



**DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS LATENTE
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO:
MANTOUX FRENTE A T.SPOT.TB**

**María del Mar Arenas Miras
Granada 2015**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María del Mar Arenas Miras
ISBN: 978-84-9125-658-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43403>

Agradecimientos:

Me gustaría agradecer en primer lugar a la Dra. Carmen Hidalgo Tenorio toda su ayuda y apoyo a la hora de realizar este trabajo. Gracias Carmen por haber pasado de ser tutora a directora de tesis, compañera de trabajo y finalmente amiga. Muchísimas gracias porque sabes que sin tí este proyecto nunca se habría realizado.

A Juan Jiménez Alonso, por haberme transmitido la esencia de la Medicina Interna y enseñado lo que significa ser un buen internista.

A la Dra. Pilar Jiménez Gámiz, por su apoyo incondicional y por su dedicación en este proyecto.

A Dña. Ana Rosales Martín, auxiliar de la Unidad de Enfermedades Sistémicas, y Mercedes Alvarez Romero, enfermera de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, por su compañerismo y ayuda inestimable.

Con mucho cariño a mis compañeros de residencia y en especial a “el bloque” (Isabel Martínez, Fernando Nebrera, Jose Miguel García, Pedro Alarcón y Pilar Baños), por haber hecho de mi residencia uno de los mejores años de mi vida y por haberme enseñado el significado de la palabra AMISTAD.

Y finalmente, y no menos importante, más que agradecer me gustaría dedicar este trabajo a mis padres y hermanas:

Gracias papá por haberme enseñado que las cosas se consiguen en la vida con esfuerzo y estudio. Espero que estés orgulloso allí donde estés.

Gracias mamá por haberme enseñado el significado de las palabras FAMILIA y SACRIFICIO. Todo un ejemplo.

Y finalmente a mis hermanas (Isabel Aurora, Amalia y María José) con las que mi vida no tendría sentido y con las que paso (y pasaré) los mejores momentos de mi vida.

Lista de abreviaturas:

ACR	American Collegue of Rheumatology
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
ATS	American Thoracic Society
CCAA	Comunidades autónomas
CTC	Corticoides
ECDC	Centro Europeo para la prevención y control de enfermedades
HAP	Hipertension arterial pulmonar
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad
IECAS	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IGRA	Interferon gamma release assays
IS	Inmunosupresores
ITL	Infección tuberculosa latente
LCSA	Lupus cutáneo subagudo
LED	Lupus eritematoso discoide
LES	Lupus eritematoso sistémico
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PPD	Proteína derivada purificada
PT	Prueba de tuberculina
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

TB Tuberculosis

THS Terapia Hormonal Sustitutiva

UE Unión Europea.

UV Radiación ultravioleta

VEB Virus de Epstein-Barr

VIH Virus de la inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....

- 1.1. Introducción
- 1.2. Epidemiología
- 1.3. Etiopatogenia.
 - 1.3.1. Factores inmunológicos.
 - 1.3.2. Factores genéticos.
 - 1.3.3. Factores ambientales.
 - 1.3.4. Factores hormonales.
- 1.4. Manifestaciones clínicas.
 - 1.4.1. Manifestaciones clínicas generales.
 - 1.4.2. Manifestaciones musculoesqueléticas.
 - 1.4.3. Manifestaciones cutáneas.
 - 1.4.4. Manifestaciones cardiopulmonares.
 - 1.4.5. Manifestaciones renales.
 - 1.4.6. Manifestaciones neuropsiquiátricas.
 - 1.4.7. Manifestaciones hematológicas.
 - 1.4.8. Otras manifestaciones clínicas.
- 1.5. Criterios diagnósticos.
- 1.6. Tratamiento.
 - 1.6.1. Manifestaciones cutáneas.
 - 1.6.2. Manifestaciones cardiopulmonares.
 - 1.6.3. Manifestaciones renales.
 - 1.6.4. Manifestaciones neuropsiquiátricas.
 - 1.6.5. Manifestaciones hematológicas.

2. TUBERCULOSIS.....

- 2.1. Introducción.
- 2.2. Datos demográficos generales y situación de la tuberculosis en España.
- 2.3. Infección tuberculosa latente.
- 2.4. Patogenia.
- 2.5. Factores predisponentes.
 - 2.5.1. Factores relacionados con el huésped.
 - 2.5.1.1. Sustancias de abuso.
 - 2.5.1.2. Estado nutricional.
 - 2.5.1.3. Enfermedades con mayor riesgo.
 - 2.5.1.4. Inmunodepresión.
 - 2.5.1.5. Edad y género.

2.5.2. Factores sociales y ambientales.

2.5.2.1. Contacto familiar estrecho.

2.5.2.2. Áreas endémicas y comunidades cerradas.

2.5.2.3. Bajo estatus socioeconómico.

2.6. Clínica.

2.7. Diagnóstico.

2.8. Tratamiento.

3. TUBERCULOSIS Y LES.....

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....

4.1. Hipótesis.

4.2. Objetivos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.....

5.1 Definición del estudio.

5.2 Definición de variables.

5.3 Pacientes y método.

5.5 Análisis estadístico.

6. RESULTADOS.....

6.1 Características de los pacientes; resultados del mantoux y T.SPOT.TB.

Análisis univariante.

6.2. Análisis bivariante.

6.3. Análisis multivariante.

7. DISCUSIÓN.....

8. CONCLUSIONES.....

9. BIBLIOGRAFÍA.....

10. ANEXO 1.

11. ANEXO 2.

12. PUBLICACIONES

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, a menudo febril, multisistémica, que afecta al tejido conjuntivo fundamentalmente de la piel, articulaciones, riñones y membranas serosas. Su etiología es desconocida, pero se cree que es consecuencia de un fallo en la regulación del sistema inmune (1).

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune, y una de las más frecuentes junto a la Artritis Reumatoide. Está aumentando en cuanto a su incidencia en los últimos años (2), debido entre otras causas al diagnóstico de casos leves y paucisintomáticos, favorecido por el desarrollo de diversas pruebas inmunológicas como la determinación de anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anti-ENA, o la utilización desde 1982 de unos criterios más sensibles para la clasificación del LES, revisados en 1997 (3), y recientemente, en 2012 (4) por el grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics); y también, al incremento en la supervivencia de los enfermos gracias a los avances en el tratamiento y mejor conocimiento de la enfermedad (5).

El LES es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres en edad fértil, lo que se atribuye en parte a al efecto de los estrógenos (6). Tiene una amplia variación de manifestaciones clínicas, desde un simple rash cutáneo sin compromiso de órganos a una enfermedad con afectación multisistémica agresiva, que puede comprometer la vida del paciente (7).

1.2. Epidemiología

La prevalencia del LES es de 20-150 casos/100.000 habitantes, con importantes variaciones geográficas y raciales (8), predominando en áreas urbanas (9) y pacientes de raza no-blanca.

Tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad tienden a ser mayor en Europa y Australia comparado con los Estados Unidos; y dentro de Europa en Suiza, Islandia y España (10). Concretamente en nuestro país, según el estudio EPISER (sistema de vigilancia para el conocimiento de la prevalencia de enfermedades

reumáticas), la prevalencia del LES es de 91 casos por 100.000 personas, aunque varía de unas regiones a otras (11).

La mayor frecuencia del LES en mujeres ha sido atribuida en parte a factores hormonales (12). Así, se ha visto en diferentes estudios que las mujeres con menarquia precoz o tratadas con medicamentos que contengan estrógenos (como algunos anticonceptivos hormonales o terapias hormonales sustitutivas), tienen un riesgo incrementado de esta enfermedad (6). En esta línea, se han descrito al menos tres genes localizados en el cromosoma X que predispone a LES (13).

La edad diagnóstica de la enfermedad suele estar en la mayoría de los casos entre los 16 y 55 años, habiendo un 20% de diagnósticos en menores de 16 años, y un 15% en mayores de 55 (14,15).

La raza es otro de los aspectos que influyen en la distribución y pronóstico de la enfermedad. La prevalencia de LES entre las mujeres negras que emigran a Europa es superior al de las mujeres blancas europeas (16), al igual que la prevalencia en mujeres afroamericanas que en blancas americanas (17). En cuanto al pronóstico, la raza negra es un indicador de mala evolución independientemente del estatus socioeconómico (18), variando ampliamente la situación clínica y el grado de enfermedad en diferentes países, y grupos étnicos (19).

1.3. Etiopatogenia

Aunque la etiología de esta enfermedad aún es desconocida, sí se ha evidenciado la influencia de diversos factores que pueden estar implicados en su desarrollo

1.3.1. Factores inmunológicos:

Algunos estudios implican a determinados microorganismos en la etiopatogenia del LES, los cuales favorecerían en personas susceptibles hiperproducción de autoanticuerpos, desencadenando así una respuesta inmune anómala (20); y finalmente la aparición de síntomas prodrómicos que precederían al debut de la enfermedad clínicamente evidente (21). También habría que tener en consideración, que los pacientes con LES presentan defectos en la eliminación de células apoptóticas

favorecedoras de una presentación aberrante de autoantígenos por parte de los linfocitos T y B (22).

Se ha comprobado por otra parte, que tanto los monocitos como los linfocitos B procedentes de sangre periférica de enfermos lúpicos generan de manera espontánea grandes cantidades de IL-10, lo que se ha correlacionado con índices clínicos y serológicos de actividad lúpica, especialmente con títulos elevados de anticuerpos (Ac) anti-DNAn. Por otra parte, el bloqueo de esta citoquina mediante anticuerpos anti-IL-10 provoca un descenso en la producción de Ac anti-DNAn, y detiene la proliferación y diferenciación de linfocitos. Por todo ello, se considera la IL-10 y, en menor medida, la IL-6, como una de las claves en la etiopatogenia del LES. (23). Junto a esto, se ha descrito cierta asociación entre el polimorfismo genético del locus que codifica la IL-10 y la expresión de LES en humanos, sugiriendo que la disrregulación de esta interleukina podría tener una base genética (24). Otra citoquina, la IL-12, podría desempeñar, asimismo, un papel destacado en la etiología del LES (25).

Entre las diversas alteraciones inmunológicas que se presentan en los pacientes con lupus, que contribuyen a la perpetuación en la producción de auto-anticuerpos e inmunocomplejos circulantes, tendríamos por ejemplo el incremento en la circulación de células plasmáticas (26), disminución de células T citotóxicas, y activación policlonal de las células B (27) con defectos en su tolerancia (28). Otro de los factores que ha sido implicado en el mantenimiento de esta situación sería un elevado nivel de interferon-alpha en estos pacientes (29), los cuales contribuirían a mantener el proceso inflamatorio (30), relacionado con el grado de actividad de la enfermedad (31).

1.3.2. Factores genéticos

Aunque la predisposición genética en el desarrollo del LES parece evidente, la mayoría de los genes susceptibles todavía se desconocen, si bien se ha demostrado que, al menos, una docena de genes podrían estar implicados (32). Estos genes participarían a través de diferentes vías modulando o modificando la expresión de otros genes, y favoreciendo directamente trastornos en el sistema inmune (déficit de

factores del complemento, formación de autoanticuerpos patógenos, manejo de inmunocomplejos, regulación de la apoptosis, hiperexpresión de antígenos de activación de los linfocitos B, procesamiento y presentación de antígenos, conformación de los receptores de los linfocitos T).

En esta misma línea de investigación se han realizado estudios en gemelos con LES que han demostrado una concordancia 8 veces mayor entre monocigotos que dicigotos (33). Por otro lado, en ciertas investigaciones llevadas a cabo en familias de pacientes con LES se ha observado como de un 5 a 12% presentaban la enfermedad (34). Dicha predisposición genética se encuentra en genes localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Las asociaciones más habituales son las de los alelos de clase II HLA DR2 y DR3, y sus respectivos haplotipos (35).

Además, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos IgG frente a la beta 2-glicoproteína I, asociado con fenómenos trombóticos, está estrechamente relacionada con algunos haplotipos (36).

Por otra parte, se ha establecido una importante relación entre el déficit de algunos componentes del complemento y el riesgo de desarrollar LES. Así, un déficit del C4A (C4AQ0) es un factor de riesgo para padecer enfermedad lúpica (37), y el déficit de C1q se ha asociado a formas clínicas más severas. El mecanismo por el cual el déficit de C1q predispone a LES puede ser una disminución del aclaramiento de inmunocomplejos circulantes o, como Walport y cols. (38) sugieren, puede ocurrir que C1q intervenga en la regulación de la apoptosis, promoviendo la eliminación de restos celulares potencialmente inductores de la formación de autoanticuerpos.

1.3.3. Factores ambientales

La luz del sol, y más concretamente la radiación ultravioleta (UV), es el factor ambiental que más claramente se ha relacionado con la activación e incluso patogénesis del LES (39). Otros factores medioambientales que han sido implicados son la sílice cristalina (40), el tabaco (41) y multitud de fármacos, (principalmente la procainamida, hidralacina, isoniacida, metil-dopa, quinidina y clorpromacina). Diversos agentes antimicrobianos, fundamentalmente de tipo viral, han sido también implicados en la patogenia del LES. De entre todos ellos destaca el Virus de Epstein-Barr (VEB)(42).

Por último, en un meta-análisis publicado recientemente se encontró que la ingesta moderada de alcohol podría tener un efecto protector sobre la enfermedad (43).

1.3.4. Factores hormonales

Los estrógenos, la prolactina, así como una producción inadecuada de progesterona, han sido relacionados con el desarrollo del LES (44).

El uso de anticonceptivos orales con estrógenos se ha asociado con un incremento en el desarrollo de LES del 50% (45). Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con LES clínicamente estable, el tratamiento con anticonceptivos orales durante un año no incremento el número de brotes (46). En cuanto al empleo de Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), parece aumentar la actividad de la enfermedad en mujeres postmenopaúsicas, aunque las evidencias sobre este hecho son contradictorias (47, 48).

1.4. Manifestaciones clínicas

Las formas clínicas de la enfermedad, así como el curso de la misma, son muy variables, caracterizándose por periodos de remisión que alternan con recaídas clínicas. Además, la agresividad de las manifestaciones varía de unos pacientes a otros.

1.4.1 Manifestaciones clínicas generales. Incluyen astenia, anorexia, fiebre, pérdida de peso y malestar general, son frecuentes tanto al comienzo como durante el curso de la enfermedad, y suelen presentarse en un 50-100% de los pacientes.

1.4.2 Manifestaciones musculoesqueléticas. Son las más frecuentes, ocurren en el 90% de los pacientes en algún momento de la evolución (49), y habitualmente se trata de artralgias y mialgias. La artritis ocurre en un 65-70% de los pacientes siendo típicamente poliarticular, simétrica, no erosiva y de localización predominante en medianas y pequeñas articulaciones.

1.4.3 Manifestaciones cutáneas. Se presentan en el 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad, y no guardan necesariamente relación directa con la actividad de la enfermedad en otros órganos (50). Se distingue entre lesiones inespecíficas la fotosensibilidad, alopecia, urticaria, púrpura, y como lesiones específicas las tres entidades siguientes:

Lupus cutáneo agudo: el eritema malar constituye la lesión más característica presente en el 20-60% de los pacientes con LES y casi exclusivo de pacientes con enfermedad activa. Existe una variante generalizada menos frecuente que se presenta como erupción morbiliforme o exantematosa. Así mismo, el lupus eritematoso bulloso (similar al penfigoide), y el eritema máculo-papular o morbiliforme lúpico se manifiestan en menos del 5% de los pacientes (51).

Lupus cutáneo subagudo (LCSA): se caracteriza por lesiones simétricas y confluentes que no dejan cicatriz, localizadas en hombros, escote, brazos y espalda. Pueden ser de tipo pápulo-escamoso o anular policíclico. El LCSA está muy asociado a fotosensibilidad y artromialgias. La mayoría de los pacientes con este tipo de rash presenta anticuerpos anti SS-A/Ro, anti SS-B/La y en cierto modo con menor riesgo de manifestaciones clínicas más severas como la nefritis (52).

