

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

# **Tuberculosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico: estudio caso control**

TESIS para optar el Grado Académico de: DOCTOR EN MEDICINA

AUTOR

**GERMÁN VÍCTOR VALENZUELA RODRÍGUEZ**

ASESOR Dr. EDUARDO ACEVEDO VÁSQUEZ

**LIMA – PERÚ 2004**



|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| ..                                  | 1         |
| <b>Agradecimientos: ..</b>          | <b>3</b>  |
| <b>RESUMEN .</b>                    | <b>5</b>  |
| <b>ABSTRACT .</b>                   | <b>7</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN .</b>               | <b>9</b>  |
| <b>OBJETIVOS ..</b>                 | <b>11</b> |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS .</b>         | <b>13</b> |
| <b>RESULTADOS ..</b>                | <b>17</b> |
| <b>DISCUSIÓN .</b>                  | <b>23</b> |
| <b>CONCLUSIONES ..</b>              | <b>27</b> |
| <b>RECOMENDACIONES .</b>            | <b>29</b> |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .</b> | <b>31</b> |
| <b>ANEXOS .</b>                     | <b>35</b> |



---

*DEDICATORIA A los que confían en que el cambio surgirá cuando los mejores tomen el control. A mis padres porque creen y siempre creerán en mí. A mis hermanos Carolina y Daniel A Ubi, porque me ha enseñado nuevas formas de ver el mundo.*



## Agradecimientos:

- Al Dr. Eleazar Aliaga por enseñarme los principios trascendentes para ejercer una buena medicina.

- Al Dr. Eduardo Acevedo por su defensa de; estudio, aún en los momentos más difíciles.

- A los miembros de; jurado calificador por estimular la férrea defensa de mis conocimientos

Al Dr. Rolando Vargas , padre espiritual, amigo y maestro, quien a pesar de la distancia, vela por mí





## RESUMEN

Con el objetivo de evaluar las características clínico#epidemiológicas de la Tuberculosis (TB) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), diseñamos un estudio caso#control en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara frigoven. Para tal fin, evaluamos los registros clínicos de 387 pacientes con LES atendidos entre los años 1990 y 2002.

Durante este lapso encontramos 14 casos de Tuberculosis (TB) apareados con 28 controles con LES sin TB según sexo y edad. Los pacientes con TB tuvieron un mayor tiempo de enfermedad y recibieron una mayor dosis acumulada de corticoides. No encontramos diferencias entre la presentación clínica de LES entre ambos grupos.

Siete casos (50%) correspondieron a pacientes con TB extrapulmonar. Respectivamente fueron 1 caso de TB osteoarticular, meníngea, pleural, endobronquial, renal, pericárdica y cutánea. Los pacientes con TB pulmonar tuvieron un mayor tiempo de LES y los pacientes con TB extrapulmonar una mayor frecuencia de antecedentes de TB.

El diagnóstico de TB fue hecho por la búsqueda de bacilos ácido#alcohol resistentes (BAAR) en 617 casos de TB pulmonar y 417 casos de TB extrapulmonar.

Conclusión: Encontramos 14 casos (3.61%) de TB en pacientes con LES. 50% correspondieron a formas extrapulmonares. Los pacientes con TB tuvieron un mayor tiempo de LES y recibieron una mayor dosis de corticoides. Recomendamos el diagnóstico precoz de TB en pacientes con LES ofreciendo profilaxis antituberculosa con Isoniazida a todos los pacientes.



## ABSTRACT

To evaluate the clinical and epidemiological characteristics of TB in patients with SLE, we design a case#control study in the Rheumatology service of the Hospital Nacional Guillermo Almenara. For this purpose, we reviewed the clinical charts of 387 patients with SLE who were hospitalized between 1990 and 2002.

During this time we found 14 cases of TB matched with 28 patients with LES but without TB according to sex and age. Patients with TB had a higher time of SLE and received a higher accumulate dosis of steroidá. We did not found differences between the clinical presentation of SLE of this groups.

Seven cases (50%) correspond to patients with extrapulmonary TB. Respectively were included cases of osteoarticular, meningeal, pleural, endobronchial, renal, pericardical and cutaneous TB. People with pulmonary TB had a higher time of SLE and patients with extrapulmonary TB had a higher frequency of TB history.

The diagnoses of TB were made by study of acid fast bacilli in 617 cases of pulmonary TB and 417 cases of extrapulmonary TB.

Conclusion:

We found 14 cases (3.61 %) of TB in SLE patients. 50% correspond to extrapulmonary forms. Patients with TB had a higher time of SLE and received a higher dosage of steroids. We recommend strategies for an early diagnoses of TB in SLE patients and Isoniazid usage in all of them.



