

# Tuberculosis en pacientes peruanos con Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio caso-control

## Tuberculosis in mestizo-peruano patients with Systemic Lupus Erythematosus. A Case-control study

Germán Valenzuela Rodríguez<sup>1</sup>

RESUMEN	
<b>Objetivo:</b>	Evaluar las características clínico-epidemiológicas de la tuberculosis (TB) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).
<b>Método:</b>	Se diseñó un estudio caso-control en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Para tal fin, evaluamos los registros clínicos de 387 pacientes con LES atendidos entre los años 1990 y 2002.
<b>Resultados:</b>	Durante este lapso encontramos 14 casos de TB apareados con 28 controles con LES sin TB, según sexo y edad. Los pacientes con TB tuvieron un mayor tiempo de enfermedad y recibieron una mayor dosis acumulada de corticoides. No encontramos diferencias entre la presentación clínica de LES entre ambos grupos. Siete casos (50%) correspondieron a pacientes con TB extrapulmonar, respectivamente fueron un caso de TB osteoarticular, meníngea, pleural, endobronquial, renal, pericárdica y cutánea. Los pacientes con TB pulmonar tuvieron un mayor tiempo de LES y los pacientes con TB extrapulmonar una mayor frecuencia de antecedentes de TB. El diagnóstico de TB fue hecho por la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en 6/7 casos de TB pulmonar y 4/7 casos de TB extrapulmonar.
<b>Conclusión:</b>	Encontramos 14 casos (3,61%) de TB en pacientes con LES. 50% correspondieron a formas extrapulmonares. Los pacientes con TB tuvieron un mayor tiempo de LES y recibieron una mayor dosis de corticoides. Recomendamos el diagnóstico precoz de TB en pacientes con LES ofreciendo profilaxis antituberculosa con isoniazida a todos los pacientes.
<b>Palabras clave:</b>	Tuberculosis, lupus eritematoso sistémico
ABSTRACT	
<b>Objective:</b>	To evaluate the clinical and epidemiological characteristics of TB in patients with SLE.
<b>Methods:</b>	We design a case-control study in the Rheumatology service of the Hospital Nacional Guillermo Almenara. For this purpose, we reviewed the clinical charts of 387 patients with SLE who were hospitalized between 1990 and 2002.
<b>Results:</b>	During this time we found 14 cases of TB matched with 28 patients with LES but without TB according to sex and age. Patients with TB had a higher time of SLE and received a higher accumulate dosis of steroids. We did not found differences between the clinical presentation of SLE of this groups. Seven cases (50%) correspond to patients with extrapulmonary TB. Respectively were included cases of osteoarticular, meningeal, pleural, endobronchial, renal, pericardical and cutaneous TB. People with pulmonary TB had a higher time of SLE and patients with extrapulmonary TB had a higher frequency of TB history. The diagnoses of TB were made by study of acid fast bacilli in 6/7 cases of pulmonary TB and 4/7 cases of extrapulmonary TB.
<b>Conclusion:</b>	We found 14 cases (3,61%) of TB in SLE patients. 50% correspond to extrapulmonary forms. Patients with TB had a higher time of SLE and received a higher dosage of steroids. We recommend strategies for an early diagnoses of TB in SLE patients and Isoniazid usage in all of them.
<b>Key words:</b>	Tuberculosis, systemic lupus erythematosus

<sup>1</sup> Médico Cirujano, Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna y Cardiología

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo. Se ha reconocido que los estados de inmunosupresión, como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) están relacionados, sobre todo por el compromiso de la inmunidad mediada por células.<sup>1-9,10</sup>

La tasa de morbilidad y la tasa de incidencia de TB en el Perú para el año 2000 fueron de 155,6 x 100 000 habitantes y de 133,6 x 100 000 habitantes respectivamente.<sup>10</sup> Desde esta fecha no se ha publicado ningún informe oficial del Ministerio de Salud; sin embargo, las cifras correspondientes a los informes anuales del Programa Nacional de Tuberculosis para el año 2003 revelaron una tasa de morbilidad de 123,72 y una tasa de incidencia de 107,69 por 100 000 habitantes.<sup>11</sup>

