). El patrón radiográfico fue parenquimal apical (70%) no cavitario. Un 30 % de casos pulmonares fue BAAR positivo. El 72,3 % de pacientes con ET pulmonar y/o pleural no tuvo síntomas típicos de sospecha. **Conclusiones:** La presentación de ET entre los pacientes con AR no usuarios de terapia biológica atendidos en el servicio de reumatología del H. N. G. A. I fue preferentemente pulmonar parenquimal no cavitaria y no se manifestaron síntomas en la mayoría de pacientes.

**CLAVES DEL TRABAJO:** Enfermedad tuberculosa, Artritis reumatoide, patrón de localización.

## **CAPITULO II: INTRODUCCION**

La enfermedad tuberculosa (ET) es un problema de salud pública por ser causa importante de morbilidad y mortalidad. El Perú es un país endémico de tuberculosis (TBC) con una incidencia para el año 2006 de 109,4 x 100,000 habitantes. <sup>(1)</sup>.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad auto inmune, crónica y discapacitante. La prevalencia se estima alrededor del 0,5 a 1 % en países en vías de desarrollo <sup>(2,3)</sup>. La tasa de prevalencia de AR encontrada en un reciente estudio local que abarca pacientes de la seguridad social nacional reporta una baja prevalencia (0,3%) <sup>(4)</sup>. A pesar de la naturaleza crónica y discapacitante de la AR, esta entidad no es prioridad de salud pública en países como el nuestro.

Se ha demostrado la proclividad de los pacientes con AR a enfermedades infecciosas como consecuencia de la misma enfermedad o de la terapia inmunosupresora utilizada para controlarla. Entre los factores asociados a la predisposición de ET en AR se han propuesto a los corticoides por tener efectos profundos en el sistema inmune <sup>(5,6)</sup>; dosis bajas (de al menos 15mg/d) pero prolongadas (por lo menos un año) de los mismos se asocian a infecciones severas y recurrentes <sup>(7,8)</sup> Otras drogas identificadas como predisponentes de ET cuando se usan de manera combinada son la CFA, azatioprina, y ciclosporina, <sup>(9)</sup>.

La gran mayoría de estudios que exploran frecuencia de enfermedad tuberculosa en pacientes con AR hacen su aparición después de introducción de la terapia antiTNF. Pocos estudios exploran este problema en pacientes sin uso de dichos fármacos. En nuestro medio la terapia antiTNF alfa u otros biológicos no son de uso extensivo y no existen datos nacionales al respecto. Las tasas de incidencia de enfermedad tuberculosa en pacientes no usuarios de biológicos a nivel mundial son variables dependiendo de la región geográfica y de la metodología utilizada <sup>(10-13)</sup>. No hay cifras nacionales globales respecto a la prevalencia de TBC entre pacientes con AR, un estudio reciente de cohortes no concurrentes reportó una densidad de incidencia de tuberculosis en pacientes con AR de 216/100 000 persona- en la seguridad social, cifra superior a los promedios nacionales para el período de estudio. <sup>(14)</sup>

El diagnóstico oportuno de ET es importante para el control de la “emergencia global” de la enfermedad tuberculosa definida por la OMS. Las herramientas tradicionales incluyen la búsqueda de sintomáticos respiratorios y la realización de la baciloscopía a nivel poblacional; sin embargo se identifican sectores en riesgo como los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con inmunosupresión en los cuales se debe identificar el patrón clínico de presentación para elaborar estrategias de vigilancia por no presentar las manifestaciones habituales de sospecha de infección. Aunque el patrón de localización en paciente con AR usuarios de anti FNT  $\alpha$  es preferentemente extrapulmonar; los pocos estudios que evalúen el riesgo de ET en pacientes con AR sin uso de terapia biológica tiene resultados contradictorios <sup>(10-13)</sup>. Pocos estudios además brindar información sobre las manifestaciones clínicas de presentación de la ET.

Considerando la alta prevalencia de TBC en nuestro país y los factores de riesgo asociados a padecer de ET en los pacientes con AR así como la necesidad de conocer el comportamiento clínico de la enfermedad

en nuestro medio con el fin de su identificación oportuna es que planteamos el presente trabajo de investigación.