---

# INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo. Se ha reconocido que los estados de inmunosupresión, como la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, están relacionados, sobre todo por el compromiso de la inmunidad mediada por células.<sup>1,8</sup>

La tasa de morbilidad y la tasa de incidencia de TB en el Perú para el año 2000 fueron de 155.6 x 100,000 habitantes y de 133.6 x 100,000 habitantes respectivamente.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con una gran variedad de manifestaciones, en las que se halla una desregulación del sistema inmunitario, la cual es una característica central de su patogenia. Los pacientes con LES son particularmente susceptibles a las infecciones como consecuencia de la enfermedad por sí sola o de las terapias inmunosupresoras usadas.<sup>11</sup>

Las infecciones en el LES incluyen una variedad de presentaciones, considerándose aquellas relacionadas con el compromiso de los diferentes componentes de la respuesta inmunitaria, particularmente en los procesos de las células T.<sup>11,36</sup>

La prevalencia exacta de TB en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas es desconocida pero puede oscilar entre 1% y 5%. Dentro de los estudios nacionales, Berrocal y Calvo encontraron una prevalencia de 4.4% en el período 1985-1994 y de 5% en el período 1969-1984.<sup>10</sup>

A pesar de que la mortalidad atribuida a TB en pacientes con enfermedades reumáticas es desconocida, en pacientes con TB miliar y LES la mortalidad estimada se

encuentra entre el 40% y 100% de los casos.<sup>11</sup>

Desde 1986, la Asociación Americana de Enfermedades Torácicas (ATS) ha recomendado el uso de la profilaxis con Isoniazida (INH) en pacientes con una reacción positiva al PPD quienes estuvieron recibiendo más de 15 mg de prednisona por largos períodos de tiempo, con la salvedad de que los corticoesteroides y otras terapias inmunosupresoras podrían modificar la respuesta a la intradermoreacción del PPD.<sup>11,28,30</sup>

Considerando que es necesario ampliar la información en nuestro País, con estudios que evalúen la interacción entre esas dos condiciones: la presencia de enfermedad Tuberculosa en el contexto de los pacientes con LES dado que los pacientes con LES constituyen un porcentaje importante de los pacientes con enfermedades reumatológicas atendidos en nuestro hospital y en otros hospitales, es que nos planteamos el presente trabajo de investigación que tiene por finalidad evaluar la TB como modelo de infección oportunista en pacientes con LES.

## OBJETIVOS

- Conocer las características clínicas de los pacientes con LES y Tuberculosis activa.
- Conocer los parámetros asociados a Tuberculosis Activa en pacientes con LES.
- Comparar las características clínicas de LES en pacientes con Tuberculosis activa y sin ella.





# MATERIAL Y MÉTODOS

## Tipo de Estudio:

Estudio descriptivo-explicativo, retrospectivo, comparativo, básico, aplicado.

## Diseño de estudio:

Estudio de casos y controles

## Población:

### **Universo y muestra**

#### Criterios de Inclusión:

1.-Pacientes adultos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en el sector de Consulta Externa u Hospitalización, desde 1990 al 2002

#### Definición de Caso:

-Paciente con infección activa por Tuberculosis en cualesquiera de sus formas clínicas.

#### Definición de Control:

-Paciente sin infección activa por Tuberculosis al momento del registro.

#### Criterios de Exclusión

1.-Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en cualesquiera de sus

estadios.

2.-Antecedente de inmunodeficiencias congénitas y adquiridas

3.-Enfermedades crónicas

-Diabetes Mellitus

-Enfermedad hepática crónica

-Alcoholismo

-Insuficiencia Renal Crónica avanzada / terminal

Variables de estudio

*Variables dependientes*

-Edad

-Sexo

-Tiempo de diagnóstico de LES

-Tratamiento recibido para LES

-Dosis acumulada

-Tratamiento actual

-Score de Actividad (SLEDAI)

-Tipo de Tuberculosis

-Modo de diagnóstico de Tuberculosis

-Profilaxis con Isoniacida

-Tiempo de profilaxis

-Antecedente de Tuberculosis

-Tratamiento recibido para Tuberculosis

-Condición final

*Variables independientes*

-Tuberculosis activa

Técnica y Método del Trabajo

-Fueron seleccionados los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, lo que implica la selección de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y con Tuberculosis Activa en el período de tiempo estipulado. Los casos serán seleccionados de la siguiente manera

-Epicrisis del Servicio de Reumatología

-Informe del Servicio de Informática del HNGAI

-Padrón de pacientes atendidos del Programa de Tuberculosis- Servicio de Neumología del HNGAI

-Cada paciente seleccionado será evaluado en base a la ficha clínica preestablecida,

confrontándolo con 2 controles. Dichos controles serán pacientes con LES sin TB activa, obtenidos al azar del grupo de pacientes atendidos en el mismo año.

-Se evaluarán primero independientemente, y luego de manera comparativa los datos referentes al LES y luego a la infección por Tuberculosis, siguiendo el orden de las variables consideradas en la ficha clínica.