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con una gran variedad de manifestaciones, en las que se halla una disregulación del sistema inmunitario, la cual es una característica central de su patogenia. Los pacientes con LES son particularmente susceptibles a las infecciones como consecuencia de la enfermedad por sí sola o de las terapias inmunosupresoras usadas.<sup>12</sup>

Las infecciones en el LES incluyen una variedad de presentaciones, considerándose aquellas relacionadas con el compromiso de los diferentes componentes de la respuesta inmunitaria, particularmente en los procesos de las células T.<sup>12</sup>

La prevalencia exacta de TB en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas es desconocida pero puede oscilar entre 1% y 5%. Dentro de los estudios nacionales, Berrocal y Calvo encontraron una prevalencia de 4,4% en el período 1985-1994 y de 5% en el período 1969-1984.<sup>13</sup>

A pesar de que la mortalidad atribuida a TB en pacientes con enfermedades reumáticas es desconocida, en pacientes con TB miliar y LES la mortalidad estimada se encuentra entre el 40% y 100% de los casos.<sup>13</sup>

Desde 1986, la Asociación Americana de Enfermedades Torácicas (ATS) ha recomendado el uso de la profilaxis con isoniazida (INH) en pacientes con una reacción positiva al PPD, quienes estuvieron recibiendo más de 15 mg de prednisona por largos períodos de tiempo, con la salvedad de que los corticosteroides y otras terapias inmunosupresoras podrían modificar la respuesta a la intradermoreacción del PPD.<sup>13</sup>

Considerando que es necesario ampliar la información en nuestro país, con estudios que evalúen la interacción entre esas dos condiciones: la presencia de enfermedad tuberculosa en el contexto de los pacientes con LES, es que nos planteamos el presente trabajo de investigación.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyera a los pacientes adultos con diagnóstico de LES atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), en el sector de consulta externa u hospitalización, desde 1990 al 2002. Se consideró caso al paciente con infección activa por TB en cualesquiera de sus formas clínicas, y al control al paciente sin infección activa por TB al momento del registro.

Se excluyeron a los pacientes con infección por VIH, antecedente de inmunodeficiencias congénitas y adquiridas y con enfermedades crónicas dentro de las que se incluyeron a: diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica e insuficiencia renal crónica.

Los controles se aparearon con los casos considerando el año de diagnóstico de TB y la edad. Terminada la recolección de datos, se procedió al procesamiento de los mismos con la ayuda del paquete estadístico SPSS versión 12.00

## RESULTADOS

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

La mediana de la edad de los pacientes con LES+TB fue 38,50 años (RIQ 14,75). La mediana del tiempo de enfermedad en este grupo fue 80 meses (RIQ 123). No se encontró diferencias con la mediana de edad del grupo control, la cual fue 35 años (RIQ 12). Sin embargo, la mediana del tiempo de enfermedad del grupo control fue menor, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa para esta variable.

Todos los pacientes del grupo LES+TB recibieron corticoides, con una dosis acumulada promedio de 23,26 gramos (DS 33,64). Cuatro de 14 pacientes de este grupo recibieron ciclofosfamida y azatioprina. En el grupo control, el promedio de dosis acumulada de corticoides recibidos fue de 6,54 gramos (DS 5,24), estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos. Sin embargo, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de las dosis acumuladas de ciclofosfamida y azatioprina.

Tampoco se establecieron diferencias entre las medianas de las dosis de prednisona al momento del diagnóstico de TB y de la mediana del score de actividad de LES, MEX-SLEDAI (Tabla 1).

Cuatro de 14 pacientes del grupo de casos tuvieron antecedentes de TB, mientras que 3 de 14 recibían

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

Características	TB+LES	LES
Sexo (F/M)	14/0	28/0
Edad (años)	38,50 (14,75)	35 (12)
Duración de LES (meses)	80,07 (123)	43,07 (37,38)*
Tratamiento recibido		
-Corticoides	14/14	28/28
*dosis acumulada gr	23,26 (33,64)	6,54(5,24)*
-Ciclofosfamida	4/14	14/28
*dosis acumulada gr	15,28 (23,69)	5,50 (6,91)
-Ciclosporina A	0/14	0/28
*dosis acumulada gr		
-Azatioprina	4/14	5/28
*dosis acumulada gr	7,40 (12,97)	24 (316)
Dosis de prednisona mg	18,39 (14,06)	14,46 (10,39)
Puntuación MEX-SLEDAI	6,00 (12,50)	11 (8,75)
Antecedentes de TB	4/14	3/28
Profilaxis con Isoniazida	3/14	12/28

\*p&lt;0,05

Isoniazida profiláctica al momento del diagnóstico. Esta proporción se mantuvo en el grupo control, lo cual no contribuyó al establecimiento de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La proporción de pacientes que recibían Isoniazida fue sólo del 37,5% tanto para casos como para controles.