## **CAPITULO III: METODOLOGIA**

### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la forma de presentación clínica en de la enfermedad tuberculosa en los pacientes con AR no usuarios de terapia biológica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el período Diciembre 2000 a Diciembre 2005.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar el porcentaje de formas pulmonar y extrapulmonar de enfermedad tuberculosa posterior al diagnóstico de AR en los pacientes no usuarios de terapia biológica.
2. Describir los principales síntomas de presentación de enfermedad tuberculosa posterior al diagnóstico de AR en los pacientes no usuarios de terapia biológica.
3. Describir los factores de riesgo asociados a enfermedad tuberculosa y su frecuencia de presentación en las formas pulmonares y extrapulmonares en los pacientes con AR no usuarios de terapia biológica.

### **3.3. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo descriptivo.

### 3.4. TÉCNICA DE TRABAJO

Se solicitó el reporte del servicio de estadística de todas las atenciones durante el período Diciembre 2000 a Diciembre 2005 con los códigos CIE 10: M05 (artritis reumatoide seropositiva) y M06 (otras artritis reumatoides), correspondiente al Servicio de Reumatología del HNGAI.

Se cumplieron los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de investigación:

#### 3.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de AR con cumplimiento de al menos cuatro de siete criterios establecidos para clasificación diagnóstica por el del Colegio Americano de Reumatología (ACR 87).<sup>(15)</sup>  
Mayores de 16 años al momento del diagnóstico de AR.

#### 3.4.2 Criterios de exclusión

Usuarios de terapia biológica.  
Síndromes de superposición.  
Infección por VIH – SIDA.

#### 3.4.3 Definición de caso:

Se definió enfermedad tuberculosa por baciloscopía positiva (coloración ácido alcohol resistente: BAAR), cultivo positivo y/o anatomía patológica compatible con TBC (granuloma caseoso). También fue considerada la respuesta terapéutica al tratamiento específico y la presencia de síntomas de sospecha de ET. Todos los casos fueron considerados cuando la enfermedad tuberculosa se diagnosticó después del diagnóstico de AR. La presencia de ET antes del diagnóstico de AR no fue un criterio de exclusión si en el sujeto se demostraba curación de la enfermedad (cumplimiento de tratamiento completo y adecuado según los esquemas nacionales con baciloscopía y/o cultivo negativo confirmatorio y con clínica y radiología compatibles); en dicho caso la presencia de ET era considerada como “antecedente previo de tuberculosis”.

Se evaluó la historia médica de todos los pacientes identificados para determinar la fecha de diagnóstico de AR y la presencia de enfermedad

tuberculosa posterior a dicho diagnóstico Se analizó entre los pacientes con ET: la localización: pulmonar, extrapulmonar (incluida la pleural y miliar) y las características de presentación clínica (síntomas constitucionales, tos, hemoptisis etc.; patrón radiográfico)

Se determinó la presencia de factores de riesgo conocidos para enfermedad tuberculosa y su frecuencia de presentación en las formas pulmonares y extrapulmonares: comorbilidades predisponentes, uso de drogas inmunosupresoras, antecedente personal o el de contacto TBC

Se aplicó una entrevista estructurada para recolectar información complementara o no consignada en al historia clínica

#### 3.4.4 Variables de estudio

##### Enfermedad tuberculosa:

Presencia.

Forma de presentación (pulmonar o extrapulmonar).

Síntomas y signos de presentación al momento de diagnóstico de ET.

Baciloscopía.

Patrón Radiográfico.

##### Comorbilidad predisponente:

Diabetes Mellitus (DM).

Insuficiencia renal crónica (IRC).

Neoplasias hematológicas o sólidas (NM).

Enfermedad pulmonar crónica (EPOC).

Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).

Diagnosticada previa al diagnóstico de AR y que no fuera considerada como una manifestación sistémica de la misma.

##### Terapia inmunosupresora:

Prednisona (PDN) en una dosis mayor a 10 mg. /d por un año.

En cualquier dosis:

Metotrexate (MTX).

Azatioprina (AZT).

Ciclofosfamida (CFA)

Ciclosporina (CP).

Leflunomida (LEF).