### Procesamiento y análisis de datos

Terminada la recolección de datos, se procederá al procesamiento de los mismos con la ayuda del paquete estadístico SPSS versión 10.00

Para el análisis estadístico se utilizarán los siguientes procedimientos:

-Medidas estadísticas descriptivas: incluyendo porcentajes, proporciones, tasas, promedios, media aritmética y desviación estándar.

-Pruebas estadísticas de asociación, dentro de las que se ubican:

-Prueba de Kolmogorov-Smirnow para evaluar la distribución uniforme o desigual de los valores respecto a la media.

-T de student, para valorar la asociación de las variables cuantitativas (variables numéricas continuas) , o prueba U de Mann Whitney en el caso de datos sin distribución normal

-Prueba de ji-cuadrado, para valorar la asociación de las variables cualitativas (variables no numéricas o categóricas)



---

## RESULTADOS

Se estudiaron los casos de TB en pacientes con LES atendidos en el Servicio de Reumatología del HNGA1 entre los años 1990-2002. En este período de tiempo se registraron 14 casos de Tuberculosis. De manera comparativa, se seleccionaron 28 pacientes con LES sin TB, escogidos aleatoriamente mediante apareamiento por año de diagnóstico de Tuberculosis y por edad.

La mediana de la edad de los pacientes con LES+T13 fue 38.50 años (RIQ 14.75). La mediana del tiempo de enfermedad en este grupo fue 80 meses (RIQ 123). No se encontró diferencias con la mediana de edad M grupo control, la cual fue 35 años (RIQ 12). Sin embargo, la mediana del tiempo de enfermedad M grupo control fue menor, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa para esta variable.

Todos los pacientes del grupo LES+T13 recibieron corticoides, con una dosis acumulada promedio de 23.26 gramos (DS 33.64). Cuatro de 14 pacientes de este grupo recibieron ciclofosfamida y azatioprina. En el grupo control, el promedio de dosis acumulada de corticoides recibidos fue de 6.54 gramos (DS 5.24), estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos. Sin embargo, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de las dosis acumuladas de ciclofosfamida y azatioprina.

Tampoco se establecieron diferencias entre las medianas de las dosis de prednisona al momento del diagnóstico de TB y de la mediana del score de actividad de Lupus, MEX-SLEDA1 (Tabla I).

Cuatro de 14 pacientes del grupo de casos tuvieron antecedentes de TB, mientras que 3 de 14 recibían Isoniazida profiláctica al momento del diagnóstico. Esta proporción se mantuvo en el grupo control, lo cual no contribuyó al establecimiento de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La proporción de pacientes que recibían Isoniazida fue sólo del 37.5% tanto para casos y para controles.

En la Tabla 2 se presenta la proporción de pacientes que tuvieron algunos síndromes clínicos. Todos los pacientes con LES+T13 tuvieron compromiso renal, mientras que éste se presentó en 16 de 28 pacientes del grupo control. No se establecieron diferencias significativas para la frecuencia de síndromes clínicos entre ambos grupos, ni tampoco para la frecuencia de presentación de leucopenia y de C3 bajo.

La localización de la TB fue pulmonar en el 50% de los casos. Se registraron 7 casos (50%) de TB extrapulmonar. Los casos de TB extrapulmonar fueron osteoarticular, meníngea, pleural, endobronquial, renal, pericárdica y cutánea. (Tabla 3).

El método de diagnóstico de Tuberculosis fue principalmente el estudio de Bacilos Ácido Alcohol Resistentes (BAAR)/cultivo, el cual se empleó en 6/7 casos de TB pulmonar y en una proporción menor (3/7 casos) para TB extrapulmonar.

El diagnóstico fue realizado también por un cuadro clínico sugestivo en 1/7 casos de TB pulmonar y en 2/7 casos de TB extrapulmonar (Tabla 4).

En la Tabla 5 se presenta la frecuencia de casos de TB pulmonar de acuerdo a su patrón radiográfico. Predominantemente el patrón radiográfico fue el de infiltración parenquimal en parche en 4/7 casos. El infiltrado parenquimal segmentario se presentó en 2/7 casos y se tuvo una radiografía normal en 1 caso. No se registraron patrones tipo cavitarios o miliares.

Algunos datos clínicos y terapéuticos fueron comparados entre pacientes con LES según el tipo de TB que presentaron, sea ésta pulmonar o extrapulmonar. No se establecieron diferencias entre las medianas de edad, de la dosis acumulada de corticoides, de la dosis de prednisona al diagnóstico de TB y de la puntuación MEX-SLEDAI entre grupos de TB pulmonar y extrapulmonar. Ambos subgrupos difirieron estadísticamente en la mediana del tiempo de diagnóstico de LES que fue de 132 meses (RIQ 156) para los casos de TB pulmonar y de 36 meses (RIQ 68) para los casos de TB extrapulmonar ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, el grupo de casos con TB extrapulmonar tuvo una mayor proporción de antecedentes de TB, lo cual estableció una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los casos de TB pulmonar.