Lupus cutáneo crónico: lesiones eritemato-descamativas o hiperqueratósicas, que dejan cicatriz y que son conocidas también como lupus eritematoso discoide (LED). Conlleva afectación exclusiva de la piel en el 90% de los casos, siendo la cara y el cuero cabelludo las zonas más comúnmente afectadas (53).

1.4.4. Manifestaciones cardiopulmonares (60%). La más frecuente es la pleuritis (habitualmente bilateral y que puede asociar o no derrame pleural), y pericarditis. También, puede aparecer neumonitis, fibrosis intersticial, hipertensión pulmonar, miocarditis, endocarditis de Libman-Sacks (generalmente clínicamente silente), y enfermedad coronaria precoz,

siendo el infarto agudo de miocardio causa de fallecimiento en el 3-25% de los pacientes. La arteriosclerosis es con diferencia la alteración más frecuente y una de las principales causas de morbimortalidad considerándose el LES como un factor de riesgo vascular independiente (54, 55).

1.4.5. Afectación renal. Es clínicamente aparente en el 50% de los pacientes, sin embargo la mayoría de ellos presentan enfermedad subclínica. Cerca del 30% de los pacientes desarrollaran una nefritis lúpica significativa, que es un marcador de gravedad de la enfermedad. Desde un punto de vista anatomopatológico se distinguen, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (56), seis tipos de afectación renal, las cuales poseen implicaciones pronósticas y terapéuticas específicas (57).

1.4.6. Manifestaciones neuropsiquiátricas (45%-90%). Varían ampliamente según las series consultadas, pudiendo afectar a cualquier parte del sistema nervioso (58). Dentro de estas se distinguen las de tipo central, (meningitis aséptica, enfermedad desmielinizante, cefaleas, trastornos cognitivo), y las de tipo periférico, (mono-polineuropatías, disfunción autonómica). Entre las manifestaciones psiquiátricas destacan los trastornos de ansiedad, del estado de ánimo y psicosis. La cefalea es uno de los síntomas más frecuentes que se presentan en más del 20-40% de los pacientes, y la disfunción cognitiva, habitualmente leve, hasta en el 20-30% de los casos (59,60).

1.4.7. Manifestaciones hematológicas (85%). La anemia es la más frecuente presentándose generalmente como una anemia de trastorno crónico. La anemia hemolítica es una complicación característica de la enfermedad, oscilando su prevalencia entre un 8 y 28% (61). La linfopenia se ha encontrado hasta en un 43- 66% de los pacientes, y trombopenia 7-30%, habiéndose relacionado con la actividad de la enfermedad (62).

1.4.8. Otras manifestaciones clínicas. Entre ellas podemos encontrarnos manifestaciones *oculares* (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis, síndrome seco...), *digestivas* (vasculitis mesentérica, hepatopatía, enteropatía pierdeproteínas...), fenómeno de Raynaud y las relacionadas con el síndrome antifosfolípido (30-50%).

1.5. Criterios diagnósticos

Ante la sospecha clínica de LES los anticuerpos antinucleares (ANA) constituyen la prueba analítica más importante. Poseen una sensibilidad cercana al 100%, de tal forma que, ante la sospecha de LES, la negatividad de los ANA obliga a buscar un diagnóstico alternativo (63).

Los ANA son inmunoglobulinas que reconocen componentes moleculares del núcleo celular. Se presentan en los pacientes con LES habitualmente a título significativo (1/160 o mayor) títulos bajos (1/40) tienen un 30% de falsos positivos, disminuyendo esta cifra hasta 3% en caso de títulos elevados (1/320). Los enfermos con LES pueden presentar cualquier patrón de ANA, siendo el más sugerente de lupus el periférico o en anillo, producido en un 96% de los casos por anti-DNA (95%), y anti-Smith (anti-SM). Los anti-DNA se relacionan con afectación renal y actividad de la enfermedad. Junto a estos, en los pacientes con lupus se pueden encontrar otras especificidades antigénicas como (64):

- Anti-RNP (30-40%), relacionados con miositis y fenómeno de Raynaud.
- Anti-Ro/SS-A (24-30%), relacionados con lupus neonatal, lupus cutáneo subagudo, Síndrome de Sjögren que suelen ir acompañados de anti-La/SS-B.
- Anti-ribosomal PO (10%), se ha relacionado con la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, aunque esto es controvertido.
- Antihistona (50-70%), presente en el 95% de los casos de LES inducido por fármacos.
- Antifosfolípidos (anticardiolopina, anticoagulante lúpico y anti-beta2glicoproteína I) (25-30%), asociados con la aparición de trombosis venosas y arteriales, pérdidas fetales recurrentes, livedo reticularis, trombocitopenia y

anemia hemolítica.

-Anti-Ku (1-15%), que se presenta también en la hipertensión pulmonar primaria.

-Anti- HSP 90, relacionados con la polimiositis y Síndrome de Sjögren.

Los criterios diagnósticos de LES fueron establecidos por la ACR (American College of Rheumatology), siendo aceptados y empleados internacionalmente (tabla 1.1) (3). Tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96%, siendo necesario cumplir 4 o más criterios para diagnosticar a un paciente de LES.

Tabla 1.1. Criterios de la ACR para la clasificación de LES

CRITERIO	DEFINICIÓN
ERITEMA MALAR	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares.
LUPUS DISCOIDE	Placas circulares eritematosas en relieve con descamación adherente y tapones foliculares; en ocasiones conlleva cicatrices atróficas.
FOTOSENSIBILIDAD	Eritema inducido por la exposición solar, referido por el paciente o visto por el médico.
AFTAS ORALES	Úlceras en cavidad oral o nasal, generalmente indoloras, observadas por el médico.
ARTRITIS	No erosiva de 2 o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame.
SEROSITIS	Pleuritis o pericarditis demostradas por electrocardiograma (ECG), roce o signos de derrame.
ALTERACIÓN RENAL	Proteinuria > 0,5 g/d o ≥ 3 + o cilindros celulares, hemáticos, granulares o mixtos.
ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	Convulsiones o psicosis no atribuibles a otras causas.

ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA	Anemia hemolítica o leucopenia <4.000/ml o linfopenia <1.500/ml o trombopenia <100.000/ml confirmadas en 2 ocasiones y no debidas a otra causa.
ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA	Presencia de anticuerpos anti-DNA, anti-Sm o anticuerpos antifosfolipídicos: 1) Anticardiolipina IgM o IgG a título significativo, 2) test de anticoagulante lúpico positivo realizado mediante una prueba estandarizada o 3) falso positivo de lúes confirmado en 2 determinaciones separadas 6 meses mediante pruebas treponémicas.
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	Título elevado de ANA por inmunofluorescencia directa (o similar) no debido a fármacos.

Recientemente, estos criterios han sido revisados por el grupo SLICC, proponiendo 17 criterios (11 clínicos y 6 inmunológicos). Poseen mayor sensibilidad (97%) pero menos especificidad (84%) que los criterios de la ACR. Según este grupo, un paciente puede ser clasificado como LES si presenta al menos 4 de los 17 criterios que proponen, incluyendo al menos 1 clínico y 1 inmunológico, o bien tener nefritis confirmada con biopsia, y ANA o anti-DNA positivos (65).

1. 5. Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento de los pacientes con LES es controlar la inflamación sistémica y manifestaciones clínicas así como prevenir la aparición de brotes mediante un tratamiento de mantenimiento para evitar daño orgánico irreversible (66).

Como medidas generales se debe recomendar al paciente evitar la exposición solar mediante el empleo de crema protectora de alta gradación, mantener una dieta adecuada con realización de ejercicio físico, evitar el estrés cotidiano y abstenerse de fumar; siendo importante también el control de factores clásicos de riesgo vascular por el incremento demostrado que tienen de padecer enfermedades cardiovasculares (67,

68). Asimismo, estaría indicado iniciar tratamiento con antipalúdicos, fármacos que constituyen una de las piedras angulares del tratamiento y actúan como inmunomoduladores (69). La hidroxiclороquina (el más utilizado en la práctica clínica), además de ser útil en las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas, ha demostrado prevenir el daño renal y neurológico en el transcurso de la enfermedad (70).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se usan para el control sintomático de artralgias y artritis, mientras que los corticoides (CTC) usados a distintas dosis, tienen un amplio abanico de posibilidades. Son útiles tanto para el control de manifestaciones articulares que no responden a AINES hasta para situaciones donde la vida del paciente corre peligro. A pesar de sus beneficios, y debido a los frecuentes (y en ocasiones serios) efectos secundarios, en un intento de reducir la dosis de los mismos y controlar la actividad de la enfermedad se iniciará tratamiento con inmunosupresores (IS) (66).

En cuanto a las recomendaciones de tratamiento en función del órgano afectado, las recomendaciones a veces se basan en opiniones de expertos o experiencia clínica previa, debido a la falta de estudios clínicos controlados realizados en cada uno de los escenarios:

1.6.1. Manifestaciones cutáneas:

La azatrioprina ha demostrado ser efectiva en lupus cutáneo severo y en vasculitis con poca respuesta a CTC en pequeñas series de casos (71) o en terapia de mantenimiento después de la inducción con ciclofosfamida intravenosa en lupus cutáneo severo (72). El metotrexate también se ha demostrado eficaz en control de síntomas cutáneos y articulares permitiendo la reducción de dosis de CTC (73).

1.6.2 Manifestaciones cardiopulmonares:

En casos de miocarditis lúpica, existen datos de series de casos que demuestran mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y sintomatología del fallo

cardíaco gracias al tratamiento combinado de CTC y ciclofosfamida intravenosa asociado o no a inmunoglobulinas intravenosas (74,75)

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) con clase funcional de la NYHA (New York Heart Association) II a IV, se han demostrado beneficiosos tratamientos combinados de CTC y ciclofosfamida intravenosa, mejorando la clase funcional, la prueba de los 6 minutos, la presión media pulmonar y la presión sistólica del ventrículo derecho (76,77). Para pacientes sintomáticos con HAP diagnosticada, se han demostrado eficaces los antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa y prostanoides, que pueden usarse en combinación con IS (76).

En cuanto a la enfermedad intersticial pulmonar, el tratamiento de elección se basa en la experiencia y evidencia clínica de estudios realizados en pacientes con esclerosis sistémica (77).

1.6.3. Manifestaciones renales

Para el tratamiento de la nefritis lúpica en clase funcional III/IV, la mayoría de los expertos prefieren el micofenolato junto con CTC intravenosos frente a la ciclofosfamida debido a la mayor toxicidad a largo plazo de ésta última, aunque los beneficios de ambos son similares (78) y ambas son recomendadas por la ACR (79). En caso de pacientes no respondedores a la terapia de inducción previa la experiencia con rituximab ha sido positiva, posicionándose como fármaco de elección en estos casos (79-81). En casos de nefritis lúpica clase V, existe consenso en comenzar la terapia de inducción con micofenolato y CTC intravenosos, y si no existe respuesta, cambiar el tratamiento a ciclofosfamida intravenosa. Ciclosporina (82), tacrolimus (83) y belimumab han sido propuestos como alternativas en caso en los que fracasa la terapia de inducción, tanto en nefritis clase III/IV como V. En todos los casos, existe acuerdo en combinar el tratamiento IS con hidroxicloroquina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).

1.6.4. Manifestaciones neuropsiquiátricas:

Se han realizado estudios controlados con ciclofosfamida intravenosa que han demostrado su utilidad para el tratamiento de crisis epilépticas, neuritis óptica, neuropatía craneal o periférica, coma, afectación bulbar, mielitis transversa mononeuritis múltiple (84).

1.6.5. Manifestaciones hematológicas:

Existen algunos datos referentes a la trombocitopenia relacionada con el LES refractaria a tratamiento con CTC que responden a pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa (85). En la trombocitopenia de causa autoinmune el tratamiento incluye inmunoglobulinas intravenosas, inmunoglobulinas anti-D, rituximab y danazol (86,87) Existen nuevos tratamiento para la púrpura trombocitopénica idiopática, como el trombopag, que quizás podrían utilizarse en el LES (66).

2. TUBERCULOSIS

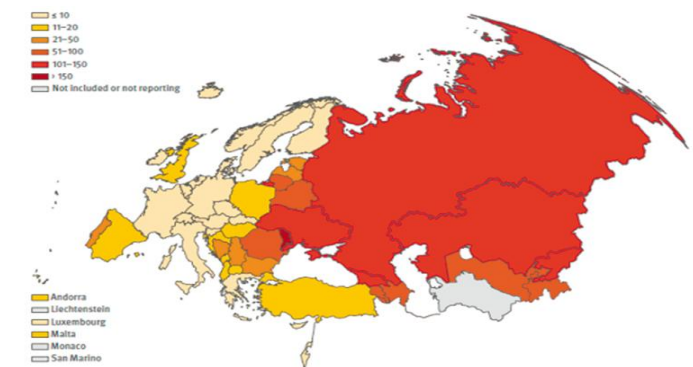
2.1 Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas más prevalentes a nivel mundial y con una distribución geográfica universal. En los últimos años, aunque parece haber disminuido globalmente la incidencia de la enfermedad, todavía es considerado un problema de salud pública importante con 8.6 millones de personas enfermas en 2012 y 1.4 millones de muertes según datos recientes de la OMS (88).

2.2 Datos demográficos generales y situación de la tuberculosis en España.

La epidemiología de la TB varía sustancialmente de unos países a otros (figura 1.2). La vigilancia de la tuberculosis en los países de la Unión Europea/Área Económica Europea (UE/AEU) corresponde al ECDC (Centro Europeo para la prevención y control de enfermedades). España está considerada como un país de baja incidencia según los criterios de este organismo, que incluye en este grupo a los países con incidencia <20 casos/100.000 habitantes (89). Sin embargo, según la OMS, España no sería considerado un país de baja incidencia de TB, ya que se utilizan criterios distintos a los del ECDC (para la OMS una tasa inferior a 10 casos/100.000 habitantes sería considerada de baja incidencia).

Figura 1.2. Tasas de Notificación de tuberculosis en los países de la Región Europea de la OMS, 2012. Fuente: ECDC/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm, ECDC 2014



Según los últimos datos del informe conjunto realizado por ECDC y la OMS (90) correspondiente al año 2012, nuestro país ocuparía el noveno lugar con respecto a la tasa de notificación de TB con 13 casos/100.000 habitantes; tasa muy similar a la media de la UE (13,5 casos/100.000 habitantes) y a la de Reino Unido (14 casos/100.000 habitantes) pero superior a la de países como Irlanda (8 casos/100.000 hab), Dinamarca (7 casos/100.000 hab), Holanda (5,7 casos/100.000 hab) y Alemania (5,2 casos/100.000 hab).

Centrándonos únicamente en lo que ocurre en nuestro país, según los datos más recientes del Centro Nacional de Epidemiología del instituto de salud Carlos III (91), de forma global, la tasa de incidencia fue de 11,88 casos/100.000 habitantes en 2013, pero con diferencias sustanciales entre las distintas comunidades autónomas (CCAA) (figura 2.2). Del total de casos declarados, 3.733 (67%) eran nacidos en España, mientras que 1.765 (32%) había nacido en un país distinto. Concretamente en Granada, según los datos proporcionados por la Consejería de Salud (tabla 1.2) la tasa de incidencia de tuberculosis antes de comenzar nuestro estudio en 2008 era de 19.51 casos/100.000 habitantes.

Figura 2.2 Casos de tuberculosis declarados por las CCAA en 2013 y tasas/100.000 habitantes, según categorías de localización.