Contacto epidemiológico: Intra y extrafamiliar.

Historia de infección tuberculosa: Diagnóstico de TBC previo al de AR.

#### 3.4.5. Análisis estadístico

Las características generales ambos grupos fueron representadas mediante medianas y porcentajes. Se analizaron los factores de riesgo asociados al tipo de comportamiento clínico de la ET mediante frecuencia de presentación.

#### 3.4.5. Aspectos éticos.

Todos los pacientes incluidos en el estudio conocieron y firmaron un consentimiento informado previo a la entrevista en el que se le brindó información sobre la naturaleza del estudio y el objetivo de las preguntas que respondieron en la misma y en el que se registró el acuerdo de cada uno de los sujetos a participare manera voluntaria.

## **CAPITULO IV: RESULTADOS**

De un total de 808 historias clínicas revisadas que cumplieron los criterios de inclusión, se identificaron 20 casos de pacientes con enfermedad tuberculosa durante el período de estudio. La mediana de la edad de la serie al momento del estudio fue 60,5 años y en el momento del diagnóstico de ET fue 45.5 años. El 80% de los casos fue de género femenino. Todos

**Tabla 1. Uso de fármacos y comorbilidades de los pacientes con Artritis Reumatoide y enfermedad tuberculosa en el servicio de reumatología del H. N. G. A. I.**

**Período Diciembre 2000-Diciembre 2005.**

	N	Frecuencia (%)
<i>PDN &gt;10 mg/d al diagnóstico de ET</i>	3	16
<i>Uso de FARMES al diagnóstico de ET (no PDN):</i>	13	65
MTX	13	65
AZT	1	5
Ciclosporina	1	5
<i>Comorbilidades</i>		
Enfermedad pulmonar crónica	1	5

los pacientes fueron de etnia mestiza. La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de AR y de ET fue de 5,4 años. Un 65 % de los pacientes usaban al menos un Fármaco Modificador de Enfermedad (FARME) al momento del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa. La droga más frecuentemente utilizada fue el metotrexate (65 %). Un 15 % de los pacientes habían utilizado una dosis mayor a 10 mg/d de prednisona al momento del diagnóstico de tuberculosis (Tabla 1).

Se registraron dos casos de enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a AR al momento del diagnóstico de enfermedad tuberculosa. No hubo casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre los pacientes. No se encontraron comorbilidades como insuficiencia renal crónica o terminal, neoplasias o Diabetes Mellitus.

En un 90 % de pacientes la enfermedad tuberculosa tuvo una localización pulmonar y/o pleural con o sin compromiso de otros órganos. Las formas pulmonares puras fueron del 70%. Tres pacientes tuvieron enfermedad diseminada, (más de un órgano afecto): pulmonar parenquimal y extrapulmonar (pleural y/o ganglionar) simultáneamente. Entre las localizaciones extrapulmonares se registraron cuatro casos de tuberculosis pleural (sólo uno de estos pacientes tenía compromiso pleural puro). Se identifico asimismo un caso de infección específica ótica, renal y ganglionar respectivamente. No hubo presencia de tuberculosis miliar en esta serie. (Tabla 2)

**Tabla 2. Localización de la enfermedad tuberculosa entre los pacientes con artritis reumatoide en el servicio de reumatología del H.N.G.A.I. Período Diciembre 2000-Diciembre 2005**

Paciente	Localización
<i>AEC</i>	Pulmonar
<i>CBA</i>	Pulmonar
<i>BTE</i>	Pulmonar
<i>LMI</i>	Pulmonar
<i>GSA</i>	Pulmonar, Pleural
<i>AMC</i>	Pulmonar
<i>APC</i>	Pulmonar
<i>ECM</i>	Otica
<i>MVM</i>	Pulmonar , Pleural
<i>SCA</i>	Pulmonar
<i>SDA</i>	Pulmonar
<i>VCJ</i>	Pulmonar
<i>CFC</i>	Pulmonar, Pleural, Ganglionar
<i>RSM</i>	Pleural
<i>MQF</i>	Pulmonar
<i>ASG</i>	Renal
<i>JLM</i>	Pulmonar
<i>FCJ</i>	Pulmonar
<i>SVA</i>	Pulmonar
<i>MMG</i>	Pulmonar

Entre las formas pulmonares sólo un 30 % de los casos tuvo una demostración de baciloscopía positiva. En los pacientes con BAAR negativo el diagnóstico y la decisión terapéutica se basaron en los hallazgos radiográficos y/o en la presencia de síntomas de enfermedad. En uno de los casos además se realizó una prueba terapéutica.