En los casos de TB pulmonar se registraron 5 curas terapéuticas. El tratamiento empleado fue el Esquema 1 del Ministerio de Salud que incluía los fármacos: Pirazinamida, Etambutol, Rifampicina e Isoniazida. El tiempo promedio de tratamiento fue de 6.6 meses (DS 1.34). Dos casos fueron considerados como fracasos terapéuticos al esquema convencional e iniciaron esquemas de tratamiento individualizados para TB multidrogaresistente.

Además, se registraron 6 curas terapéuticas en los casos de TB extrapulmonar. El tratamiento empleado fue el Esquema 1 con un tiempo promedio de 8.5 meses (DS 1.37). En un caso no fue posible realizar el seguimiento del paciente debido a un cambio

domiciliario.

**Tabla 1.- Comparación entre los datos clínicos y terapéuticos de individuos con LES+TB y una población de individuos con LES.**

|                           | TB+LES        | LES            |
|---------------------------|---------------|----------------|
| Sexo (F/M)                | 14/0          | 28/0           |
| Edad años                 | 38.50 (14.75) | 35 (12)        |
| Duración de LES meses     | 80.07 (123)   | 43.07 (37.38)* |
| Tratamiento recibido      |               |                |
| -Corticoides (S/N)        | 14/14         | 28/28          |
| *dosis acumulada gr       | 23.26 (33.64) | 6.54(5.24)*    |
| -Ciclofosfamida (S/N)     | 4/14          | 14/28          |
| *dosis acumulada gr       | 15.28 (23.69) | 5.50 (6.91)    |
| -Ciclosporina A (S/N)     | 0/14          | 0/28           |
| *dosis acumulada gr       |               |                |
| -Azatioprina (S/N)        | 4/14          | 5/28           |
| *dosis acumulada gr       | 7.40 (12.97)  | 24 (316)       |
| Dosis de prednisona mg    | 18.39 (14.06) | 14.46 (10.39)  |
| Puntuación MEX-SLEDAI     | 6.00 (12.50)  | 11 (8.75)      |
| Antecedentes de TB        | 4/14          | 3/28           |
| Profilaxis con Isoniazida | 3/14          | 12/28          |

**Tabla 2.-Comparación entre el cuadro clínico y los hallazgos de laboratorio de individuos con LES+TB y una población de individuos con LES.**

| Condición                  | TB+LES | LES   |
|----------------------------|--------|-------|
| Artritis                   | 4/14   | 5/23  |
| Glomerulonefritis          | 7/7    | 16/12 |
| Vasculitis                 | 2/12   | 2/26  |
| Síndrome orgánico cerebral | 1/13   | 0/28  |
| Leucopenia                 | 4/10   | 17/11 |
| C3 bajo                    | 5/9    | 19/9  |

**Tabla 3.-Localización de la TB en individuos con LES.**

| Localización    | Número de casos |
|-----------------|-----------------|
| Pulmonar        | 7/14            |
| Extrapulmonar   | 7/14            |
| -osteoarticular | 1 caso          |
| -meníngea       | 1 caso          |
| -pleural        | 1 caso          |
| -endobronquial  | 1 caso          |
| -renal          | 1 caso          |
| -pericárdica    | 1 caso          |
| -cutánea        | 1 caso          |

Tabla 4.-Método de diagnóstico de la TB en individuos con LES.

| Método de diagnóstico   | Número de casos |
|-------------------------|-----------------|
| TB pulmonar             |                 |
| BK/cultivo              | 6/7 casos       |
| Cuadro clínico          | 1/7 casos       |
| TB extrapulmonar        |                 |
| BK/cultivo              | 3/7 casos       |
| Estudio histopatológico | 2/7 casos       |
| Cuadro clínico          | 2/7 casos       |

Tabla 5.-Patrón radiográfico de la TB pulmonar en individuos con LES.

| Patrón radiográfico     | Número de casos |
|-------------------------|-----------------|
| -Infiltración en parche | 4/7 casos       |
| -Infiltrado neumónico   | 2/7 casos       |
| -Lesión cavitaria       | 0/7 casos       |
| -Patrón miliar          | 0/7 casos       |
| -Patrón normal          | 1/7 casos       |

Tabla 6.-Comparación entre los datos clínicos y terapéuticos de individuos con LES y TB pulmonar o extrapulmonar.

| características                | TB pulmonar | TB extrapulmonar |
|--------------------------------|-------------|------------------|
| Edad años                      | 39 (6)      | 32(18)           |
| Duración de LES meses          | 132 (156)   | 36 (68)**        |
| Dosis acumulada de corticoides | 12.5 (55.7) | 5.18 (15.55)     |
| Dosis de prednisona mg         | 15 (20)     | 15 (35)          |
| Puntuación MEX-SLEDAI          | 6 (19)      | 6 (11)           |
| Antecedentes de TB             | 0/7         | 4-/7**           |
| Profilaxis con Isoniazida      | 2/7         | 1/7              |