CCAA	TB respiratoria		meningitis tb		otras localiz.		Total	
	nº	tasa	nº	tasa	nº	tasa	nº	tasa
Andalucía	584	6,96	6	0,07	175	2,09	765	9,12
Aragón	145	10,86	2	0,15	37	2,77	184	13,79
Asturias	108	10,16	2	0,19	19	1,79	129	12,13
Baleares	100	8,97	3	0,27	18	1,61	121	10,85
Canarias	130	6,16	1	0,05	21	1,00	152	7,20
Cantabria	42	7,14	3	0,51	28	4,76	73	12,40
Castilla-La Mancha	135	6,48	7	0,34	23	1,10	165	7,92
Castilla y León	217	8,65	1	0,04	70	2,79	288	11,49
Cataluña	783	10,51	10	0,13	365	4,90	1158	15,54
C. Valenciana	435	8,76	6	0,12	75	1,51	516	10,39
Extremadura	66	6,01	0	0,00	16	1,46	82	7,46
Galicia	450	16,34	18	0,65	131	4,76	599	21,75
Madrid	519	8,12	8	0,13	165	2,58	692	10,83
Murcia	128	8,75	1	0,07	15	1,03	144	10,05
Navarra	46	7,23	1	0,16	8	1,26	55	8,64
País Vasco	205	9,45	3	0,14	113	5,21	321	14,79
La Rioja	35	11,06	1	0,32	13	4,11	49	15,48
Ceuta	18	21,26	0	0,00	1	1,18	19	22,44
Melilla	20	24,02	0	0,00	3	3,60	23	27,63
Total	4166	8,94	73	0,16	1296	2,78	5535	11,88

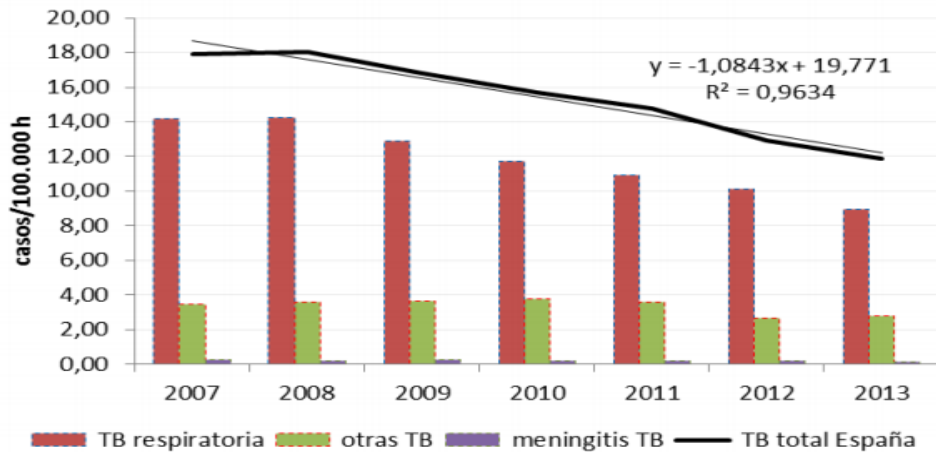
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología.

*Tabla 1.2 TUBERCULOSIS DE TODAS LAS LOCALIZACIONES EN GRANADA 1999-2008.
 Datos proporcionados por la Consejería de Salud de Granada.*

<i>Año</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Tasas</i>
<i>1999</i>	<i>158</i>	<i>19.38</i>
<i>2000</i>	<i>139</i>	<i>17.05</i>
<i>2001</i>	<i>149</i>	<i>18.28</i>
<i>2002</i>	<i>152</i>	<i>18.65</i>
<i>2003</i>	<i>129</i>	<i>15.88</i>
<i>2004</i>	<i>107</i>	<i>13.17</i>
<i>2005</i>	<i>119</i>	<i>14.24</i>
<i>2006</i>	<i>148</i>	<i>16.89</i>
<i>2007</i>	<i>181</i>	<i>20.66</i>
<i>2008</i>	<i>171</i>	<i>19.51</i>

De forma general la incidencia de la tuberculosis sigue descendiendo en España (figura 3.2), si bien el porcentaje de descenso en 2013 (8%) no ha sido suficiente para alcanzar los objetivos propuestos por la OMS, llegar a la eliminación en 2050 (92). Para que España consiga este objetivo, tendría que centrar sus esfuerzos en estrategias preventivas y de control en casos de enfermedad activa. Los desafíos a los que se enfrentan los países de baja incidencia son el dirigir acciones específicas hacia sus grupos vulnerables, además de un compromiso político y una inversión en investigación y en nuevas herramientas de control (93).

Figura 3. Evolución de las tasas de incidencia de tuberculosis en total y por categorías de localización. España. 2007-2013.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología.

2.3 Infección tuberculosa latente

La infección tuberculosa latente (TBL) se define como el estado en el que el paciente está infectado por *M. tuberculosis* sin manifestaciones clínicas, ni evidencia radiológica, o microbiológica de infección (94). Cuando existe una respuesta inmune adecuada por parte del individuo infectado, el bacilo puede permanecer inactivo durante décadas o incluso de por vida. Debido a esto, el diagnóstico y tratamiento de la TBL será más efectivo si se dirige a individuos con mayor riesgo de progresión de infección a enfermedad tuberculosa, incluyendo los individuos infectados recientemente y pacientes inmunodeprimidos (95). Se estima que entre un 5 y 15% de las personas con TBL desarrollaran la enfermedad activa a lo largo de su vida, siendo este porcentaje mayor en pacientes inmunodeprimidos (96) y que dos mil millones tienen TBL y riesgo de reactivación (97).

2.4 Patogenia.

La patogenia de la TB está estrechamente relacionada con la inmunidad. La respuesta inmune del huésped juega un papel vital en la proliferación y diseminación del bacilo

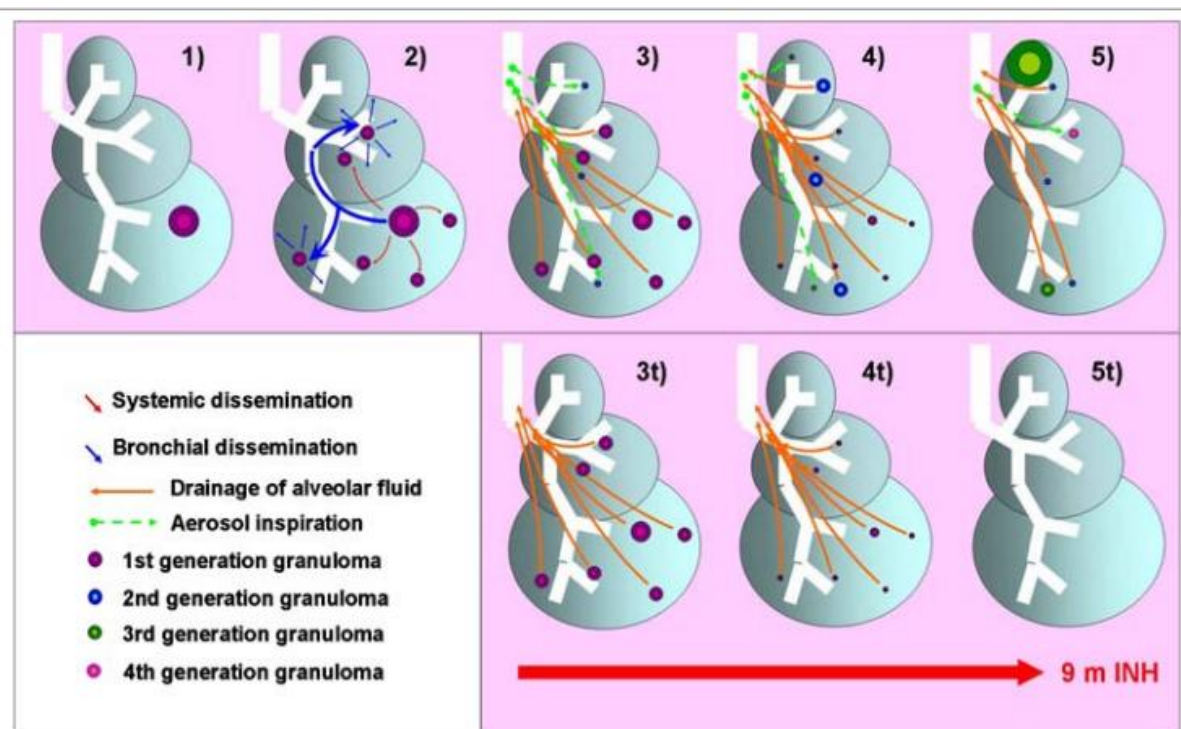
tuberculoso así como en el daño tisular que será el responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (98).

La infección por *M. tuberculosis* se adquiere mediante la inhalación de partículas infecciosas en forma de aerosoles. Las partículas más pequeñas, que contienen de uno a tres bacilos tuberculosos, pueden llegar hasta los alveolos y comenzar una infección. Una vez en el alveolo, las bacterias son fagocitadas por los macrófagos alveolares no activados, siendo la mayor parte eliminadas. Un pequeño número de bacilos son capaces de persistir multiplicándose dentro del macrófago y frenando el proceso de apoptosis del mismo (99). Estos bacilos finalmente favorecerán la necrosis del macrófago vertiéndose de nuevo al medio extracelular e iniciando un nuevo ciclo de fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares. Este ciclo finalizará gracias a la aparición de la respuesta inmune específica del huésped (100). En este punto, el bacilo entra en una fase de latencia basada en formas bacilares capaces de sobrevivir bajo condiciones de estrés generadas por el huésped (101). Se formará un granuloma que contendrá a estos bacilos gracias a la contribución de los macrófagos y linfocitos circulantes atraídos hasta los focos de infección, restos celulares y factores quimiotácticos del huésped. Estos bacilos pueden permanecer activos protegidos por este biofilm del sistema defensivo del huésped, habiéndose propuesto el término “persistente” más que “latente” para explicar la complejidad de este fenómeno (102).

El proceso de infección tuberculosa latente (o persistente) es explicado por la hipótesis dinámica de Cardona (103) de la siguiente forma (imagen 1.4): una vez que la infección se ha producido, tanto a nivel bronquial como sistémico se produce una diseminación de los bacilos generando nuevos granulomas secundarios. Este proceso es paralizado una vez que la inmunidad específica del huésped inicia su acción, comenzando entonces un drenaje constante de formas no replicativas del bacilo hacia el árbol bronquial, que son aerosolizadas y de nuevo inspiradas iniciándose de nuevo el ciclo y formándose nuevos granulomas. Así nos encontraremos diversas generaciones de granulomas simultáneamente. En este proceso dinámico, si una de estas reinfecciones tiene lugar en los lóbulos superiores se producirán lesiones cavitadas. El tratamiento

con isoniacida evita el resurgimiento de las formas no replicativas del bacilo y con ello la posible reactivación futura.

Imagen 1.4. Infección tuberculosa latente y el desarrollo de TB activa de acuerdo con el modelo de hipótesis dinámica de Cardona. Fuente: Cardona PJ. Revisiting the natural history of tuberculosis. Arch Immunol Ther Exp. 2010; 58:7-14.



Los bacilos pueden permanecer latentes en esta fase o ser reactivados años más tarde cuando disminuya la respuesta inmune del paciente por la edad, enfermedad o tratamiento inmunosupresor (104). En pacientes inmunocompetentes, esta reactivación tendrá lugar principalmente en lóbulos superiores, donde existe más presión de oxígeno que permite el crecimiento del bacilo (103). Se producirá liquefacción del caseum por parte de los macrófagos, dando lugar a una reacción inflamatoria que favorecerá el crecimiento extracelular de los bacilos. Este proceso finalmente conlleva una erosión bronquial y drenaje del material de liquefacción formándose una cavidad en el pulmón. En pacientes inmunodeprimidos la reactivación ocurre en distintas localizaciones, siendo la cavitación menos frecuente debido a la

ausencia de un sistema inmune potente que produce una respuesta inflamatoria adecuada (105).

Estudios recientes sugieren, que la respuesta inflamatoria del huésped, (particularmente la interleuquina-1 β) actúa como un arma de doble filo, controlando por una parte la replicación bacilar, y por otra favoreciéndola. Este hecho estaría presente tanto en tuberculosis activa como latente (106).

2.5 Factores predisponentes.

El riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa clínica es mayor durante el primer lustro posterior a la primoinfección, y depende de una serie de factores, relacionados con la alteración de la inmunidad del huésped y con exposición a la infección.

2.5.1. Dentro de los factores relacionados con el huésped, podemos distinguir:

2.5.1.1. Consumo de sustancias de abuso. Los usuarios de drogas vía parenteral (107), los bebedores de más de 40 gr de alcohol diarios (108) y los fumadores tanto activos como pasivos (109,110), presentan un riesgo incrementado de tuberculosis.

2.5.1.2. Estado nutricional. Personas con un índice de masa corporal menor de 18,5, tiene 2.6 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis (111) riesgo que se ve también incrementado en pacientes con déficit de vitamina D (112).

2.5.1.3. Enfermedades con mayor riesgo demostrado de tuberculosis, tales como la silicosis (113), diabetes (114), insuficiencia renal (115), cirugía gástrica (116), celiaquía (117), cirrosis (118) y enfermedades tumorales; sobre todo pacientes con enfermedades hematológicas y cáncer de cabeza y cuello, no presentando el resto de tumores sólidos mayores cifras de TB que la población general (119).

2.5.1.4. Inmunodepresión. En pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el riesgo de adquirir TB es de 9 a 16 veces mayor que en

población general (120,121), hecho que se ve incrementado en paciente con tratamiento esteroideo (122), anti-TNF α y trasplantados, de órgano sólido (cardíaco, renal, hepático) y hematológico (allogénico)(123).

2.5.1.5.Edad y género. En países desarrollados la mayoría de los casos de TB se deben a la reactivación de la infección, suele ocurrir en persona mayores (124), y género masculino (125).

2.5.2.Dentro de los factores sociales y ambientales, podríamos destacar:

2.5.2.1.Contacto familiar estrecho; ya que el factor de riesgo más importante para adquirir TB es el contacto estrecho con pacientes tuberculosos con foco respiratorio y cultivos de esputo positivos (126).

2.5.2.2.Haber nacido en áreas endémicas (127) y vivir en comunidades cerradas (128).

2.5.2.3.Un bajo estatus socioeconómico también se ha relacionado con mayores cifras de TB (129), relacionado a su vez con desnutrición, dificultad de acceso a los servicios sanitarios, bajo nivel educacional....etc

2.6 Clínica

La mayoría de los nuevos casos de TB diagnosticados ocurren como consecuencia de la reactivación de una tuberculosis latente (TBL), especialmente en países en los que la incidencia de TB es baja (130).

Aunque cualquier órgano puede verse afectado, la localización pulmonar es la más frecuente en el 85-90% de los casos (131). La manifestación clínica clásica incluye tos crónica, cuadro constitucional con anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y hemoptisis (132). En las formas más avanzadas puede aparecer disnea y dolor torácico (133). Dentro de la afectación pulmonar, clásicamente se han descrito dos formas: la TB primaria y la post-primaria del adulto o latente.

La TB primaria afecta a individuos nunca expuestos al bacilo y suele pasar inadvertida aunque en una proporción variable de individuos puede presentarse como

un complejo primario (infiltrado parenquimatoso asociado a adenopatías hiliares), adenopatía hilar o paratraqueal, derrame pleural linfocítico....etc. La forma post-primaria es la forma de presentación del 90% de los individuos inmunocompetentes como consecuencia de reactivación endógena de lesiones primarias antiguas. Suele encontrarse en segmentos apicales y posteriores de lóbulos superiores pulmonares o apicales de los inferiores y radiológicamente se puede manifestar como infiltrados apicales exudativos, cavitación, derrame/empiema pleural, patrón miliar....etc (131).

Tras la afectación pulmonar, le siguen en frecuencia la pleural, ganglionar periférica, osteoarticular, genitourinaria, miliar, sistema nervioso central y otras con localización pericárdica, laríngea, cutánea y gastrointestinal. La TB extrapulmonar ocurre en el 10-42% de los pacientes y depende de su presentación de factores como la edad, la comorbilidad, grupo étnico, genotipo y cepa de *M. tuberculosis* así como situación del sistema inmunitario (134). En la tabla 1.6 se resumen las principales manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad.

Tabla 1.6. Principales manifestaciones extrapulmonares de la tuberculosis.