Sólo se realizaron dos biopsias como herramienta diagnóstica en la serie analizada. Ambas se realizaron para confirmación de tuberculosis extrapulmonar. La primera se realizó en el paciente CFC y determinó la presencia de granuloma caseoso ganglionar. La segunda se llevó a cabo en el paciente ECM y no tuvo hallazgos confirmatorios de tuberculosis; en este

caso el diagnóstico clínico de enfermedad fue corroborado mediante prueba terapéutica (tuberculosis ótica).

En un 15 % de los pacientes se identificó un diagnóstico previo de tuberculosis (antes del diagnóstico de AR). El antecedente familiar de contacto en el año del diagnóstico fue determinado en 6 pacientes (30%), en todos los casos se trataba de familiares de primer grado.

Los síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso, tos y fiebre. Dos pacientes tuvieron síntomas poco frecuentes de enfermedad tuberculosa y pertenecieron a las formas extrapulmonares (lumbalgia y hematuria para el paciente ASG cuyo diagnóstico fue una tuberculosis renal y otorrea crónica en el caso del sujeto ECM cuyo diagnóstico fue enfermedad tuberculosa a nivel ótico). (Tabla 3)

Al analizar la serie total (incluyendo las formas extrapulmonares), un 50% de sujetos no tuvieron síntomas de sospecha de enfermedad tuberculosa y en ellos el diagnóstico se realizó por el hallazgo radiográfico, baciloscopía positiva y/o prueba terapéutica. Cuando se analizó la presencia de síntomas entre las formas pulmonares y/o pleurales (sin compromiso de otros órganos) el porcentaje ascendió a un 72.3 % y el subgrupo de formas pulmonares puras tuvo un 81.25% de pacientes sin síntomas (Tabla 3 a).



**Tabla 3. Presentación clínica de la enfermedad tuberculosa entre los pacientes con artritis reumatoide en el servicio de reumatología del H. N .G. A. I. Período Diciembre 2000-Diciembre 2005**

<i>Síntomas de sospecha de Enfermedad tuberculosa</i>	<i>N</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
<i>Pérdida de peso</i>		
<i>Fiebre</i>		
<i>Tos</i>	4	20
<i>Hemoptisis</i>	3	15
<i>Astenia</i>	3	15
<i>Sudoración nocturna</i>	2	10
<i>Disnea</i>	2	10
<i>Dolor torácico</i>	2	10
<i>Adenopatias</i>	1	5
	1	5
<i>Otro</i>	1	5
<i>Poliartritis</i>		
<i>Otorrea</i>		
<i>Lumbalgia</i>	1	5
<i>Hematuria</i>	1	5
	1	5

**Tabla 3a. Presencia de síntomas de enfermedad tuberculosa de acuerdo a la localización entre los pacientes con artritis reumatoide en el servicio de reumatología del H. N .G. A. I. Período Diciembre 2000-Diciembre 2005**

	Localización (N)	Presencia de Síntomas	
		<i>N</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
<i>Pulmonar y extrapulmonar</i>	20	10	50
<i>Pulmonar puro</i>	14	4	28.75

La mayoría de los sujetos tuvieron un compromiso parenquimal apical (70%) y en uno de los pacientes hubo cavitación. Un solo paciente tuvo infiltrado parenquimal basal (5%) Quince por ciento de la serie con manifestaciones radiográfica tuvo hallazgos compatibles con derrame pleural. Dos de ellos tuvieron además compromiso pulmonar parenquimal. (Tabla 4). Uno de los pacientes tuvo como hallazgo radiográfico la presencia de un nódulo pulmonar, en este sujeto la baciloscopia fue negativa y no se realizó biopsia, se instauró una prueba terapéutica con lo cual hubo mejoría clínica.