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

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

Condición	TB+LES	LES
Artritis	4/14	5/28
Glomerulonefritis	7/14	16/28
Vasculitis	2/14	2/28
Síndrome orgánico cerebral	1/14	0/28
Leucopenia	4/14	17/28
C3 bajo	5/14	19/28

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

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

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

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

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

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

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

Algunos datos clínicos y terapéuticos fueron comparados entre pacientes con LES según el tipo de TB que presentaron, sea ésta pulmonar o extrapulmonar. No se establecieron diferencias entre las medianas de edad, de la dosis acumulada de corticoides, de la dosis de prednisona al diagnóstico de TB y de la puntuación MEX-SLEDAI entre grupos de TB pulmonar y extrapulmonar. Ambos subgrupos difirieron estadísticamente en la mediana del tiempo de diagnóstico de LES que fue de 132 meses (RIQ 156) para los casos de TB pulmonar y de 36 meses (RIQ 68) para los casos de TB extrapulmonar (p<0,05). Por otro lado, el grupo de casos con TB extrapulmonar tuvo una mayor proporción de antecedentes de TB, lo cual estableció una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los casos de TB pulmonar (Tabla 5).

**Tabla 5.** Comparación entre los datos clínicos y terapéuticos de individuos con LES y TB pulmonar o extrapulmonar

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

\*\*p&lt;0.05

En los casos de TB pulmonar se registraron 5 curas terapéuticas. El tratamiento empleado fue el Esquema I del Ministerio de Salud que incluía los fármacos: pirazinamida, etambutol, rifampicina e isoniazida. El tiempo promedio de tratamiento fue de 6,6 meses (DS 1,34). Dos casos fueron considerados como fracasos terapéuticos al esquema convencional e iniciaron esquemas de tratamiento individualizados para TB multidrogoresistente.

Además, se registraron 6 curas terapéuticas en los casos de TB extrapulmonar. El tratamiento empleado fue el Esquema I con un tiempo promedio de 8,5 meses (DS 1,37). En un caso no fue posible realizar el seguimiento del paciente debido a un cambio domiciliario (Tabla 6).

**Tabla 6. Evolución post-tratamiento de los pacientes con LES y TB**

Evolución	Número de casos
TB pulmonar	
Curado	5/7 casos
Fracaso	2/7 casos
TB extrapulmonar	
Curado	6/7 casos
Fracaso	0/7 casos
Se desconoce	1/7 casos

## DISCUSIÓN

El incremento de la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) desde el año 1950 es el resultado no sólo del mejor tratamiento instaurado, sino también del tratamiento de soporte de la insuficiencia renal (transplante y diálisis) así como de la disponibilidad de antibióticos modernos.<sup>14</sup>

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES, y la falla en el reconocimiento de los procesos infecciosos en estos pacientes, frecuentemente tiene consecuencias desastrosas. A pesar de que algunas enfermedades reumáticas se asocian a anomalías de los sistemas de defensa, un factor de riesgo también importante para las infecciones severas es el uso de terapia inmunosupresora.<sup>14</sup> El reconocimiento y tratamiento de infecciones en esta población de pacientes incluye aspectos complicados como son:

- Las manifestaciones clínicas de infección pueden ser difíciles de distinguir de aquellas de la enfermedad subyacente.
- Los efectos de la terapia inmunosupresora pueden disminuir las manifestaciones usuales de los procesos infecciosos como la fiebre y los signos locales de inflamación.
- El espectro de patógenos potenciales es extenso, lo cual condiciona que el tratamiento empírico sea difícil.

Estudiamos algunos factores relacionados con la TB en pacientes con LES. Entre los años 1990-2002, encontrando 14 casos de pacientes con LES y TB

La mediana de edad de los pacientes con LES+TB fue 38,50 años (RIQ 14.75) la cual no difirió significativamente del grupo control. Sin embargo, se encontró diferencias en cuanto al tiempo de duración del LES entre ambos grupos. Un mayor tiempo de enfermedad podría relacionarse con una mayor frecuencia de compromiso multisistémico, y el uso mayoritario de fármacos.