Lugar de afectación	Manifestación clínica
Sistema nervioso central	Meningitis subaguda o crónica, tuberculomas.
Sistema genitourinario	Síndrome miccional y piuria estéril, afectación de epidídimo en hombre y trompas en la mujer (infertilidad)
Sistema osteoarticular	Osteomielitis tuberculosa: columna dorsal (mal de Pott), abscesos paravertebrales, afectación de caderas y rodillas.
Sistema ganglionar periférico	Adenitis tuberculosa: localizada en cuello (escrófula) o adenopatías generalizadas
Afectación de serosas	Pericarditis y peritonitis

Afectación ocular	Uveítis y coroiditis
Afectación digestiva	íleon distal y ciego (cuadro clínico similar a la enfermedad inflamatoria intestinal)
Afectación cutánea	Lupus vulgaris, eritema indurado de Bazin, lesiones miliares, úlceras o abscesos

2.7 Diagnóstico

El *gold standard* para el diagnóstico de la TB activa en el momento actual es el aislamiento en cultivo de *M. tuberculosis* así como la detección de ácidos nucleicos específicos por técnicas de biología molecular (PCR) (135). El cultivo tiene el inconveniente del tiempo, con necesidad de un mínimo de 3 semanas para obtener un resultado, y las técnicas de PCR el coste; por lo que en países con recursos limitados la visualización del esputo al microscopio es en ocasiones la única técnica disponible, a pesar de tener una sensibilidad menor del 50% (136).

Un nuevo test de diagnóstico molecular llamado Xpert MTB/RIF detecta *M. tuberculosis* en dos horas con una sensibilidad mucho mayor que el estudio del esputo al microscopio (137), técnica que permite además detectar la resistencia a rifampicina (utilizada como marcador de multiresistencia). Otros test utilizados para detectar la resistencia farmacológica son el MODS (observación al microscopio de la susceptibilidad farmacológica), la técnica de nitrato reductasa y el método colorímetro reductasa.

A pesar de las limitaciones de las actuales serologías específicas para antígenos de *M. tuberculosis*, estudios recientes han demostrado que pueden ser útiles como ayudante a las técnicas estándar, para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con cultivos negativos en pacientes VIH positivos. (138) Por otro lado, ciertos estudios realizados con T.SPOT.TB (técnica de detección de tuberculosis latente conocida con el acrónimo de IGRA- interferon gamma release assays), en muestras concretas (líquido cefalorraquídeo, pleural...), orientan a que puede ser un apoyo

diagnóstico en los casos de tuberculosis con cultivos negativos o meningitis tuberculosa (139,140).

En cuanto al diagnóstico de la TBL, la técnica estándar es la intradermorreacción de mantoux o prueba de tuberculina (PT).-Para realizarla se utiliza un antígeno del bacilo tuberculoso conocido como proteína derivada purificada (PPD). En Europa se emplean 0,1ml de la variante PPD-RT-23, la cual es inoculada a en la cara anterior del antebrazo mediante intradermoinyección (141) y se interpreta el resultado a las 48-72 horas siendo válida dentro de los 7 días posteriores.

Siguiendo las recomendaciones de la ATS (American Thoracic Society) (142), está indicado el inicio de tratamiento de ITL cuando la PT es ≥ 10 mm en los pacientes con enfermedades de riesgo, y ≥ 5 mm en todos aquellos que estén recibiendo más de 15 mg de prednisona al día o equivalente. Asimismo, se recomienda realizar PT anual a todas las personas que por su condición médica o social presenten incremento riesgo de TB activa durante períodos prolongados o en el futuro, de forma previsible (143). Este hecho ha sido estudiado y es conocido en determinados grupos de enfermos, pero no se conoce con exactitud en pacientes con LES. (Tabla 1.7).

Tabla 1.7 Riesgo relativo respecto a la población general para desarrollar tuberculosis activa

CONDICIÓN CLÍNICA	RIESGO RELATIVO
VIH/ Sida	100-500
Silicosis	30
Diabetes mellitus	2,0-4,1
Insuficiencia renal crónica/hemodialisis	10,0-25,3
Gastrectomía	
Cortocircuito yeyunoileal	2-5
Trasplante de órgano sólido	27-63
- Renal	37
- Cardíaco	20-74
- Carcinoma de cabeza o cuello	16

En nuestro país, según recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (144) una PT se considera positiva cuando la induración es mayor de 5 mm en personas no vacunadas. Las indicaciones de la PT dadas por esta sociedad, son las recogidas en la tabla 2.7.

Tabla 2.7. Indicaciones de la prueba de tuberculina.

Indicaciones de la prueba de tuberculina
<ol style="list-style-type: none">1. Individuos con sospecha clínica de enfermedad tuberculosa2. Individuos con alto riesgo de progresión de infección a enfermedad tuberculosa debido a sus condiciones médicas: VIH, ADVP, tratamiento inmunodepresor, silicosis, diabetes mellitus, enfermedades malignas hematológicas, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, desnutrición, gastrectomía, receptor de órgano sólido.3. Individuos con riesgo social si desarrollan tuberculosis: personal sanitario, trabajadores de prisiones, educadores, personal de laboratorio, inmigrantes procedentes de países con altas tasas de infección.4. Individuos con lesiones no evolutivas en radiología de tórax sugestivas de tuberculosis.5. Estudios epidemiológicos6. Individuos en riesgo de infección reciente. Contactos de TBC.

En la población general no sintomática no está aconsejada su utilización como método de cribado.

Hay que tener en cuenta que la proteína PPD, además de estar presente en *Mycobacterium tuberculosis*, también se encuentra en la vacuna de la tuberculosis (BCG) así como en otras micobacterias ambientales, lo cual disminuye la especificidad de la técnica. Asimismo, tenemos problemas de falsos negativos (tabla 3.7) con la técnica de mantoux, ya que las personas que presenten anergia cutánea (como es el

caso de los inmunodeprimidos), presentará una prueba negativa aún estando infectados por la micobacteria, y más aún, teniendo incluso la enfermedad (145).

Tabla 3.7. Causas de resultados falsos negativo de la prueba de tuberculina.

Causas de resultado falso negativo de la prueba de tuberculina
1. Infecciones: <ul style="list-style-type: none">• Virales: VIH; sarampión, varicela, parotiditis• Bacterianas: tuberculosis (formas graves y una proporción de localización en serosas), fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, lepra
2. Vacunación con virus vivos: sarampión, parotiditis, poliomielitis
3. Insuficiencia renal crónica
4. Desnutrición grave
5. Enfermedad de órganos linfoides: linfomas, leucemias, sarcoidosis
6. Corticoterapia prolongada (≥ 15 mg de prednisona más de un mes)
7. Quimioterapia y cualquier medicación inmunosupresora
8. Menores de 6 meses y ancianos
9. Técnica y/o lectura incorrectas
10. Exposición de la tuberculina a la luz o el calor o desnaturalización por caducidad
11. Periodo ventana en la positivización de la PT.

Derivado de las limitaciones en relación al mantoux, en los últimos años se han ido desarrollando nuevos métodos diagnósticos de ITR, incorporados de forma progresiva a la práctica clínica. Dichos métodos están basados en la cuantificación *in vitro* de la respuesta inmune celular y se denominan de forma genérica con el acrónimo de IGRA (interferon gamma release assays). Detectan la liberación de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos específicos (146); este es producido por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK activando los macrófagos infectados con la consiguiente liberación de IL-1 y TNF- α , que limita el crecimiento y multiplicación de las micobacterias.

Existen actualmente dos pruebas comercializadas: Quantiferón–TB Gold In-Tube (Cellestis ©, Victoria Australia), que utiliza técnicas de ELISA y es la tercera generación de esta prueba, y T-SPOT.TB (Oxford Immunotec©, Oxford, Reino Unido) basado en la técnica de ELISPOT (147). La concordancia entre ambas es elevada, pero parece que T. SPOT. TB es algo más sensible que Quantiferón- TB Gold In-Tube (144).

Estas nuevas técnicas tienen las ventajas frente a la prueba de tuberculina de no presentar interferencia con la vacuna BCG, evita la subjetividad de la interpretación así como la lectura, e incorpora un control positivo útil a la hora de la interpretación (148).

Ya que no disponemos en la actualidad de un *gold standard* para el diagnóstico de la TBL, es difícil establecer la sensibilidad y especificidad de estas técnicas diagnósticas. Según un metanálisis y revisión sistemática de la literatura publicado recientemente (149), la especificidad aproximada del T.SPOT.TB en el diagnóstico de TBL sería del 98% (95% IC 86,8-99,9%), y del 88,7% para el mantoux (95% IC 84,6-92%). Pero este trabajo tenía diversas limitaciones, por una parte el número de estudios incluidos para calcular la especificidad de los IGRAs fue muy reducido, y únicamente un estudio estaba realizado con T.SPOT.TB; y por otra, la especificidad de ambas pruebas fue calculada utilizando poblaciones con bajo riesgo de TB. En otro metanálisis publicado con anterioridad en población no vacunada (150), la sensibilidad estimada para T.SPOT.TB era del 90% (95% IC 86-93%) y 77% para el mantoux (95% IC 71-82%). En este caso la sensibilidad era calculada basándose en estudios compuestos por pacientes con TB confirmada, y la conclusión a la que se llegó fue que T.SPOT.TB presentaba mayor sensibilidad que QTF-2G, por lo que podría ser más útil en inmunodeprimidos. Estudios más recientes muestran que la especificidad para detección de *M. tuberculosis* con las técnicas de IGRA es mayor que con el mantoux (151), sin embargo, son necesarias nuevas guías clínicas para interpretar la discordancia entre mantoux e IGRAs (152).

Actualmente no están estandarizados en la práctica clínica biomarcadores que permitan identificar casos de TBL, pero se están realizando estudios con diversas sustancias (citoquinas, factor de necrosis tumoral, interleuquinas, factores de crecimiento, receptores solubles) que podrían mejorar el diagnóstico de la infección (153).

2.8 Tratamiento

Un tratamiento adecuado de TB activa requiere un diagnóstico temprano, un screening de resistencias farmacológicas, descartar infección VIH del paciente así como la elección de un tratamiento adecuado (154). El tratamiento estándar actual de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) tiene unas tasas de curación superiores al 95% (155). Requiere un mínimo de 6 meses de tratamiento en dos fases; una primera de 2 meses con cuatro fármacos (hasta conocer el antibiograma y sensibilidad a isoniacida), y posteriormente 4 meses más con isoniacida y rifampicina. Entre los factores de riesgo que favorecen la recaída y obligarían a completar el tratamiento durante 9 meses estarían la presencia de cavitación, enfermedad diseminada, inmunosupresión y cultivo de esputo que permanezca positivo tras 8 semanas de tratamiento.

Varios ensayos clínicos sobre tratamiento antituberculoso están en marcha en los que se propone añadir o reemplazar fármacos de primera línea (etambutol) por quinolonas, o utilizar mayores dosis de rifamicinas para intentar acortar el tratamiento estándar a 4 meses (154). En la tabla 1.8 se recogen las pautas de tratamiento actuales recomendadas.

Tabla 1.8 Pautas de tratamiento inicial de la tuberculosis activa

Situación	Pauta 1º fase	Pauta 2º fase
Pauta estándar	2m INH/RFP/PZA/EMB	4m INH/RFP
Tuberculosis raquídea con afectación neurológica, silicosis, VIH<200 CD4, formas cavitadas con cultivo positivo	2m INH/RFP/PZA/EMB	7m INH/RFP
Meningitis tuberculosa	2m INH/RFP/PZA/EMB	10m INH/RFP
Régimen sin INH	2m RFP/EMB/PZA	10m RFP/EMB
Régimen sin RFP	2m INH/EMB/PZA	16m INH/EMB
Régimen sin PZA	2m INH/RFP/EMB	7m INH/RFP

EMB: etambutol, INH: isoniacida, PZA: pirazinamida, RFP: rifampicina, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. *Fuente: Marcos F. Medicine 2014; 11(52): 3054-62.*

En cuanto al tratamiento de la TBL, el objetivo del mismo es evitar la progresión a formas activas de la enfermedad. La administración diaria de isoniacida de 6 a 12 meses es el tratamiento más extendido, con unas tasas de eficacia del 60 al 90% (156). Los regímenes de 9 meses han sido recomendados como un adecuado tratamiento(157). Un metaanálisis de 11 estudios muestra como el riesgo de progresión a tuberculosis activa con tratamientos de 6 meses en pacientes no VIH es similar al de 12 meses (158). Otros regímenes efectivos son una dosis diaria de rifampicina durante 3 ó 4 meses, tratamiento diario con isoniacida y rifampicina durante 3 meses, e isoniacida (900 mg) y rifapentina (900 mg) una vez a la semana durante 12 semanas (159).

3. TUBERCULOSIS Y LES

Los estudios sobre tuberculosis en pacientes con LES han sido realizados fundamentalmente en países donde esta enfermedad es endémica (Tabla 1.3), en España hay datos escasos y pocos concluyentes (160- 162).

Tabla 1.3. Fuente: Erdozain JG. *Lupus*. 2006; 15: 232–5. 4

<i>Series (ref.)</i>	<i>Study years</i>	<i>Cases per 100 000 patient-years (95% CI)</i>	<i>Extrapulmonary TB %</i>	<i>Mortality %</i>
Philippines (9)	1985–1995	1461 (1102–1897)	56	14
Hong Kong (10)	1984–2001	682 (525–872)	66	7
Korea (11)	1979–2000	790 (421–1317)	60	13
Korea II (12)	1990–1995	1587 (773–2415)	NR	5
India (13)	1989–1994	2450 (1733–3347)	22	NR
Singapore (14)	1963–1979	321 (160–492)	50	31
Turkey (15)	1978–2001	150 (90–232)	45	5
India II (16)	NR	2328 (1370–3694)	47	6
Malaysia (17)	1978–1993	1067 (354–2304)	0	NR
Madrid (Spain) (18)	1991–2000	645 (129–1931)	33	0
Cruces (Spain)	1994–2003	187 (39–547)	0	0

CI: confidence interval; TB: tuberculosis; NR: not reported

En un estudio retrospectivo compuesto por 390 pacientes con LES procedentes de Filipinas (163), 13,8% presentó tuberculosis activa, y de éstos un 74% tenían sólo afectación pulmonar; también, se observó que aquellos pacientes con infección diseminada tenían mayor índice de actividad y enfermedad lúpica más agresiva, independientemente de la dosis de corticoides que estuvieran recibiendo en el momento del diagnóstico. En otro estudio retrospectivo (164) que incluía a 283 pacientes con LES y 284 con artritis reumatoide (AR) procedentes de Corea, se halló que la afectación tuberculosa más frecuente era pulmonar y predominantemente en lúpicos, siendo la dosis diaria de corticoides mayor en los pacientes con LES y tuberculosis.

Por otra parte, en pacientes con lupus se ha descrito mayor porcentaje de tuberculosis extrapulmonar que en la población general, suponiendo hasta el 45% de los casos según alguna de las series publicadas (165); siendo el principal factor de riesgo dosis mayores de corticoides diaria o acumulada, durante el año previo al diagnóstico y mayor frecuencia de artritis y afectación renal. Estos hallazgos fueron similares a los

descritos por Lai-Shan Tam et al. (166), quienes realizaron un estudio de casos y controles en Hong Kong compuesto por 526 pacientes con LES cuyo objetivo era analizar los diferentes factores de riesgo implicados en el desarrollo de tuberculosis activa. En este estudio, en el análisis univariante, los pacientes con LES y TBC presentaban mayor afectación cerebral, nefritis, vasculitis, dosis acumulada de corticoides y pulsos intravenosos de metilprednisolona con respecto al grupo control. En el análisis multivariante, la presencia de nefritis y la dosis acumulada de corticoides fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de la infección. También hallaron un incremento de tuberculosis extrapulmonar (67%), que junto a la miliar, era la forma de presentación más frecuente en sus pacientes. En otro estudio realizado en México compuesto por 473 pacientes con LES hospitalizados se encontró una frecuencia de infección tuberculosa del 4.5% siendo los factores asociados afectación renal o de sistema nervioso central, mayor actividad lúpica (mex-SLEDAI), tratamiento con azatioprina, y hospitalización superior a 7 días (167). En otro estudio compuesto por 1283 pacientes con lupus encontraron como factor independiente de tuberculosis la pleuritis (168).