**Tabla 4. Patrón radiográfico de la enfermedad tuberculosa entre los pacientes con artritis reumatoide. H.N.G.A.I. Diciembre 2000- 2005**

Paciente	Patrón radiográfico
AEC	Lesión cavitada apical derecha
CBA	Lesión parenquimal apical izquierda
BTE	Lesión parenquimal basal izquierda
LV!	Nódulo pulmonar derecho y bronquiectasia
GSA	Lesión parenquimal apical derecha y obturación del seno
AMC	Lesión parenquimal apical izquierda.
APC	Lesión parenquimal apical bilateral
ECM	Normal.
MVM	Lesión parenquimal apical izquierda y obturación del seno
SCA	Lesión parenquimal apical izquierda y lóbulo superior
SDA	Lesión apical derecha con discretos signos de fibroenfisema.
VCJ	Lesión parenquimal apical derecha y apicosubclavicular
CFC	Lesión parenquimal apical izquierda
RSM	Opacidad basal izquierda compatible con efusión pleural
MQF	Lesión ápico subclavicular izquierda
ASG	Normal
JLM	Lesión ápico subclavicular izquierda
FCJ	Lesión parenquimal apical izquierda.
SVA	Lesión parenquimal apical izquierda
MMG	Lesión parenquimal apical derecha

## CAPITULO V: DISCUSION

Es aceptado que los pacientes con condiciones de inmunosupresión tienen más susceptibilidad a enfermedades infecciosas, entre ellas la tuberculosis. Algunos trabajos han demostrado características especiales en relación al patrón de presentación y clínica de la enfermedad tuberculosa en estos pacientes. En nuestra serie la enfermedad tuberculosa fue pulmonar (con o sin compromiso de otros órganos) en un 90 %. El promedio nacional estimado para el año 2006 fue de 83.8 % de TBC pulmonar del total de casos de infección <sup>(1)</sup>. Hallazgos similares a nuestra serie son reportados por series europeas de países con altas tasas de tuberculosis para la región y en países asiáticos (con altas tasas nivel mundial). Yun y cols. encontró un 100 % de formas pulmonares (de siete casos identificados en su cohorte) <sup>(10)</sup>. Carmona en España reportó un 71,4 % (un total de nueve casos de enfermedad tuberculosa identificada en su cohorte con AR) <sup>(11)</sup>. , datos similares a las cifras reportada por Yoshinaga (70% de formas pulmonares) <sup>(16)</sup>. Seong y cols por su parte encontraron un 77,8% de enfermedad tuberculosa de localización pulmonar <sup>(17)</sup>. Yamada recientemente analizó una cohorte de 5044 pacientes e hizo un subanálisis de aquellos no expuesto a terapia biológica encontrando una predominancia de las formas pulmonares (93,8%) <sup>(18)</sup>. Este patrón de localización es muy similar a los promedios de la población nacional para cada estudio mencionado. Sin embargo estos resultados pueden variar dependiendo de la metodología empleada incluso si se realizan en la misma región, así Vadillo <sup>(12)</sup> encuentra una predominancia de formas extrapulmonares con solo un 33,3% de localización pulmonar en España. Wolfe <sup>(13)</sup> en los Estados Unidos realizó un estudio en una cohorte de pacientes mayor a 10 000 y encontró un predominio claro de formas extrapulmonares, sin embargo estos pacientes fueron usuarios de terapia biológica. Un hallazgo interesante en la población general es el predominio de

formas pulmonares en relación a las extrapulmonares en las personas de mayor edad con promedios similares a nuestra serie <sup>(19)</sup>.