Tabla 7.- evolución post – tratamiento de los pacientes con LES y TB

| <b>Evolución</b> | <b>Numero de casos</b> |
|------------------|------------------------|
| TB pulmonar      |                        |
| Curado           | 5/7 casos              |
| fracasado        | 2/7 casos              |
| TB extrapulmonar |                        |
| Curado           | 6/7 casos              |
| Fracasado        | 0/7 casos              |
| Se desconoce     | 1/7 casos              |



---

## DISCUSIÓN

El incremento de la supervivencia de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) desde el año 1950 es el resultado no sólo del mejor tratamiento instaurado, sino también del tratamiento de soporte de la insuficiencia renal (transplante y diálisis) así como de la disponibilidad de antibióticos modernos.<sup>1-12</sup>

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES, y la falla en el reconocimiento de los procesos infecciosos en estos pacientes, frecuentemente tiene consecuencias desastrosas. A pesar de que algunas enfermedades reumáticas se asocian a anormalidades de los sistemas de defensa, un factor de riesgo también importante para las infecciones severas es el uso de terapia inmunosupresora.<sup>6-12</sup> El reconocimiento y tratamiento de infecciones en la población de pacientes incluyen aspectos complicados como son:

- las manifestaciones clínicas de infección pueden ser difíciles de distinguir de aquellas de la enfermedad subyacente.

- los efectos de la terapia inmunosupresora pueden disminuir las manifestaciones usuales de los procesos infecciosos como la fiebre y los signos locales de inflamación.

- el espectro de patógenos potenciales es extenso, lo cual condiciona que el tratamiento empírico sea difícil.

Nosotros estudiamos algunos factores relacionados con la Tuberculosis en pacientes con LES. Entre los años 1990-2001 encontramos 12 casos de pacientes con LES y TB

La mediana de edad de los pacientes con LES+TB fue 38.50 años (RIC 14.75), la

cual no difirió significativamente del grupo control. Sin embargo se encontró diferencias en cuanto a la duración del LES entre ambos grupos. Concomitantemente se estudió el uso de medicamentos inmunosupresores encontrándose que todos los pacientes recibían corticoides y que el 28.5% recibían ciclofosfamida y azatioprina respectivamente, reconocidos como depresores del sistema inmunológico

La dosis acumulada de corticoides, en promedio de 23.26 gr (DS 33.64), fue mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron Tuberculosis con respecto a aquellos sin esta condición. Se conoce que los corticoides tienen efectos sobre los neutrofilos inhibiendo su migración, reduciendo su adherencia al endotelio vascular reduciendo su adherencia al endotelio vascular y reduciendo su actividad bactericida. Por otro lado tienen efecto a nivel monocitos alterado su quimiotaxis, actividad bactericida a producción de citoquinas inflamatorias como IL – TNF-alfa, así como a nivel de linfocitos redistribuyéndolos fuera de la circulación. Todos estos factores influyen en la patogenia de la tuberculosis.<sup>14</sup>

No se encontro asociación entre el uso de dosis de rednisona mayor al aumento del diagnostico de la TB ni entre una mayor actividad de lupus medida con la puntuación MEX – SLEDAI. Esta escala es una versión modificada del SLEDAI (Systemic Lupus Activity Criteria Count), desarrollada por Guzmán en el año 1992 para ser utilizada en países en vias de desarrollo en los cuales la estimación de los anticuerpos contra el dsDNA los niveles de complemento C3 no esta disponibles. Ha mostrado una adecuada correlación con otras escalas, a pesar de estar basada en la presencia o ausencia de 10 variables clínicas tomando como referencia los últimos 10 días de la evaluación.

Asimismo se estudió el antecedente de TB, presente en 4 de 14 pacientes con LES+TB y en 3 de 28 pacientes del grupo control. Estos datos epidemiológicos fueron similares a los de Yun Lee en pacientes coreanos así como los de Victorio Navarra<sup>2,3</sup>. Lai-Sham por el contrario evaluó una población de similar edad<sup>8</sup> pero con un tiempo de enfermedad de 2 años y medio, menor que el de nuestra serie.

Por otro lado, Sayargogliu en una población de pacientes con LES de Turquía<sup>5</sup>, presentó datos similares a los nuestros tanto para edad, duración de enfermedad, uso de inmunosupresores y dosis acumulada de corticoides. En esta serie se encontró una mayor frecuencia de compromiso renal en los pacientes con LES+TB en comparación con el grupo de pacientes con LES que no desarrolló esta condición. Así, hasta el 65% de pacientes turcos con LES+TB tuvieron compromiso renal, comparado con el 33% de pacientes con LES sin infección. También se encontró que en esta serie, casi todos los pacientes con LES+TB tuvieron compromiso articular.