En cuanto a estudios españoles sobre tuberculosis en pacientes con lupus se han realizado tres hasta el momento. El primero era un estudio retrospectivo compuesto por pacientes de lupus atendidos en la Unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del Hospital de Cruces del País Vasco entre 1994 y 2003 (160). En este se comparaba la incidencia de tuberculosis activa en pacientes con LES (187 casos/100.000 personas) con la población de su área (20-45 casos/100.000 personas), y no identificaron ningún predictor para el desarrollo de tuberculosis entre sus pacientes. El segundo, igualmente retrospectivo, fue realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, y estaba compuesto por pacientes diagnosticados de enfermedad autoinmune y tuberculosis atendidos en esa unidad (161). Encontraron una densidad de incidencia de infección tuberculosa en estos pacientes de 153 casos/100.000 pacientes-año, la cual se incrementaba a 645 casos/100.000 pacientes-año cuando se analizaban pacientes con LES y vasculitis; en ese año la incidencia de tuberculosis en la Comunidad autónoma de Madrid fue de

26 casos por 100.000 habitantes-año; por último, hallaron que la forma extrapulmonar era más frecuente en pacientes con trastornos autoinmunes que en la población general. Los pacientes con tuberculosis eran aquellos con mayor edad y antecedentes o hallazgos clínicos sugerentes de la enfermedad, no describiéndose otros factores de riesgo para el desarrollo de la misma.

El tercer estudio estaba compuesto por una cohorte de 789 pacientes con LES atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla desde enero de 1980 hasta enero de 2009 donde se compararon los pacientes con y sin tuberculosis (162). Encontraron 13 casos de enfermedad siendo el 61% formas extrapulmonares. La mortalidad global atribuida a esta infección fue del 30,8% y la frecuencia de tuberculosis superior a la de la población general. Sin embargo, a pesar de que los pacientes en tratamiento con mayores dosis de corticoides presentaron formas más graves de la enfermedad, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento inmunosupresor ni mayor frecuencia de afectación renal, presentando los pacientes con LES y tuberculosis únicamente mayor-tasa de miositis.

En cuanto a estudios realizados en pacientes con LES sobre ITL comparando los resultados de Quantiferon-TB Gold frente a mantoux se han publicado dos hasta la fecha (169,170). En ellos llama la atención la alta frecuencia de resultados indeterminados de esta técnica que presentan los pacientes con lupus con respecto a la población general, debido en parte a la linfocitopenia grado de actividad de la enfermedad. El inconveniente de ambos estudios es que han sido realizados en zonas de alta incidencia de tuberculosis y donde la vacunación con BCG sigue vigente actualmente, lo que limita la extrapolación de datos a países como el nuestro donde ésta ya no es recomendada en la mayoría de comunidades autónomas (171). En España aún se carece de datos al respecto.

A pesar de las recomendaciones, y de que la incidencia de tuberculosis en el LES parece ser mayor que en la población general (162, 164-166), el riesgo relativo de reactivación infecciosa no ha sido formalmente establecido en estos pacientes (173), y

en consecuencia, no está formalizado el uso de Isoniacida en el tratamiento de tuberculosis latente en este tipo de enfermos. Lo que sí se ha demostrado es que el tratamiento con corticoides incrementa el riesgo de progresión de tuberculosis latente a activa, derivado de la inmunodepresión celular que producen estos (122). Con respecto a este fenómeno, se han publicado dos estudios en zonas de alta prevalencia tuberculosa como India (173) o Hong Kong (174). En el primero hallaron una reducción en la prevalencia de tuberculosis activa en pacientes con lupus tras la administración de isoniacida de un 11% histórico a un 2%. En el segundo no encontraron mayor protección, lo que creemos fue debido al erróneo diseño y metodología empleados en el estudio, ya que la isoniacida fue administrada de forma intermitente dependiendo de la dosis de esteroides que recibía el paciente.

En resumen, lo que sabemos hasta ahora sobre la infección tuberculosa en pacientes con LES son datos extrapolados de estudios realizados en zonas de alta incidencia, retrospectivos y poco reproducibles en países de otras latitudes con distintas incidencias. En cuanto a estudios que comparan las técnicas diagnósticas de ITL (mantoux frente a IGRAs), solo se dispone de información procedente del Quantiferon TB Gold cuya asensibilidad es inferior al T.SPOT.TB, objetivo de nuestro estudio.

4. Hipótesis y Objetivos

4.1 Hipótesis.

La técnica de T-SPOT.TB para diagnóstico de tuberculosis latente podría sustituir al la intradermoreacción de tuberculina (Mantoux) en pacientes con LES de nuestra área.

4.2 Objetivos

Principal:

Analizar la concordancia entre T.SPOT.TB y mantoux para el diagnóstico de ITL en los pacientes con LES de nuestra área.

Secundarios:

1. Determinar la prevalencia de ITL en nuestros pacientes con LES vs población general.
2. Elaborar un protocolo diagnóstico de ITL aplicable a nuestros pacientes.
3. Comprobar la fiabilidad de nuestros pacientes al tratamiento de ITL vs datos procedentes de estudios publicados.

5. Material y método.

5.1 Definición del estudio:

Se trata de un estudio observacional, de cohortes, prospectivo en el que de forma consecutiva (agosto de 2009 a febrero de 2012) y tras firma de consentimiento informado se incluyeron 92 pacientes con LES que cumplían 4 ó más criterios diagnósticos de la ACR (American College of Rheumatology) atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Los pacientes menores de 18 años y aquellos con facultades mentales mermadas que les impedían la participación voluntaria, formaron parte del estudio bajo el consentimiento informado de los padres/tutores. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con otros trastornos autoinmunes no LES. El estudio fue aprobado por el Comité ético del Hospital, y los datos fueron tratados según la normativa vigente sobre privacidad de datos.

5.2 Definición de variables:

Infección tuberculosa latente (ITL): pacientes con test de tuberculina positivo y/o T-SPOT positivo sin datos de infección activa.

Infección tuberculosa activa: evidencia clínica, bacteriológica y radiográfica de enfermedad actual con aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo.

Mantoux positivo: empleamos las recomendaciones de la ATS (American Thoracic Society) (142) se considera positivo en estos pacientes más de 10 mm de induración, excepto pacientes que estén en tratamiento inmunosupresor o con más de 15 mg de prednisona al día o equivalentes, donde se considerará positivo más de 5 mm de induración.

Booster: Consiste en la repetición del mantoux en un plazo de tres semanas si el primer mantoux fue negativo.

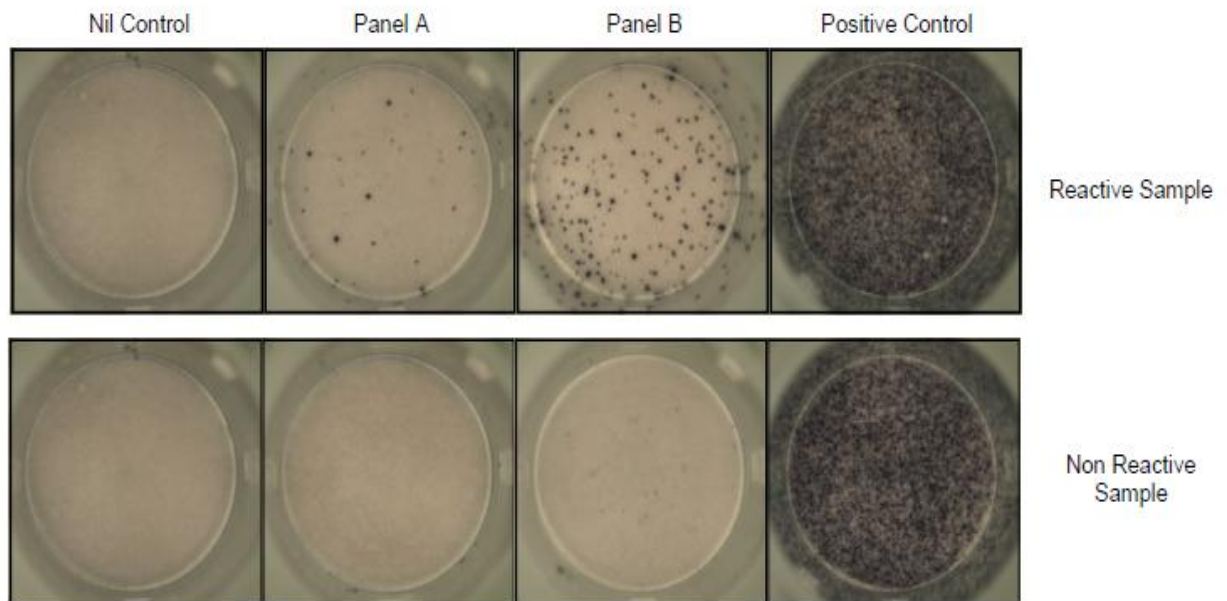
T-SPOT.TB positivo: (la realización de la técnica se explica más adelante) El resultado de la prueba es “Reactivo” si uno o ambos paneles A y B responden de acuerdo con los siguientes criterios (imagen 1.5):

Si el control Nulo tiene 0-5 manchas y (recuento de manchas del panel A o del Panel B) – (recuento de manchas del control Nulo) ≥ 6

Si el control Nulo tiene 6-10 manchas y (recuento de manchas del panel A o del panel B) $\geq 2x$ (recuento de manchas del control Nulo)

El resultado de la prueba es “no reactivo” si no se cumplen los criterios anteriores y el control Positivo es válido.

Imagen 1.5. Imagen de resultado positivo y negativo de T.SPOT.TB. Fuente: T.SPOT.TB. Visual procedure guide. Oxford Immunotec.



Rx de tórax positiva: infiltrado apical, cavitación pulmonar, fibrosis y calcificaciones, condensación neumónica, derrame pleural y patrón miliar.

BAAR de esputo positiva: visualización de los bacilos tuberculosos en el esputo mediante la técnica de Ziehl- Neelsen.

Dosis de fármaco acumulado:

- Dosis acumulada: dosis total del fármaco desde el diagnóstico en mg.
- Dosis acumulada/años de enfermedad: dosis media anual del fármaco desde el diagnóstico de la enfermedad (mg/años de evolución).
- Dosis acumulada/diaria: dosis media diaria del fármaco desde el diagnóstico de la enfermedad (mg/día).

Toxicidad hepática por isoniacida (INH): consideramos que una elevación mayor de 3 veces el nivel normal de transaminasas, junto a sintomatología acompañante, o elevación de transaminasas 5 veces por encima de los valores normales de referencia del laboratorio, era diagnóstico de hepatotoxicidad por este fármaco. En esta situación aconsejábamos la retirada del fármaco

SLEDAI (criterios de actividad): para objetivar la actividad del LES empleamos el SLEDAI; este consiste en la revisión de diversos sistemas (nervioso central y periférico, cardiovascular, nefrológico, esquelético entre otros) y examen físico del paciente. Se deben indicar los hallazgos positivos en cada aspecto y otorgar una puntuación establecida; ésta se sumará y según los resultados se clasificará al paciente en actividad leve, moderada o severa. (anexo 1)

SLICC (índice de daño corporal): empleamos el SLICC para conocer el daño orgánico de los pacientes con lupus, siendo necesario para su evaluación que los signos y síntomas se manifiesten al menos seis meses antes. (anexo 2)

5.2 Pacientes y método.

A los pacientes en la visita basal (V0) se les realizó:

Una entrevista personal que incluía las siguientes variables: zona de residencia habitual, trabajos de riesgo para TB, antecedentes de contacto y vacunación de BCG, edad, género, meses diagnósticos de enfermedad, otras enfermedades inmunosupresoras asociadas, tratamiento actual para el lupus y antecedentes de mantoux o tratamiento previo de tuberculosis latente (ITL). Se les realizaba una hematimetría y bioquímica con función hepática y renal, sistemático de orina y orina

de 24 horas, DNAn, C3, C4, poblaciones linfocitarias, mantoux y Booster (a los pacientes que no respondía inicialmente al mantoux), T-SPOT-TB y radiografía de tórax. Se determinó SLEDAI (índice de actividad), SLICC (índice de daño orgánico) y dosis de fármacos inmunosupresores actuales y acumulados. En caso de que el paciente fuese diagnosticado de una ITL, y estuviera indicado el tratamiento (142), se iniciaba el mismo habiendo descartado previamente TB activa.

En el caso de que el paciente comenzara tratamiento de ITL, se hizo un seguimiento controlando la tolerancia al mismo, así como la aparición de efectos adversos que obligaran a su retirada o sustitución. El tratamiento que empleamos fue isoniacida diaria (300 mg junto a vitamina B6) durante 9 meses, pudiendo tratarse al paciente durante 6 meses, a criterio del médico, en caso de dificultad para el cumplimiento, y siempre que el paciente no tuviese lesiones fibróticas residuales en la radiografía (142).

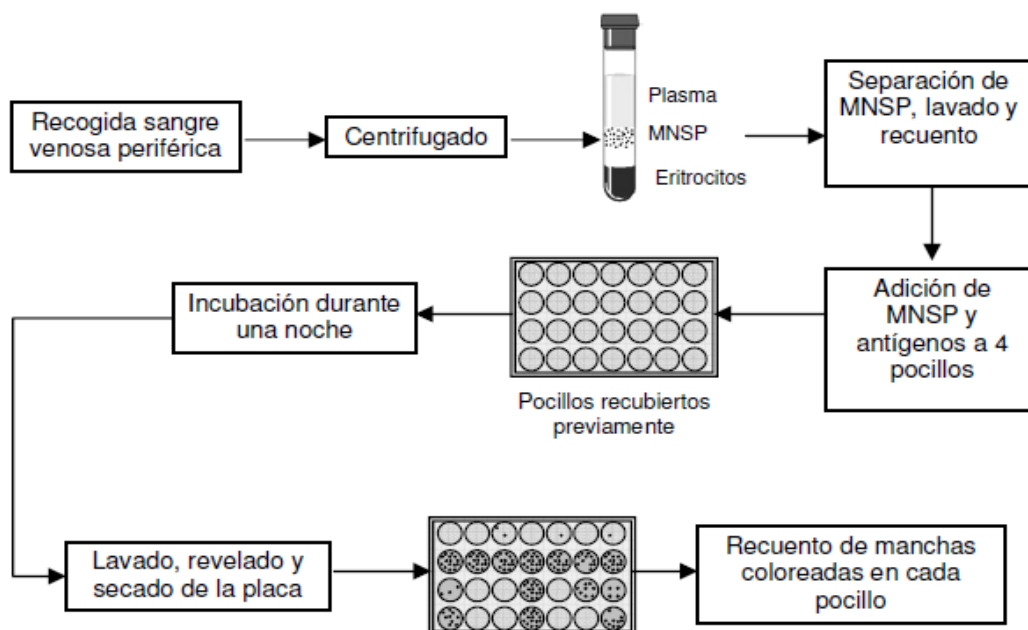
Antes del tratamiento con isoniacida y durante el mismo se hicieron controles analíticos (a los 15 días, al mes y tras finalizar el tratamiento) para monitorizar los niveles de transaminasas retirándolo en caso de toxicidad. En caso de toxicidad suspendíamos la isoniacida y proponíamos otro tuberculostático según las recomendaciones generales de la ATS y la CDC.

Mantoux: intradermorreacción de 0,1 ml con 2 ut de tuberculina ort-23 en la cara ventral del antebrazo utilizando agujas del calibre 26-27 mm. Realizado e interpretado por personal de enfermería con experiencia en la realización de la técnica. Las dos técnicas (mantoux y T.SPOT.TB) se realizaron en el misma visita en todos los pacientes excepto en aquellos en los que por dificultades geográficas tuvieron que ser remitidos a su centro de salud de referencia para la realización de la prueba de tuberculina que fue aportada posteriormente (con el resultado de la misma) en la visita médica posterior.

T- SPOT.TB. Se extrajo muestra de sangre periférica de cada paciente siguiendo las recomendaciones del laboratorio y se procesó para separar los polimorfonucleares que se repartieron en los cuatro pocillos del kit proporcionado por el laboratorio de la

siguiente forma: un Control Nulo y un Control Positivo de funcionalidad celular con cada muestra individual. En los otros dos pocillos se ponían en contacto las células T efectoras del paciente con dos antígenos de *M. Tuberculosis*, ESAT-6 (panel A) y CFP10 (panel B); de tal forma que quedaba un control nulo, panel A, panel B y control positivo. La prueba consistía en contar el número de manchas que aparecen en cada panel siendo cada mancha la huella de una célula T individual secretora de citocinas y la evaluación del número de manchas obtenidas determinaba la abundancia de células T efectoras sensibles a *M. tuberculosis* en sangre periférica. (imagen 2.5)

Imagen 2.5. Esquema que ilustra las principales etapas de T.SPOT.TB. Fuente: T. SPOT. TB. Ayuda para el diagnóstico de la infección tuberculosa. PROSPECTO. Oxford immunotec.