La mayoría de pacientes en nuestro estudio tuvieron un compromiso parenquimal no cavitario, semejante a la distribución de la población general. Las formas pleurales fueron en su mayoría asociadas a lesiones pulmonares. Uno de los pacientes se presentó con un nódulo pulmonar en el lóbulo medio que remitió con el tratamiento específico. Estas imágenes son infrecuentes y puede conducir a errores en el diagnóstico, especialmente a formas de carcinoma. Al parecer serían imágenes pseudotumorales secundarias debidas a nódulos linfáticos conglomerados o granulomas parenquimales con ausencia de ruptura bronquial por lo que no se forma la típica cavitación <sup>(20)</sup>

La mayoría de estudios encuentra un importante porcentaje de tuberculosis diseminada entre los pacientes con enfermedades inmunológicas pero hay escasez de estudios dirigidos a explorar el problema entre pacientes con AR. En el caso de las enfermedades reumáticas, en la serie reportada por Skogberg, sobre la presentación clínica de la TBC entre pacientes inmunosuprimidos, el subgrupo de sujetos con enfermedades difusas del tejido conectivo tuvo un importante porcentaje de formas diseminadas (40 %) <sup>(22)</sup>; además encontró que la tuberculosis miliar fue la más frecuente. Nosotros en cambio solo encontramos un 15% de este tipo de presentación. Es de tener en cuenta que en nuestra serie no hubo formas miliares ni la formación de tuberculosis cavitaria como se ha reportado en series de pacientes inmunocomprometidos. Estudios que exploran este comportamiento en pacientes con AR tienen datos similares a los nuestros, con un predominio de formas no cavitarias <sup>(16)</sup> con ausencia de formas miliares <sup>(10)</sup>. El mismo Yun encontró un predominio de compromiso pulmonar unilateral (57%) que es el patrón típico en paciente inmunocomprometidos al igual que los pacientes de nuestra serie. La mayoría de sus pacientes (98 %) tuvo un hallazgo radiográfico significativo. Todos los sujetos con enfermedad tuberculosa pulmonar en nuestra serie tuvieron manifestación radiográfica.

Los síntomas más frecuentes en nuestros pacientes fueron fiebre, pérdida de peso y tos, hallazgos concordantes con reportes previos <sup>(21)</sup>. A diferencia de la manifestación radiográfica que está presente en todos los pacientes, solo la mitad de nuestra serie tuvo síntomas clínicos de enfermedad tuberculosa al momento del diagnóstico. Esto es aún peor entre los casos de enfermedad tuberculosa pulmonar en el que el porcentaje se elevó al 70%. Yoshinaga encontró un comportamiento similar demostrando la presencia de síntomas clínicos sugerentes de ET en sólo el 55% de pacientes en comparación con los pacientes sin dicha enfermedad que los presentó en un 80%. En estos pacientes asintomáticos el diagnóstico se estableció por un cambio en el patrón radiográfico <sup>(16)</sup>. Este hecho debe ser tomado en cuenta para la sospecha oportuna de enfermedad tuberculosa en este tipo de sujetos, en los que alguno de dichos síntomas, sobre todo cuando no se manifiesta la tos, pueden imitar los debidos a la enfermedad de fondo. Esto es aún más delicado considerando que el compromiso pulmonar secundario a la AR puede estar presente (en un 10% en nuestra serie). Un paciente tuvo una forma atípica de manifestación clínica con poliartritis que no respondía a tratamiento FARME. En este paciente se planteó la presencia del síndrome de Poncet, un tipo de artritis reactiva secundaria a la presencia del MT y que ha sido cuestionada como entidad nosológica por lo que pocos reportes al respecto son publicados en la actualidad <sup>(22)</sup>. En este paciente en particular no se aisló ningún germen articular y los síntomas remitieron luego de instaurado el tratamiento específico. Limitaciones en el diseño del estudio no nos han permitido recolectar la información en el momento del diagnóstico y se podría correr el riesgo de manifestaciones clínicas no identificadas. Un subregistro de los síntomas en la historia clínica y un tiempo largo después de transcurrido el evento (11, 3 años) que puede traer errores de memoria al momento de la aplicación de la entrevista podrían cambiar además los hallazgos encontrados. Uno de las debilidades del estudio fue no determinar con precisión el tiempo de los síntomas antes del diagnóstico de enfermedad tuberculosa, lo que nos daría información valiosa de la oportunidad con que estos pacientes son diagnosticados.