En el Perú, Berrocal y Calvo encontraron compromiso renal en 6/8 pacientes con LES+TB y compromiso articular en 7/8 pacientes evaluados. En nuestra serie, por el contrario no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con LES con y sin Tuberculosis para los cuadros clínicos de vasculitis, compromiso renal, compromiso del sistema nervioso central, artritis y glomerulonefritis. Cabe resaltar que el compromiso articular fue encontrado en casi el 25% de pacientes y el renal en el 50% de pacientes. Tampoco encontramos diferencias para la frecuencia de leucopenia y de C3 bajo para los grupos de pacientes lúpicos con y sin infección.

Nuestros datos mostraron 50% de casos de TB pulmonar. Los casos de TB

extrapulmonar se presentaron en localizaciones poco habituales como TB cutánea, pericárdica, renal, endobronquial, pleural, meníngea y osteoarticular.

Berrocal y Calvo encontraron 4 casos (50%) de TB extrapulmonar, dos de los cuales tuvieron concomitantemente compromiso pulmonar.<sup>10</sup> Yum encontró 9 casos (60%) de TB extrapulmonar, 3 de los cuales tuvieron compromiso pulmonar concomitante.<sup>3</sup>

Lai-Sham en su serie de pacientes de Hong Kong encontró un 67% de compromiso extrapulmonar, llamando la atención que en el 42% de ellos fue necesario el tratamiento quirúrgico coayuvante al tratamiento farmacológico de la TB.<sup>2</sup>

Sayargogliu encontró una prevalencia de TB extrapulmonar de 45%, mientras que Victorio-Navarra encontró sólo un 26% de compromiso extrapulmonar en sus pacientes estudiados y es el resultado más bajo de todas las series revisadas a nivel mundial.<sup>5</sup>

En nuestra serie el método diagnóstico empleado para los casos de TB pulmonar fue el estudio del BK en esputo en 6/7 casos y por sospecha clínica en 1/7 casos. Sin embargo, para los casos de TB extrapulmonar el diagnóstico se hizo por estudio de BK en 3/7 casos, estudio histológico en 2/7 casos y por sospecha clínica en 2/7 casos.

El método empleado para el diagnóstico de Tuberculosis no ha sido señalado de manera explícita en la mayoría de estudios revisados con excepción del de Berrocal y Calvo, quienes realizaron predominantemente estudios de BK en muestras biológicas en 6/8 casos y estudios histopatológicos en 2/8 casos.<sup>10</sup>

El patrón radiográfico en los pacientes con TB pulmonar fue predominantemente el de infiltración en parche en 4/7 casos seguido de infiltrado neumónico parenquimal en 2/7 casos. No encontramos ningún caso de TB miliar ni de lesiones cavitarias.

Victorio-Navarra encontró predominantemente lesiones intersticiales en 32/42 casos, ubicadas mayormente en los segmentos pulmonares superiores. Sin embargo en 10/42 casos se encontró el patrón radiográfico de TB miliar (23.8%). Otros reportes como el de Young-Kim incluyeron a 22 pacientes con LES. El porcentaje de patrón miliar fue de 45.4% seguido de compromiso parenquimal en 27.3%.<sup>1</sup>

En otros reportes se ha encontrado también predominancia de compromiso neumónico tipo consolidación y patrón miliar también. Por otro lado, en casi todos los reportes se han descrito casos de tuberculosis pulmonar con patrón radiográfico tipo cavitario.<sup>1-5</sup>

Al comparar algunos datos clínicos entre los pacientes con LES que presentaron TB pulmonar versus los que presentaron TB extrapulmonar, no encontramos diferencias estadísticamente significativas para edad, dosis acumulada de corticoides, puntuación MEX-SLEDAI, y del uso de profilaxis con Isoniazida. Sin embargo, se encontraron diferencias en el tiempo de enfermedad, el cual fue comparativamente mayor en los pacientes con LES y TB pulmonar. Estos resultados difirieron de los de Victorio-Navarra quien encontró puntuaciones de actividad MEX-SLEDAI más altas en los casos de TB extrapulmonar.<sup>8</sup>

También se encontró que los pacientes con LES y TB extrapulmonar de nuestra serie tuvieron una mayor proporción de antecedentes de TB. En su totalidad, los casos correspondieron a casos de TB pulmonar.