Determinación de C3, C4, ANA y ENAs. La determinación de los autoanticuerpos ANA y ENAs (SSa/ Ro, SSb/ La, DNAn, Scl-70, Ac. Anticentrómero, RNP, ribosomal P0) se realizaron en la Sección de Autoinmunidad del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”, mediante un autoanalizador para ELISA. En cuanto a los ANA, se utilizó la prueba cuantitativa ELISA, considerándose positiva a partir de 1/40U/mL. Tras confirmarse la positividad del ELISA, se realizaba una inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Ig G conjugada) con células Hep-2.

La cuantificación de los ENAs se llevaba a cabo mediante un ELISA con Ag recombinante. Los valores de referencia utilizados fueron los siguientes:

- SS-a/Ro: 0-8 U/ mL

- SS-b/La: 0-8 U/ mL

- DNAn: 0- 100 U/ mL

- Sm: 0-15 U/mL

- Scl-70: 0-8 U/mL

- RNP: 0-9 U/mL

- Antiribosomal PO: 0-20U/mL

- Anticentrómero: negativo o positivo

- Los ACA se determinaron mediante el test de ELISA, y los valores de referencia utilizados de Ig G e Ig M eran niveles medio-altos de 15-20 UI ó de 3 a 25 veces el valor de la mediana.

Subpoblaciones linfocitarias se realizó mediante la técnica de citometría de flujo en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario " Virgen de las Nieves", siendo los valores de referencia utilizados los siguientes:

- Linfocitos totales: 1600- 2400 cels/ul

- Linfocitos T CD3: 960-2600 cels/ul

- Linfocitos T CD4: 540-1660 cels/ul

- Linfocitos T CD8: 270- 930 cels/ul

- Linfocitos B: 122-632 cels/ul

- Células NK: 127-509 cels/ul

- Cociente CD4/CD8: 0.9-4.5

5.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables, calculando media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Posteriormente se llevó a cabo un análisis bivalente para estudiar las variables asociadas con el diagnóstico de ITL con las dos pruebas empleadas (PPD / T.SPOT.TB). Para las variables numéricas se utilizó el test de la T de Student, o Mann-Whitney en los casos en los que no se cumplió la hipótesis de normalidad. Las variables cualitativas se analizaron con el test chi-cuadrado de Pearson, o Fisher en los casos en los que no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad. El nivel de significación considerado para todos los test fue de 0.05. Además se realizó un análisis de regresión logística multivalente para estudiar de forma simultánea qué variables se relacionaban con la discordancia de resultados. Para el análisis se consideraron como variables independientes aquellas con significación estadística en el análisis bivalente, además de las variables clínicamente relevantes. El método de selección de variables fue por pasos sucesivos hacia atrás. El criterio de salida en cada paso fue $\alpha > 0.10$, y el de entrada $\alpha < 0.05$.

El grado de acuerdo entre los dos test se analizó mediante el índice de Kappa. Los resultados del test fueron evaluados usando la clasificación de Landis y Koch, donde un valor de $k < 0.20$ sería pobre acuerdo, 0.21 – 0.40 débil, 0.41 – 0.60 moderado, 0.61 – 0.80 bueno, y 0.81 – 1.00 muy buen acuerdo.

La precisión diagnóstica se midió con el valor de total accuracy y el paquete estadístico utilizado fue SPSS (versión 19).

6. RESULTADOS

6.1. Características de los pacientes; resultados del mantoux y T.SPOT.TB. Análisis univariante.

92 pacientes con LES fueron incluidos, 92,4% eran mujeres cuya edad media era de 42,71 años (14-77). La mediana de duración de la enfermedad 132 meses (P25-P75: 60-216) con una media de SLEDAI de 3,3; 48,9% presentaron un SLEDAI >3.

62% de los pacientes estaban en tratamiento con prednisona a cualquier dosis, y 40,2% además con otros fármacos IS. La enfermedad autoinmune asociada al LES que se presentaba de forma más frecuente en nuestros pacientes fue el síndrome antifosfolípido (14,3% de los casos). 9,8% tenían factores de riesgo para TB y solo 2,2% estaba vacunado. El resto de variables demográficas, clínicas y analíticas se presentan en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. Población de estudio

Características clínicas	N=92
Edad media (\pm DE); años	42,71 \pm 14,88
Mujeres, n (%)	85 (92,4)
Mediana en meses del dco. de LES (P ₂₅ -P ₇₅)	132 (60-216)
Factores de riesgo para TBL, n (%)	9(9,8)
Vacunados de BCG , n (%)	
- No vacunados	90 (97,8)
- Vacunados	2,2 (2)
Origen, n(%)	
- Granada	76 (82,6)
- Almería	10 (10,9)
- Jaén	6 (6,5)

Tratamiento, n (%)	
- menos de 7.5 mg of prednisone	39 (42,4)
- más de 7.5 mg of prednisone	18 (19,6)
- inmunosupresores	37 (40,2)
- hidroxicloroquina	79 (85,9)
SLEDAI, media (\pm DE)	3,33 \pm 2,7
SLICC, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	0 (0-1)

Tabla 2. Resultados analíticos

DNA, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	14.5 (4,8-44,7)
C3 mg/dl, (\pm DE)	96,9 \pm 21,4
C4 mg/dl, (\pm DE)	16,5 \pm 7,6
Linfocitos cel/uL, (\pm DE)	1527,6 \pm 585,26
CD4 cel/uL, (\pm DE)	644,8 \pm 283,29
CD4, (%)	
≤ 200	2,3
200-500	26,1
≥ 500	71,6
CD8 cel/uL, (\pm DE)	495,6 \pm 256,8
LB cel/uL, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	119.8 (65,4-215,4)
NK cel/uL, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	167,5 (110-229,9)

De los 92 pacientes analizados, el T.SPOT.TB fue positivo en 5 (5,4%), indeterminado en 4 (4,3%) y negativo en 83 (90,2%) (tabla 3). El diagnóstico de ITL considerando cualquiera de las dos técnicas (mantoux o T.SPOT.TB) positivas se obtuvo en 9 pacientes (9,8%) cuyas características se describen en la tabla 4.

La prevalencia del TBC latente en nuestros pacientes con LES fue del 10%.

Tabla 3.

T.SPOT.TB				
TST	POSITIVE	NEGATIVE	INDETERMINATE	TOTAL
POSITIVE	2	4	0	6
NEGATIVE	3	79	4	86
TOTAL	5	83	4	92

El grado de acuerdo entre las dos test al analizar toda la población estudiada fue bajo según el índice kappa (Kappa=0.324). Sin embargo, cuando se analizó la concordancia en el grupo de pacientes sin corticoides, ni inmunosupresores (Kappa= 0,436), y en aquellos que tomaban hidroxiclороquina (Kappa = 0,473) (tabla 5) el grado de acuerdo fue mayor.

Tabla 5

<i>Pacientes con LES</i>	<i>Índice Kappa</i>
Todos los pacientes	0.324
Pacientes sin tratamiento IS y/o CTC	0.436
Pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina	0.473

La precisión diagnóstica o eficiencia (*Total accuracy*) del estudio fue del 92.39%

Paciente (n)	Edad (años)	Meses diagnósticos de LES.	Factores de riesgo ITL.	Vacunación BCG	Rx	TST	BOOSTER	T.SPOT.TB	TRATAMIENTO	Tratamiento ITL	LINFOCITOS (ce/uL)	CD4 (ce/uL)	CD8 (ce/uL)
1	35	36	NO	NO	normal	10mm	NR	NEGATIVO	Sin IS ni CTC	NO	2300	1308,3	593,2
2	75	240	NO	NO	normal	0mm	0mm	POSITIVO	Prednisona 10 mg	SI	3456,3	647,4	1424,6
3	63	132	NO	NO	normal	0mm	0mm	POSITIVO	Sin IS ni CTC	SI	1805	820,7	330,8
4	49	180	NO	NO	normal	5mm	10mm	NEGATIVO	Sin IS ni CTC	NO	2399,8	920,8	640,4
5	42	204	NO	NO	normal	0mm	NR	POSITIVO	Prednisona 5 mg, Micoferolato	SI	1704,1	613,9	826,5
6	48	24	NO	NO	normal	15mm	NR	NEGATIVO	Prednisona 5 mg	NO	1230	474	442
7	61	408	SI	NO	normal	15mm	NR	POSITIVO	Sin IS ni CTC	NO	1257,7	550,7	554
8	71	144	NO	NO	normal	10mm	NR	POSITIVO	Sin IS ni CTC	NO	1478	656,9	224,8
9	33	12	SI	NO	normal	15mm	NR	NEGATIVO	Sin IS ni CTC	NO	1766	596,2	331,8

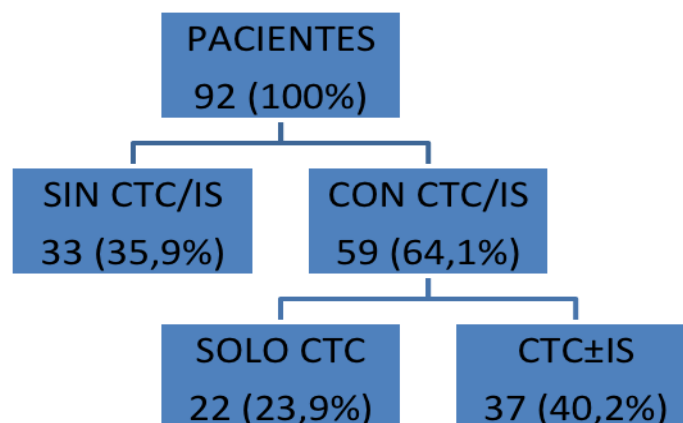
Tabla 4. Características de los pacientes diagnosticados de ITL.

Durante el periodo de estudio no detectamos ningún caso de TB activa y diagnosticamos 9 pacientes de ITL. Recibieron tratamiento profiláctico 3 (33,3%), de los cuales 2 (22,2%) tuvieron que suspender la medicación por intolerancia digestiva (nauseas continuas y molestias epigástricas). No registramos ningún efecto adverso grave grado III-IV. Del resto de pacientes, 1 (11,1%) no quiso comenzar el tratamiento, 2 (22,2%) se trasladaron durante el estudio de residencia, y 3 (33,3%) no iniciaron tratamiento por decisión médica; uno de ellos por tener hepatopatía crónica activa por VHC; y los otros dos por tener T.SPOT. TB negativa, con mantoux positivo pero sin antecedentes personales de riesgo, ni radiografía con tractos fibróticos sugerentes de infección previa y porque no estaban en tratamiento IS ni corticoides desde hacía años.

6.2. Análisis bivariante.

De los 92 pacientes, 59 (64,1%) estaban en tratamiento con corticoides (CTC) u otros fármacos IS de los cuales 22 (23,9%) recibían únicamente CTC, y 37 (40,2%) ambos (imagen 1). Al comparar el grupo en tratamiento solo con CTC frente al que tomaba tratamiento combinado con CTC y otros IS, hallamos que este último presentaba un mayor daño orgánico ($p= 0,05$) con predominio del género femenino ($p=0,023$), pero no encontramos diferencias en cuanto al resultado del mantoux ni T.SPOT.TB. Tampoco encontramos diferencias al comparar los pacientes que tomaban dosis \geq prednisona 7.5 mg diarios. Por lo tanto, en el análisis estadístico consideramos dos grupos; aquellos con tratamiento inmunosupresor (CTC a cualquier dosis y/o IS) frente al grupo sin tratamiento inmunosupresor.

Imagen 1.



En el análisis bivariante encontramos que los resultados del mantoux se afectaban por la toma de CTC y/o IS, ya que en este grupo de pacientes había mayor número de mantoux negativos ($p = 0.021$). Al comparar con el grupo de pacientes sin tratamiento inmunosupresor, comprobamos como el riesgo de diagnosticar una ITL con esta técnica era menor para pacientes con CTC y/o IS (OR 0.102[0.011-0.912]) frente a los que no recibían inmunosupresores (OR 9.828[1.096-88.083]).

Los pacientes con mantoux negativo, presentaban asimismo mayor dosis acumulada de corticoides (tanto en mg diarios como en dosis acúmula da por años de enfermedad) con respecto a los pacientes con mantoux positivo ($p=0,001$ y $p= 0,021$ respectivamente). Ninguno de los pacientes con mantoux positivo estaba en tratamiento con micofenolato ni metotrexate. El resto de variables analizadas no influyeron en el resultado del mantoux (tabla 6).

Tabla 6. Paciente con mantoux positivo frente a mantoux negativo.

Hallazgos clínicos y de laboratorio	Mantoux positivo (n=6)	Mantoux negativo (n=86)	p
Edad (años), media \pm DE	49,50 \pm 14,69	42,23 \pm 14,86	0,25
Pacientes con factores de riesgo de TBL; n (%)	2 (33)	7 (8)	0,10
Meses diagnósticos, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	90 (21- 237)	144 (60-225)	0,72
SLEDAI, media \pm DE	2,83 \pm 3,37	3,37 \pm 2,7	0,64
SLICC, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,78
DNA _n , mediana (P ₂₅ -P ₇₅) UI/mL	29 (2,45-61,25)	13,50 (4,77-42,75)	0,71
Dosis de prednisona diaria mayor de 7,5 mg, n (%)	0 (0)	18 (32)	0,68
Tratamiento inmunosupresor, n (%)	1 (1,7)	58 (98,3)	0,021
Tratamiento con hidroxiclороquina, n (%)	4 (66)	75 (87)	0,19
Dosis de CTC en mg, media \pm DE	0,83 \pm 2,04	4,09 \pm 4,92	0,11
Dosis acumulada CTC en mg, media \pm DE	2275 \pm 4056,32	19019,13 \pm 22249,92	0,001
Dosis acumulada CTC/duración enfermedad en mg/año, media \pm DE	309,06 \pm 742,74	1696,47 \pm 1433,26	0,021
Toma micofenolato (%)	0 (0%)	20 (23.3%)	0.333
Toma metotrexate (%)	0 (0%)	14(16.3%)	0,586

En cuanto a los resultados del T.SPOT.TB no se afectaron por la toma de IS. Si se evidenció de forma estadísticamente significativa, que la dosis acumulada de micofenolato (tanto dosis media diaria como dosis acúmula da por años de enfermedad) era mayor en los pacientes con T.SPOT.TB negativo ($p= 0,001$ y $p= 0,001$

respectivamente). Asimismo, la edad era una variable que influía de forma significativa ya que los pacientes más añosos eran diagnosticados de ITL en mayor número de ocasiones con T.SPOT.TB que con mantoux ($p=0,002$). Por otra parte, también hallamos que el tener un mantoux positivo inicial se asociaba con mayor probabilidad de T.SPOT.TB positivo ($p=0,033$). En cuanto a los resultados indeterminados del T.SPOT.TB se relacionaron con mayor tiempo de diagnóstico de enfermedad ($p=0,028$) e índice de daño orgánico ($p=0,002$). El resto de variables estudiadas quedan reflejadas en las tablas 7 y 8.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados de mantoux/T.SPOT.TB en paciente en tratamiento con IS tales como tacrolimus ($p=0,71/p=0,73$), leflunomida ($p=0,68/p=0,71$), azatioprina ($p=0,57/p=0,60$) y ciclofosfamida ($p=0,79/p=0,81$). Analizando las diferencias existentes entre los pacientes en tratamiento inmunosupresor frente a aquellos que no lo tomaban, hallamos que los inmunodeprimidos eran más jóvenes ($p=0,003$) y tenían más linfopenia B ($p=0,004$).