Nuestra serie arroja una baja positividad a la tinción BAAR (30%) comparada con la población general nacional (estimada en 83.84 % para el año 2006) <sup>(23)</sup>. Las cifras encontradas por nosotros son concordantes con otras series (28,4%-30 %) <sup>(10,21)</sup>. Por su parte Seong <sup>(17)</sup> encuentra un 55,5 % de pacientes BAAR positivo, bastante mas alta. En este último estudio el aislamiento de la bacteria por otras técnicas como el cultivo o la extracción de muestras anatomopatológicas llego al 53%. Es ya demostrado que el rendimiento de la prueba mejora cuando se busca el microorganismo por métodos invasivos. En nuestra serie no se hicieron este tipo de procedimientos para el aislamiento del germen (lavado bronquialveolar o estudio de líquido pleural entre otros). Por otro lado tampoco hay registro sobre a realización de cultivos. . Un hecho que podría explicar a pesar de lo expuesto la baja tasa de positividad es la premisa que en las formas no cavitarias con ausencia de síntomas típicos como tos o expectoración (que es la expresión predominante en nuestros pacientes) el aislamiento del micobacterium tuberculosis es menor <sup>(24)</sup>.

Las pruebas para el diagnóstico oportuno de enfermedad tuberculosa latente hoy en día es tema de controversia entre los pacientes usuarios de terapia biológica. El PPD ha sido por largo tiempo el patrón de oro para la detección de infección tuberculosa latente. La aplicación de dicha prueba antes de iniciar terapia anti -TNF es mandataria en al actualidad. En nuestra serie no se registra en las historias dicho procedimiento de manera rutinaria y los pacientes no declararon que se les haya hecho una prueba cutáneo como parte del diagnóstico de la enfermedad. Una década atrás no se tenía aún un uso extendido de anti -TNF alfa en nuestro medio. Es de tener en cuenta que la población analizada tuvo un promedio de edad al momento del diagnóstico de la infección de 45.5 años. Si la enfermedad tuberculosa fue consecuencia de una reactivación del micrororganismo es difícil de determinar.

Al analizar los factores de riesgo se encontró que historia previa de TBC a lo largo de al enfermedad reumática estuvo presente en un 15% de sujetos. En pacientes con inmunosupresión se ha reportado cifras de 17% a 44,4% <sup>(17,21)</sup> de nuevo evento tuberculoso y se especula que es producto de

una reactivación de la enfermedad. Nuestra serie tienen un promedio de 60,5 años y una mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TBC de 11,3 años y ninguno de los veinte sujetos ha tenido un nuevo evento luego del estudio a pesar de tener una larga historia de enfermedad (17,2 años) . Otros factores de riesgo para un nuevo episodio de tuberculosis son las comorbilidades predisponentes, las cuales no se identificaron en nuestros pacientes. La mayoría de los pacientes fueron usuarios del mismo tipo de FARMES al momento del diagnóstico de ET; pero la serie es pequeña para extrapolar alguna conclusión al respecto.

. No se reportó caso de muerte debido a la enfermedad tuberculosa y aunque el porcentaje de mortalidad asciende a 15% en algunas series, al parecer esta cifra no es debida a causa directa <sup>(16)</sup>

Los hallazgos más importantes a tener en cuenta de esta revisión de serie de casos es la poca frecuencia de síntomas para sospecha de ET entre los pacientes con AR, la baja positividad a la tinción BAAR y la presencia de cambios radiográficos pulmonares significativos, que convierte a los sujetos con AR en un grupo con manifestaciones especiales. Ante esto el clínico debe tener una alta sospecha y encaminar esfuerzos en métodos invasivos más rendidores así como la instauración oportuna de una prueba terapéutica ante un alto indicio epidemiológico



## **CAPITULO VI: CONCLUSIONES**

1. La forma de presentación de enfermedad tuberculosa entre los pacientes con artritis reumatoide no usuarios de terapia biológica atendidos en el servicio de reumatología del H. N. G. A. I entre Diciembre 2000 Diciembre 2005 fue preferentemente pulmonar parenquimal unilateral no cavitaria.
2. Los síntomas mas frecuentes de enfermedad tuberculosa entre los pacientes con artritis reumatoide no usuarios de terapia biológica atendidos en el servicio de reumatología del H. N. G. A. I entre Diciembre 2000 Diciembre 2005 fueron perdida de peso, fiebre y tos y no están presentes en la mayoría de sujetos al momento del diagnóstico.
3. Todos los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad tuberculosa pulmonar no usuarios de terapia biológica atendidos en el servicio de reumatología del H. N. G. A. I. entre Diciembre 2000 Diciembre 2005 con enfermedad tuberculosa pulmonar tuvieron la presencia de alteraciones radiográficas.