Los datos de Lai-Sham mostraron diferencias en cuanto a una mayor duración de LES en los casos de TB pulmonar y la mayor proporción de muertes relacionadas a TB en los casos de TB extrapulmonar.<sup>2</sup>

Nuestros datos mostraron un tiempo promedio de tratamiento antituberculoso en pacientes con LES, mayor para los casos de TB extrapulmonar. Sin embargo algunos reportes como el de Berrocal-Calvo señalaron un tiempo promedio de tratamiento mas prolongado (9.6 meses ) con las medicamentos del esquema I y sin casos de drogoresistencia.<sup>10</sup> Por otro lado , Victorio – Navarra reporto el uso del mismo esquema por un tiempo entre 9 y 20 meses. La mortalidad para los casos de TB pulmonar y la mayor proporción y la mayor proporción de muertes relacionadas de TB en los casos de TB extrapulmonar.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

1-La población de los pacientes con LES+TB difirió de los pacientes sin infección tuberculosa en que tuvieron un mayor tiempo de enfermedad y recibieron una mayor cantidad de corticoides.

2-No se encontraron diferencias entre el compromiso sistémico de los pacientes con LES+TB y aquellos sin esta condición.

3-Se presentaron 7 casos (50%) de TB extrapulmonar en pacientes con LES. Respectivamente correspondieron a casos de TB osteoarticular, meníngea, pleural, endobronquial, renal, pericárdica y cutánea.

4-El diagnóstico de TB en los pacientes con LES se hizo por estudios de BK cultivo en 6/7 casos de TB pulmonar y en 3/7 casos de TB extrapulmonar. Sin embargo en 1/7 casos de TB pulmonar y 2/7 casos de TB extrapulmonar el diagnóstico se hizo por una sospecha clínica.

5-La presentación radiográfica de los pacientes con LES y TB pulmonar fue predominantemente la de infiltración en parche (4/7 casos). No se encontró ningún caso de patrón miliar ni de lesiones cavitarias.

6-No se encontraron diferencias significativas entre los casos de LES+TB pulmonar al compararlos con los casos de LES+TB extrapulmonar, con excepción de un mayor tiempo de diagnóstico de LES en los casos de TB pulmonar y de una mayor proporción de antecedentes de TB en los casos de TB extrapulmonar.





## RECOMENDACIONES

La población de pacientes con LES incluye a individuos susceptibles a infecciones por gérmenes oportunistas condicionada por la propia enfermedad y por el tratamiento inmunosupresor que reciben.

En ellos, la posibilidad de infección tuberculosa es alta por lo cual se debe tener en cuenta el empleo de profilaxis con Isoniazida.

Para el diagnóstico precoz debe tenerse siempre la sospecha clínica considerando que una elevada proporción de pacientes hará formas extrapulmonares de infección. La búsqueda del BK en esputo o en otras muestras biológicas debe ser siempre prioritaria.

Posterior al diagnóstico, deberá iniciarse el tratamiento con drogas antituberculosas de manera individualizada.



---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Young Kim H, Im J-G, Mo Goo J, Kyo Lee J, Woo Song J, Kwon Kim S. Pulmonary Tuberculosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *AJR* 1999; 173: 1639-1642.
- Lai#Sham T, K.Lí E, Wong SM, Szeto CC. Risk fáctors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol* 2002; 31:296#300.
- Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, et al. The incidence and clinical characterisfics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clín Exp Rheumatol* 2002;120:127#132.
- Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, Miyoshi T, Kagawa H, et al. Clinical charateristics of Mycobacterium tuberculosis infection among rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2004# 14:143#148.
- Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, et al. .Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus* 2004; 13:274278.
- Nóel V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génereau T, et al. Risk factors and prognostic imfluence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1141#1144.
- Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus.

- Curr Opin Rheumatol 2001j 3:345#351.
- Victorio-Navarra S.T.G, Edwin E, Arroyo C.G, Torralba T. Tuberculosis among Filipino patients with Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1996; 26: 628-364.
- Kim H., You C., Baek H., Lee E., Ahn C., Han J., Kim S., et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. Clin. Exp. Rheumatol. 1998. Jan; 16 (1):9-13
- Berrocal A., Calvo A., Cusi R., Vega E., Silicani A. Lupus Eritematoso Sistémico y Tuberculosis. Rev.Peru Reum. 1996; 2 (3):103-106
- Hernández Cruz B, Ponce de León-Rosales S, Sifuentes-Osorio J, Ponce de León-Garduño A, Díaz-Jouanen E. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. Clin Exp Rheumatol. 1999; 17: 81-87
- Lai Sham T, K Li E, Wong S-M, Cheuk-Chum S. Tuberculosis in Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. Abstract 1154 from 2001 Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology
- Ellner J. The immune response in human Tuberculosis-implications for Tuberculosis control. JID 1997; 176: 1351-1359.
- Segal B.H., Sneller M.C. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with Rheumatic Diseases. En: Rheumatic Disease Clinics of North America. Vol 23. Number 2. W.B. Saunders Company; 1997. p. 219-37
- Dannenberg A.M. Inmunopatogenia de la tuberculosis pulmonar. Hospital Practice (ed. esp.) 1993;8: 45-53.
- Schluger N.W, Rom W.N. The host immune response to Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 679-691
- Barnes P.F, Wize B. Type 1 Cytokines and the Pathogenesis of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1773-1774.
- Hirsch C.S, Toosi Z, Othieno C, Johnson J, Schwander S.K., Robertson S, Wallis R, et al. Depressed T-cell Interferon Gamma responses in Pulmonary Tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. JID 1999; 180: 2069-2073.
- Zaharatos G.J, Behr M.A, Libman M.D. Profound T-Lymphocytopenia and Cryptococemia in a human immunodeficiency virus-seronegative patient with Disseminated Tuberculosis. CID 2001; 33: e125-128.
- Black G.F, Dockrell H.M, Crampin A.C, Floyd S, Weir R.E., Bliss L., Sichali L, et al. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and Tuberculosis Mycobacterial Antigens in Northern Malawi. JID 2001; 184: 322-329.
- Behr-Perst S.I, Munk M,E, Schaberg T, Ulrichs T, Schultz R.J and Kaufmann S.H.E. Phenotypically activated T Lymphocytes in the peripheral blood of patients with Tuberculosis. JID 1999; 180: 141-149.
- Seah G.T, Scott G.M and Rook G.A.W. Type 2 cytokine gene activation and its relationship to extent of diseases in patients with Tuberculosis. JID 2000; 181:

385-389.

- Havlir D.V , Barnes P.F. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-374.
- Gaitonde S, Patham E, Sule A, Mittal G, Joshi V.R. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 251-253.
- Gilliland G.R, Tsokos G.C. Prophylactic use of antibiotics and immunisations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 191-192.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classifications of Tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
- Tobin M. Tuberculosis, lung infections, and interstitial lung disease in AJRCCM 2000. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1774-1788.
- American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
- Schwartzman K. Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *JAMC* 2002; 166: 759-761.
- Cohn D.L. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Renewed Opportunity for Tuberculosis Control. *CID* 2000; 31: 120-124.
- Ziv E, Daley C.L, Blower S.M. Early Therapy for Latent Tuberculosis Infection. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 381-385.
- Hale Y.M, Pfyffer G.E, Salfinger M. Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Infections: New Tools and Lessons Learned. *CID* 2001; 33:834-846.
- Casado J.L, Moreno S, Fortún J, Antela A, Quereda C, Navas E, Moreno A et al. Risk factors for development of Tuberculosis after Isoniazid Chemoprophylaxis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *CID* 2002; 34: 386-389.
- Abel S, Césaire R, Calles-Quist D, Béra O, Sobesky G, Cabié A. Active Tuberculosis in Individuals Infected with Human Immunodeficiency Virus after Isoniazid Prophylaxis. *CID* 2000; 31: 1495-1497.
- Leonard M.K, Larsen N, Drechsler H, Blumberg H, Lennox J, Arellano M, Filip J et al. Increased Survivals of Persons with Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection, 1991-2000. *CID* 2002; 34: 1002-1007.
- Carvallo Aurelio. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Bases y principios de la Reumatología. Vol 1. Lima, Perú: Boehringer Ingelheim; 1997.p. 141-65
- Ministerio de Salud. Tuberculosis en el Perú. Informe 2000. Primera Edición. Lima-Perú. 2001
- Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Informes Anuales. Ministerio de Salud. Perú.2003
- Khanna S., Pal H., Pahdey R.M., Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43:1536#1540.



# ANEXOS

## 6.1.-Ficha clínica

**TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON LES  
INTIMO CASO CLINICO**

Condición: <> O Caso K-Covid

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  
 HC \_\_\_\_\_  
 Sexo: <> M- Masculino F- Femenino

**\*DATOS SOBRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

TE \_\_\_\_\_ meses  
 TUJ positivo \_\_\_\_\_  
 Corticoide <S/N> dosis acumulada con \_\_\_\_\_  
 Ciclofosfárido <S/N> dosis acumulada día \_\_\_\_\_  
 Otros \_\_\_\_\_  
 Ciclosporo A <S/N> \_\_\_\_\_  
 Azatioprina <S/N> \_\_\_\_\_

Taxanona actual \_\_\_\_\_  
 BLEBAJ \_\_\_\_\_

**\*DATOS SOBRE LA TUBERCULOSIS**

TRO\_ 1 pulmonar 2-complicada \_\_\_\_\_  
 o en 2 pulmones \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICO**  
 TRC pulmonar\_ 1 BK positivo 2-Cáncer 3-Chiste  
 TRC complicada\_ 1 BK a cistitis 2-hipertensión

PROFLAXIS <S/N> dosis \_\_\_\_\_ mg tiempo/uf \_\_\_\_\_ meses

ANTECEDENTE TB <S/N> tiempo/uf \_\_\_\_\_ años

TT (BACTERIA) \_\_\_\_\_ tiempo \_\_\_\_\_ meses

CORRECCIÓN FINAL\_ 1-curado 2-curado 3-fallecido 4-fallecido  
 5-curado