Tabla 7. Pacientes T.SPOT.TB positivos frente a T.SPOT.TB negativo

Hallazgos clínicos y de laboratorio	T.SPOT positivo (n=5)	T.SPOT negativo (n=87)	p
Edad (años), media \pm DE	62,40 \pm 12,75	41,57 \pm 14,25	0,002
Pacientes con factores de riesgo de TBL; n (%)	1 (20)	8 (9)	0,41
Meses diagnósticos, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	174 (135-357)	126 (60-207)	0,10
SLEDAI, media \pm DE	2,4 \pm 2,5	3,39 \pm 2,75	0,43
SLICC, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	0 (0-0,75)	0 (0-1)	0,53
DNA _n , mediana (P ₂₅ -P ₇₅) UI/mL	13,70 (2,05- 33)	14,50 (3,72- 45,50)	0,65
Dosis de prednisona diaria mayor de 7,5 mg, n (%)	1 (50)	17 (30)	0,53
Tratamiento inmunosupresor, n (%)	2 (3,4)	57 (96,6)	0,56
Tratamiento con hidroxicloroquina, n(%)	4 (80)	75 (86)	0,54
Dosis de CTC en mg, media \pm DE	3 \pm 4,47	3,93 \pm 4,89	0,67
Dosis acumulada CTC en mg, media \pm DE	18486 \pm 18460,34	17895,22 \pm 22196,28	0,94
Dosis acumulada CTC/duración enfermedad en mg/año, media \pm DE	1076,41 \pm 1099,36	1636,42 \pm 1454,14	0,40
Dosis de micofenolato en mg, media \pm DE	216 \pm 482,99	252,06 \pm 529,19	0,88
Dosis micofenolato acumulado mg, media \pm DE	4800 \pm 10733,12	636067,81 \pm 1324014	0,001
Dosis acumulada micofenolato/duración enfermedad en mg/año, media \pm DE	23,52 \pm 52,61	76100,72 \pm 160264,94	0,001
Toma metotrexato (%)	0 (0%)	14 (16.1%)	1
Dosis metotrexato acumulado en mg, media \pm DE	216 \pm 482,99	320,69 \pm 794	0,942
Dosis acumulada metotrexato/duración enfermedad en mg/año, media \pm DE	1,05 \pm 2,36	48,72 \pm 131,88	0,798

Tabla 8. Pacientes con T.SPOT.TB indeterminado frente a T.SPOT.TB determinado

Hallazgos clínicos y de laboratorio	T.SPOT.TB indeterminado (n= 4)	T.SPOT.TB determinado (n=88)	p
Edad (años), media ± DE	55,50±13,17	42,13±14,76	0,079
Pacientes con factores de riesgo de TBL; n(%)	1 (25)	8 (9)	0,34
Meses diagnósticos, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	318 (117-351)	138 (60-207)	0,028
SLEDAI, media ± DE	2,25±1,25	3,38±2,78	0,42
SLICC, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	1 (1-1,75)	0 (0-1)	0,002
DNA _n , mediana (P ₂₅ -P ₇₅) UI/mL	13,5 (6,77-332,75)	14,50 (3,72-43,50)	0,85
Dosis de prednisona diaria mayor de 7,5 mg, n (%)	0 (0)	18 (33,3)	0,31
Tratamiento inmunosupresor, n (%)	3 (5,1)	56 (94,9)	0,64
Toma micofenolato (%)	0 (0%)	20 (22,7%)	0,573
Dosis metotrexato en mg, media ± DE	1,25±2,5	1,22±3,28	0,803
Dosis metotrexato acumulado en mg, media ± DE	150±300	322,50±793,78	0,978
Dosis acumulada metotrexato/duración enfermedad en mg/año, media ± DE	13,63±27,27	47,61±131,30	0,963

6.2.3. Análisis multivariante

En el estudio de regresión logística múltiple, al analizar las variables relacionadas con la concordancia de ambas pruebas, vimos que los pacientes con CD8 elevados y datos discordantes que no estaban en tratamiento con dolquine tenían 12,7 veces más riesgo de discordancia (OR 12,776, 95% CI 2,535-64,393, p= 0,004), así como los hombres, que presentaban 13,37 veces más riesgo de discordancia que las mujeres (OR 13,375, 95% CI 1,924-92,966, p= 0,026)

Finalmente, 45 pacientes (48,9%) presentaron un SLEDAI elevado (considerado éste como un valor de SLEDAI mayor o igual a 3).

7. DISCUSIÓN

La tuberculosis es actualmente un problema de salud pública importante en todo el mundo, siendo en Europa aún un tema pendiente, con grandes diferencias entre países y con incremento en los últimos años de la tasa de infección multirresistente (177). En España, aunque nuestras cifras globales dentro de la Unión Europea (UE) están mejorando, hay disparidad en el control de la enfermedad entre comunidades autónomas además de una conocida infra-declaración (161); con diferencias significativas entre tasas que varían entre el 21-30 casos/100.000 habitantes en Galicia, Melilla o Cantabria hasta los 8 casos/100.000 habitantes en Extremadura o Navarra (177).

La prevalencia de tuberculosis latente en nuestro estudio fue del 10%, lo cual coincide con el porcentaje de pacientes con factores de riesgo de tuberculosis (9,8%). Nuestro estudio se ha realizado en una zona considerada de baja incidencia de TB según la UE (89) siendo el primer estudio de estas características realizado en una zona de baja prevalencia de TB con una mayoría de pacientes con LES no vacunados con BCG.

En cuanto a los resultados que hemos obtenido en nuestro grupo de pacientes con LES, el uso de corticoides a cualquier dosis así como el de otros IS afecta los resultados del mantoux negativamente, lo que provocaría un infradigánóstico de TBL cuando se emplea sólo esta técnica. Este fenómeno también ha sido publicado por otros autores que lo han relacionado con el hecho de que los corticoides pueden producir anergia cutánea, incluso a dosis bajas, debido a la alteración que producen principalmente sobre la inmunidad celular, e incluso en casos aislados de la humoral (178). Por otro lado, en nuestro estudio se han correlacionado los resultados de mantoux positivo con T.SPOT.TB positivo, hecho que nos hace pensar en la fiabilidad de que sea un verdadero positivo del mantoux, y de que siga siendo de elección en el despistaje de TBL en pacientes con LES no inmunodeprimidos por la medicación.

En cuanto a los resultado del T.SPOT.TB no hemos encontrado que se alteren por ningún tratamiento inmunosupresor (excepto por el tratamiento con micofenolato

durante tiempo prolongado) lo que convierte a esta técnica en la herramienta diagnóstica de elección de TBL en pacientes con dichos fármacos; además, de demostrar mayor utilidad que el mantoux en pacientes añosos.

En los estudios realizados hasta la fecha, se ha publicado un incremento de T.SPOT.TB indeterminados en pacientes con LES en comparación con otros pacientes autoinmunes en tratamiento inmunosupresor (179). EL porcentaje de indeterminados en nuestro estudio fue del 4,3%, similar al obtenido en el estudio de Yilmaz N. et al (169) donde fue del 2,5%; y muy inferior a los referidos por Takeda N. et al (170) donde fue 32,4%, y que achacaron a cifras altas de SLEDAI, linfopenia, y la propia enfermedad. En nuestra serie se relacionó el porcentaje de indeterminados con mayor tiempo de diagnóstico de enfermedad y mayores cifras de SLICC, pero no encontramos asociación con la actividad a pesar de ser una población homogénea y comparable a la descrita en otros estudios; lo que creemos era debido a que nuestra cohorte estaba bien controla con una media de SLEDAI entorno a 3. Tampoco encontramos asociación entre una mayor actividad y menor reacción al mantoux como ha sido descrito previamente por Pascual-Ramos et al. (180); quienes descubrieron que los pacientes inactivos presentaban mayor reacción al mantoux que los pacientes activos, pero a diferencia de nuestra cohorte, esta llegaba a tener cifras medias de SLEDAI entorno a 7.

Al analizar las cifras de poblaciones linfocitarias en nuestros pacientes, observamos que las cifras de CD4 y CD8 se mantuvieron estables a pesar del alto porcentaje de linfopenia registrado (58,1%); haciendo posible la respuesta a T.SPOT.TB. A diferencia de los estudios previos en pacientes con LES (179,169) donde se utiliza un ELISA, nuestro estudio emplea una técnica donde se separan las células polimorfonucleares de la sangre periférica para garantizar que en el ensayo de detección se añadan un número normalizado de células, siendo esto más útil en pacientes con alteraciones del sistema inmune (181). El uso de corticoides en bajas y moderadas dosis, hace que los linfocitos T se reduzcan levemente en la circulación periférica, más los CD4 que los CD8, haciendo que se afecte la respuesta de hipersensibilidad retardada y

desencadenando anergia cutánea (182), pero no afectándose el resultado de T.SPOT.TB.

El dolquine administrado ampliamente en pacientes con LES, tiene efecto inmunomodulador y ha sido señalado en otros estudios como factor protector frente a las infecciones (69). En nuestro trabajo dicho papel se pone de manifiesto cuando analizamos la concordancia entre mantoux y T.SPOT.TB en pacientes que toman dolquine, y encontramos mayor concordancia entre ambas pruebas en este grupo de pacientes. Asimismo, en el grupo de pacientes con CD8 elevados pero que presentaron datos discordantes, se puso de manifiesto que aquellos que no tomaban dolquine presentaron mayor número de datos discordantes a pesar de tener una buena inmunidad.

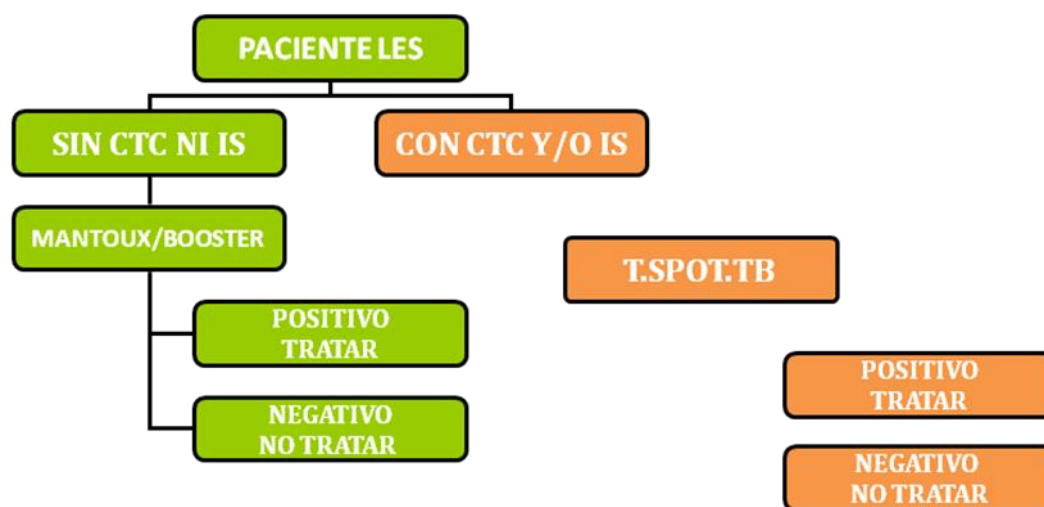
En cuanto a la concordancia entre el T.SPOT.TB y mantoux en nuestros pacientes con LES descubrimos cifras bajas, resultados similares a los publicados previamente (169,179). Pero cuando en el análisis de la concordancia diferenciamos a los pacientes sin tratamiento con IS o CTC la concordancia mejoraba, fenómeno que se volvía a repetir pero incluso con mejores datos en aquellos que teníamos en tratamiento con dolquine. En este aspecto, nuestros resultados son diferentes a los publicados (169), donde la concordancia mejoraba en los pacientes tratados con IS y CTC; lo que podría deberse a diferencias entre poblaciones estudiadas, ya que en dicho trabajo los pacientes tenían una alta tasa de vacunación (97.4 %), a diferencia de nuestra cohorte donde el porcentaje era tan solo del 2,2%.

Estudios realizados en zonas donde la prevalencia de TB es similar a la nuestra (122) han demostrado como el tratamiento con corticoides, incluso a dosis de 7,5 mg diarios, aumenta el riesgo de tuberculosis. Basándonos en estos datos y teniendo en cuenta que los corticoides son la base de la gran mayoría de los pacientes con LES y de que muchos de ellos estarán en tratamiento durante años, proponemos realizar de forma rutinaria en consulta una prueba de despistaje de TBL en la valoración de todo

paciente con reciente diagnóstico de LES. En cuanto al protocolo diagnóstico de TBL que proponemos en estos pacientes sería el siguiente (imagen 1.7):

1. Para pacientes que no estén en tratamiento con CTC ni IS, realizaríamos inicialmente un mantoux, si éste fuera positivo y no existiera historia de vacunación iniciaríamos el tratamiento de TBL. En caso de que fuera negativo se realizaría un booster en 2 semanas, quedando excluido el diagnóstico de TBL si este test fuera de nuevo negativo.
2. En el caso de pacientes en tratamiento con CTC a cualquier dosis y/o IS, realizaríamos directamente un T.SPOT.TB y tomaríamos la decisión en función de su resultado.

Imagen 1.7.



Una de las principales limitaciones de nuestro trabajo, y los realizados en el diagnóstico de TBL, es que no existe un *gold estándar* para diagnóstico de TBL, por lo que deben compararse las diferentes técnicas empleadas en cada tipo de población concreta para valorar su mayor utilidad. Otra de las limitaciones que presenta es el número de pacientes; debido a la baja incidencia de TB en nuestra área geográfica y a la baja incidencia del LES en la población general, no pudo obtenerse mayor número de pacientes. Esta limitación podría solventarse poniendo en marcha un estudio

multicéntrico que incluyera a otras áreas geográficas con incidencia de TB similar a la nuestra. Sin embargo, los estudios multicéntricos también tienen otras limitaciones para su correcta realización.

8. CONCLUSIONES

Con respecto al objetivo principal del estudio, la concordancia de ambos test (mantoux y T.SPOT.TB) para el diagnóstico de ITL mejoraba en pacientes sin corticoides ni IS y en aquellos en tratamiento con hidroxicloroquina. En función de los resultados obtenidos, deducimos que en pacientes con LES que no están en tratamiento con corticoides ni otros fármacos inmunosupresores, el mantoux sigue siendo una técnica válida y fiable para el diagnóstico de ITL en nuestra área geográfica.

En el caso de que el paciente con lupus tome corticoides a cualquier dosis y/u otros IS, los resultados del mantoux se pueden ver alterados aumentando el número de resultados falsos negativos, por lo que el T.SPOT.TB sería la técnica diagnóstica de elección en estos casos.

Ni el LES por sí mismo, ni su actividad, parecen influir en el resultado del mantoux, siendo el tratamiento inmunosupresor el que altera sus resultados. Por otro lado, los pacientes con LES que presentan mayor daño orgánico y tiempo de evolución de la enfermedad, tienen mayor riesgo de resultados indeterminados con TSPOT.TB, lo que podría deberse a un deterioro de su sistema inmune celular.

En cuanto a los objetivos secundarios, la prevalencia de ITL en nuestros pacientes durante el periodo de estudio fue del 10%. Actualmente las herramientas de las que disponemos son insuficientes para medir de forma global la prevalencia de ITL, por lo que nos tenemos que limitar a comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios donde ha sido determinada esta prevalencia en diferentes poblaciones de riesgo y con distintas técnicas diagnósticas. Las cifras por tanto son bastante dispares, oscilando desde un 5,2% en trabajadores sanitarios hasta un 20% en pacientes que reciben TNF- α . (96).

Finalmente no podríamos sacar conclusiones sobre la tolerancia al tratamiento de ITL en nuestros pacientes debido al escaso número de pacientes tratados en este estudio.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. R. Gualtierotti, M. Biggioggero, A.E. Penatti, P.L. Meroni. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.*2010; 10 (1): 3–7.
2. Uramoto KM, Michet CJ, thumboo J et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42:46
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.*1997; 40-1725
4. M Petri, AM Orbai, GS Alarcón, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 64 (2012), pp. 2677–2686
5. R.W. Jakes, S.C. Bae, W. Louthrenoo, C.C. Mok, S.V. Navarra, N. Kwon. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res*, 64 (2) (Feb 2012), pp. 159–168.
6. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ et al. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1251.
7. E. Allen, V.T. Farewell, D.A. Isenberg, C. Gordon. (A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 45 (3) (Mar 2006), pp. 308–313)
8. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L. et al. Understanding the epidemiology and progresión of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257),
9. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:847),
10. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006; 15(5):308-18
11. Carmona L, Gabriel R, Ballina J et al. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 18-25
12. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EI et al. Hormonal, environmental and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1714.
13. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ et al. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009; 10:373.
14. Schaller J. Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis* 1982; 1:219.

15. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of Honest. *Arthritis Rheum* 1982;25:55.
16. Molokhia M, Mckeigne PM, Cuadrado M et al. Systemic Lupus Erythematosus in migrants from West Africa compared with afro-caribbean people in the UK. *Lancet* 2001; 357:1414-5
17. Mccarty DJ, Manzi S, Medsger TA. et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995.38: 1260-70
18. Fernández M., Alarcón GS, Calvo-Alén J. et al. A multiethnic, multicenter cohorte of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007; 57:576
19. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH el al. The GLADEL multinacional Latin American prospective inception cohorte of 1214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity hmong "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1
20. James JA, Kaufman KM, Farris Ad elt al. An increased prevalence of Epstein-Barr Virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997; 100 (12): 3019
21. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV el al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526
22. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE el al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1733).
23. Lauwerys B. R., Houssiau F. A. Cytokines: Clues to the Pathogenesis of SLE. *Lupus.* 1998;7: 211-213.
24. Eskdale J., Wordsworth P., Bowman S., Field M., Gallagher G. Association Between Polymorphisms at the Human Il-10 Locus and Systemic Lupus Erythematosus. *Tissue Antigens* 1997; 49: 635-639.
25. Houssiau F. A, Mascart-Lemone F., Stevens M., Libin M., Devogelaer J. P., Goldman M. et al. Il-12 Inhibits in Vitro Immunoglobulin Production by Human Lupus Peripheral Blood Mononuclear Cells (Pbmc). *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 108: 375-380.).
26. Jacobi Am, Odendahl M. Reiter K et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (5):1332
27. Pugh-Bernard AE, cambier JC. B cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006. 18 (5): 451
28. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J. Et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005; 201 (5): 703.

29. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2006; 38 (5): 550
30. Kariuki SN, Crow MK, Niewold TB. The PTPN22 C1858T polymorphism is associated with skewing of cytokine profiles toward high interferon-alpha activity and low tumor necrosis factor alpha levels in patients with lupus. *Arthritis Rheum.* 2008;58 (9):2818
31. López P, Gómez J, Prado C. et al. Influence of functional interleukin 10/tumor necrosis factor-alpha polymorphisms on interferon-alpha, IL-10, and regulatory T cell population in patients with systemic lupus erythematosus receiving antimalarial treatment. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1559
32. Harley J. B., Moser K. L., Gaffney P. M., Behrens T. W. The Genetics of Human Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Opin. Immunol.* 1998; 10: 690-696.
33. Deapen D, Escalante A, Weinrib L. et al. A revised estimate of twins with systemic concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35:311
34. Arnett FC, Reveille JD, Wilson RW. Et al. Systemic lupus erythematosus: current state of the genetic hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:24
35. Barcellos LF, May SL, Ramsay PP. et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000696
36. Arnett F. C., Thiagarajan P., Ahn C., Reveille J. D. Associations of Anti-Beta2-Glycoprotein I Autoantibodies with HLA Class II Alleles in Three Ethnic Groups. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:268-274.
37. Welch T. R., Brickman C., Bishof N., Maringhini S., Rutkowski M., Frenzke M., et al. The Phenotype of SLE Associated with Complete Deficiency of Complement Isotype C4a. *J. Clin. Immunol.* 1998; 18: 48-51.
38. Walport M. I., Davies K. A., Botto M. C1q and Systemic Lupus Erythematosus. *Immunobiol* 1998; 199: 265-285.
39. Lehmann P, Holzle E, Kind P. et al. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:181
40. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1840
41. Ghaussy NO, Sibbitt WL, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2001; 28:2449

42. James JA, Kaufman KM, Farris Ad et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in Young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997; 100:30-19.
43. Wang J, Pan HF, Ye DQ et al. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1557
44. Mc Murray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2100/ Li J, May W, Mc Murray RW. Pituitary hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3701.
45. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ et al. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1251
46. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2539.
47. Buyon JP, Petri MA, Kim MY et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:: 953
48. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3070
49. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med* 2003; 4:39
50. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:717-719
51. Grönhagen CM et al. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1187-94
52. Mills J. Systemic lupus erythematosus. *NEJM* 1994; 330: 1871-1879
53. Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2014; 89 (1): 118-25
54. Bjornadal L. et al. Cardiovascular disease a hazard despite improve prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: result from a Swedish population base study 1964-95. *J Rheumatol* 2004; 31:713-9
55. BRUCE IN. "Not only...but also": factor that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1492-502

56. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis: analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 970-977.
57. Esdaile JM, Lawrence J, MacKenzie T, Kashgarian M. et al. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:135-148
58. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE et al. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 19:47-52.
59. Martinez Valle, Ordi-Ros FJ, Vilardell-Tarres M. et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 797-801.
60. Vargas Hitos JA, Sabio JM, Martinez-Egea I et al. Influence of psychological stress on headache in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014 Mar; 41(3): 453-7)
61. Jeffries M. et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus* 2008; 17:73.
62. Hepburn AL, Navat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2243-54
63. Hochbe MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:617-639.
64. Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio JM et al. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Lupus eritematoso sistémico*. 2011
65. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-86
66. Muangchan C, Van Vollenhoven R, Bernatsky S. et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research* 2015; 9 (67):1237-45
67. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jimenez Jaimez J. et al. Metabolic syndrome in with patients systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;9:849-59
68. Rahman P, Agüero S, Gladman D et al. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:672-5
69. Ruiz-Irastorza G, Olivare N, Ruiz-Arruza I et al. "Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus," *Arthritis Research & Therapy*, 2009; 11(4):R109
70. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr. Et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473
71. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB et al. Azathioprine: an effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1991;127:515-22

72. Raptopoulou A, Linardakis C, Sidiropoulos P. et al. Pulse cyclophosphamide treatment for severe refractory cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:744-7
73. Islam MN, Hossain M, Haq SA et al. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int j Rheum Dis* 2012;15:62-8).
74. Appenzeller S, Pineau CA, Clarke AE. Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome. *Lupus* 2011; 20:981-8
75. Van der Laan-Baalbergen NE, Mollema SA, Kritikos H. et al. Heart failure as presenting manifestation of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2009;67:295-301
76. Sanchez O, Sitbon O, Jais X. et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-9
77. Jais X, Launay D, Yaici A. et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58: 521-31).
78. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70
79. Hahn BH, McMahon Ma, Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808
80. Weidenbusch M, Rommele C, Schrottle A. et al. Beyond the LUNAR trial: efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:106-11
81. Diaz-lagares C, Croca S, Sangle S. et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012;11:357-64
82. Li X, Ren H, Zhang Q. et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1467-72
83. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L. et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:620-5
84. Martinez-Taboada VM, Alonso RB, Armona J. et al. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 1996; 5: 74-6
85. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH. Et al. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:674-7

86. Aledort LM, Salama A, Kovaleva L et al. Efficacy and safety of intravenous anti-D immunoglobulin (Rhophylac) in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2007;12:289-95.
87. Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005;78:275-80
88. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.
89. European Centre for Disease Prevention and Control. Progressing towards TB elimination. A follow-up to the Framework Action Plan to fight tuberculosis in the European Union. 2010.
90. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm. 2014.
91. Rodriguez E., Villarubia S., Diaz O. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de salud Carlos III. Madrid 2014
92. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. 2014
93. World Health Organization. Framework for tuberculosis elimination in low-incidence countries. WHO/HTM/TB/2014.13. 2014
94. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33:956-73
95. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:139-44
96. Getahun H, Matteelli A, Chaisson R. et al. Latent mycobacterium tuberculosis infection. *NEJM* 2015; 372:2127-35
97. World health Organization. Global tuberculosis report 2012. Disponible en http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
98. Santín Cerezales M. Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:20-25
99. Bermudez LE, Danelishvili L, Early J. Mycobacteria and macrophage apoptosis: complex struggle for survival. *Microbe* 2006; 1:372-375
100. Kaufmann SH, Cole ST, Mizrahi V et al. Mycobacterium tuberculosis and the host response. *J Exp Med* 2005; 201:1693-1697
101. Cardona PJ. New insights on the nature of latent tuberculosis infection and its treatment. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007;6: 27-39

102. Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2014;94:8-14
103. Cardona PJ. Revisiting the natural history of tuberculosis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2010; 58:7-14
104. Dannenberg AM Jr. Pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: insights from the rabbit model. ASM Press, Washington 2006
105. Gordon S, Mwandumba H. Respiratory tuberculosis. En: Barnes PF, Gordon SB, Davies PDO (editores). *Clinical tuberculosis*. 2008. Hodder and Stoughton, Londres
106. Zhang G, Zhou B, Li S et al. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. *PLoS Pathog* 2014;10 (10):e1004426
107. Deiss R., Rodwell T, Garfein R et al. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis* 2009; 48:72
108. Lönnroth K, Williams B, Stadlin S et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis- a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 289
109. Lin H, Ezzati M, Chang H. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:475
110. Leung C, Lam T, Ho K et al. Passive smoking and tuberculosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:287.
111. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA et al. Height, weight, tuberculosis infection, and tuberculosis disease. *Arch Environ Health*. 1971;22(1):106.
112. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R et al. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax*. 2007;62(11):1003
113. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS*. 2000;14(17):2759.
114. Baker MA, Lin HH, Chang HY et al. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar;54(6):818-25.
115. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial*. 2003;16(1):38.
116. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity. *Ann Intern Med*. 1977;87(5):574
117. Ludvigsson JF, Wahlstrom J, Grunewald J. et al. Celiac disease and risk of tuberculosis: a population based cohort study. *Thorax*. 2007;62(1):23.

118. Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect.* 2000 Apr; 124(2):221-5
119. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):1592
120. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1009.
121. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC. et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). *JAMA.* 1995;274 (2):143.
122. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU. Et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):19
123. Akan H, Arslan O, Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J Hosp Infect.* 2006;62(4):421)
124. Hochberg NS, Horsburgh CR Jr. Prevention of tuberculosis in older adults in the United States: obstacles and opportunities. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1240-7
125. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(3 Pt 2):8.).
126. Becerra MC, Appleton SC, Franke MF. Et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;377(9760):147
127. Cain KP, Haley CA, Armstrong LR. et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States: achieving tuberculosis elimination. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):75.
128. Ribeiro FK, Pan W, Bertolde A, Genotypic and Spatial Analysis of Mycobacterium tuberculosis Transmission in a High-Incidence Urban Setting. *Clin Infect Dis.* 2015 Sep;61(5):758-66
129. Cantwell MF, McKenna MT, McCray E. et al. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States: impact of socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1016
130. Shea KM, Kammerer JS, Winston Ca. Et al. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. *Am J Epidemiol* 2014;179:216-25
131. Marcos F, Blanco A, Yzusqui M. et al. Tuberculosis. *Medicine* 2014; 11(52): 3054-62
132. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011;378: 57-72
133. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *AM J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:736-42

134. Caws M, Thwaites G, Dunstan S. et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2008;4(3):e1000034
135. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:7-10
136. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States 2006. Atlanta, GA: U.S. Department of health and Human Services, 2007
137. Boehme C, Nabeta P, Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15
138. Wanchu A, Dong Y, Sethi S. et al. Biomarkers for clinical and incipient tuberculosis: performance in a TB-endemic country. *PLoS One* 2008; 3:e2071
139. Kusters K, Nau R, Bossink A. et al. Rapid diagnosis of CNS tuberculosis by a T-cell interferon-gamma release assay on cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Infection* 2008; 36: 597-600.
140. Dheda K, van zyl-Smit RN, Meldau R. et al. Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2009; 64:847-53)
141. Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P et al. ATS. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161: 1376-95
142. American Thoracic Society, Centers for Disease Control Prevention Infectious Disease Society of America, "Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection" *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; vol.161, no. 3, pp. S221–S247.
143. Bass JP Jr. Tuberculin skin testing and other test for latent tuberculosis infection. *UpToDate* 2008 (consultado el 28 Feb 2008). Disponible en www.uptodate.com.
144. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 255-74
145. O'Garra A, Redford PS, McNab FW. et al. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2013;31:475-527
146. Domínguez J, Ruiz-Manzano J. Prueba de tuberculina. ¿es la hora del cambio? *Arch Bronconeumol*. 2006;42:47-8
147. Kruczak K, Nizankowska-Mogilnicka E. The new diagnostic methods of latent tuberculosis infection. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008; 76(6): 468-71.
148. Arias-Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(10):521-530

149. Diel R, Goletti D, Ferrara G. et al. Interferon- gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011; 27:88-99
150. Pai M, Zweling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an uptodate. *Ann Intern Med* 2008; 149:177-184
151. Pai M, Denkinger CM, Kik Sv. Et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:3-20
152. Salgame P, Geadas C, Collins L. et al. Latent tuberculosis infection. Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)* 2015 Jul;95(4):373-84
153. Chegou NN, Heyckendorf J, Walzl G. et al. Beyond the INF- γ horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis. *Eur Respir J* 2014;43:1472-86
154. Zumla A, Raviglione M, Hafner R. et al. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013 ;368:745-55
155. Coombs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. Et al. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability: the report of the final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406
156. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8
157. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50
158. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ. et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001363
159. Stagg HR, Zenner D, Harris Rj. et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:419-28
160. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2006;15: 232–5. 4.
161. Vadillo Font C, Hernández-García C, Pato E, Morado IC, Salido M, Júdez E, et al. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Rev Clin Esp.* 2003;203:178–82
162. González León R, Garrido Rasco R, Chinchilla Palomares E, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J. Tuberculosis en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2010;6:256–61.
163. Victorio-Navarra ST, Dy EE, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26:628–34.
164. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:127–32.

165. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Gul A, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13:274–8.
166. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol*. 2002; 31:296–300.
167. Navarro-Zarza JE, Alvarez-Hernández E, Casasola-Vargas JC, Estrada-Castro E, Burgos-Vargas R. Prevalence of community-acquired and nosocomial infections in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(1):43-8.
168. Pasoto SG, Borba EF, Bonfa E, Shinjo SK. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis. *Lupus*. 2010; 19:1585–90.
169. Yilmaz N, Zehra Aydin S, Inanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin Skin test for the identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in lupus patients. *Lupus*. 2012. 21:491–5.
170. Takeda N, Nojima T, Terao C, Yukawa N, Kawabata D, Ohmura K, et al. Interferongamma release assay for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:792–800.
171. González J, García JM, Anibarro L. et al., “Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis,” *Archivos de Bronconeumología*, vol. 46, no. 5, pp. 255–274, 2010.
172. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:281–91.
173. Gaitonde S, Pathan E, Sule A, Mittal G, Joshi VR. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:251–3.
174. Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol*. 2005;32:609–15.
175. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Disease Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161: S221-47.
176. Alcaide F, Santi M. Multidrug-resistant tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (Supl. 13): 54-60.

177. Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O. et al. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica 2010. Boletín Epidemiológico Semanal ISCIII. 2012; 20: 26-41).
178. Fedor M, Rubinstein A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97:113.
179. Kim KH, Lee SW, Chung Wt. et al. Serial Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents. Korean J Lab Med 2011; 31: 271-278.
180. Pascual-Ramos V, Hernández-Cruz B, Villalobos I. et al. Purified protein derivative reaction in systemic lupus erythematosus patients. Indirect study of cellular immunity. Lupus 2002;11;25.
181. Behar SM, Shin Ds, Maier A. et al. Use of the T.SPOT.TB assay to detect latent tuberculosis infection among rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. J Rheumatol. 2009; 36: 546-51.
182. Haynes BF, Fauci AS. The differential effect of in vivo hydrocortisone on the kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes. J Clin Invest 1978;61: 703.