## **CAPITULO VII: REFERENCIA BIBLIOGRAFICA**

1. MINSA. Prevención y control de tuberculosis. Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis. Informe Anual 2006. MINSA Disponible en línea: <http://www.minsa.gob.pe/portal/03Estrategias-Nacionales/04ESN-Tuberculosis/esn->
2. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis. Clin. North. Am.* 2001; 27: 269-81.
3. Kalla A. Rheumatoid arthritis in the developing World. *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 2003; 17(5):863-75
4. Medina M., Acevedo-Vasquez, E., Gutierrez C., Perich, R., Sanchez-Torres A., Ponce de león D. et al Low prevalence of rheumatoid arthritis in a urban mestizo population. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2006; 12(4): S5-6.
5. Singh G, Fries JF, Williams CA Toxicity profiles of disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1991; 18: 188–194
6. Boerbooms AM, Kerstens PJ, Van Loenhout JW. Mulder J. Van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1995; 24: 411–421.
7. Hernandez-Cruz B, Cardiel M, Villa A, Alcocer-Varela J. Development, recurrence, and severity of infections in Mexican patients with RA. A nested case-control study. *J Rheumatol* 1998; 25(5): 1900.
8. Gardam M., Iverson k. Rheumatoid arthritis and Tuberculosis: Time to take notice. *Journ. Rheum.* 2003; 30(7): 1397-99.
9. Segal BH, Séller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:219-237

10. Yun JE., Lee SW., Kim TH., Jun JB., Jung S., Bae SC., et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20(2): 127-32.
11. Carmona L., Hernández-García C., Vadillo C. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003; 30(7): 1436-9.
12. Vadillo C., Hernández-García C., Pato E., Morado IC., Salido M., Judez E. et al. Incidence and characteristics of tuberculosis in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rev Clin Esp* 2003; 203(4): 178-82.
13. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbanisky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):372-9.
14. Gamboa R, Acevedo Vásquez E, Gutiérrez C, Ponce de León D, Pastor C., Perich R. et al. Riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con Artritis Reumatoide. *Anales de la Facultad de Medicina* 2006;67:310-317
15. Arnett F, Edworthy E, Bloch D, Fries J, Cooper N. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1988; 31(3): 315-23.
16. Yoshinaga Y., Tatsuya K., Tomoko M., Kagawa H., Yamamura M. Clinical characteristics of Mycobacterium rheumatoid arthritis patients *Mod Rheumatol* 2004 14:143–148
17. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS. et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2007 Apr;34(4):706-11.
18. Yamada T., Nakajima A., Inoue E., Tanaka E., Hara M., Tomatsu T. et al. Elevated risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1661-3

19. Sreeramareddy Ch. , Panduru K., Verma Sh. Joshi S., Bates M. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal- a hospital-based retrospective study. BMC Infectious Diseases 2008, 8:8
20. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal A. Parenchymal pseudotumoral tuberculosis: Case series and systematic review of literature Respir Med. 2007
21. Skogberg K, Ruutu P, Tukiainen P, Valtonen V. Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation and outcome of tuberculosis. Clin Infect Dis. 1993 Dec; 17(6):1012-7.
22. Rom W., Garay W., Bloom B. Tuberculosis. Non vertebral infections of the musculoskeletal system by micobacterium tuberculosis. 2th Edition. Lippincott Williams & Wilkins Ed. Philadelphia 2004.
23. MINSA ESN Prevención y control de la tuberculosis. Información epidemiológica y operacional. Disponible en línea: <http://www.minsa.gob.pe/portal/03Estrategias-Nacionales/04ESN-Tuberculosis/esn-tbcexp.asp>
24. Toure NO, Diatta A, Dia Y, Niang A, Ndiaye EH. Determination of risk factors of smear-negative pulmonary tuberculosis Dakar Med. 2005;50(3):98-103 (abstract)