Concomitantemente, se estudió el uso de medicamentos inmunosupresores encontrándose que todos los pacientes recibían corticoides y que el 28,5% recibían ciclofosfamida y azatioprina respectivamente, reconocidos como depresores del sistema inmunológico.

La dosis acumulada de corticoides, en promedio de 23,26 gr (DS 33,64), fue mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron TB con respecto a aquellos sin esta condición. Se conoce que los corticoides tienen efectos sobre los neutrófilos inhibiendo su migración, reduciendo su adherencia al endotelio vascular y disminuyendo su actividad bactericida. Por otro lado, tienen efecto a nivel de monocitos alterando su quimiotaxis, actividad bactericida y la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 y TNF-alfa, así como a nivel de linfocitos redistribuyéndolos fuera de la circulación. Todos estos factores influyen en la patogenia de la TB.<sup>15-24</sup>

No se encontró asociación entre el uso de dosis de prednisona mayor al momento del diagnóstico de la TB ni entre una mayor actividad de LES medida con la puntuación MEX-SLEDAI. Esta escala es una versión modificada del SLEDAI (Systemic Lupus Activity Criteria Count), desarrollada por Guzmán en el año 1992 para ser utilizada en países en vías de desarrollo en los cuales la estimación de los anticuerpos contra el dsDNA y los niveles de complemento C3 no están disponibles. Ha mostrado una adecuada correlación con otras escalas, a pesar de estar basada en la presencia o ausencia de 10 variables clínicas tomando como referencia los últimos 10 días de la evaluación.<sup>24</sup>

Asimismo, se estudió el antecedente de TB, presente en 4 de 14 pacientes con LES+TB y en 3 de 28 pacientes del grupo control. Estos datos epidemiológicos fueron similares a los de Yun Lee en pacientes coreanos así como los de Victorio Navarra.<sup>25-27</sup> Lai-Sham por el contrario evaluó una población de similar edad pero con un tiempo de enfermedad de dos años y medio, menor que el de nuestra serie.<sup>27</sup>

Por otro lado, Sayarlioglu en una población de pacientes con LES en Turquía<sup>28</sup>, presentó datos similares a los nuestros tanto para edad, duración de enfermedad, uso de inmunosupresores y dosis acumulada de corticoides. En esta serie se encontró una mayor frecuencia de compromiso renal en los pacientes con

LES+TB en comparación con el grupo de pacientes con LES que no desarrolló esta condición. Así, hasta el 65% de pacientes turcos con LES+TB tuvieron compromiso renal, comparado con el 33% de pacientes con LES sin infección. También se encontró que casi todos los pacientes con LES+TB tuvieron compromiso articular.

En el Perú, Berrocal y Calvo encontraron compromiso renal en 6/8 pacientes con LES+TB y compromiso articular en 7/8 pacientes evaluados<sup>29</sup>. En nuestra serie, por el contrario, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con LES con y sin TB para los cuadros clínicos de vasculitis, compromiso renal, compromiso del sistema nervioso central, artritis y glomerulonefritis. Cabe resaltar que el compromiso articular fue encontrado en casi el 25% de pacientes y el renal en el 50% de pacientes. Tampoco encontramos diferencias para la frecuencia de leucopenia y de C3 bajo para los grupos de pacientes lúpicos con y sin infección.

Nuestros datos mostraron un 50% de casos de TB pulmonar. Los casos de TB extrapulmonar se presentaron en localizaciones poco habituales como TB cutánea, pericárdica, renal, endobronquial, pleural, meníngea y osteoarticular. Estos casos podrían estar relacionados más con la reactivación de una infección tuberculosa anterior que con una infección primaria.

Berrocal y Calvo encontraron 4 casos (50%) de TB extrapulmonar, dos de los cuales tuvieron concomitantemente compromiso pulmonar.<sup>29,30</sup>

Yum encontró 9 casos (60%) de TB extrapulmonar, 3 de los cuales tuvieron compromiso pulmonar concomitante.<sup>29,30</sup>

Lai-Sham en su serie de pacientes de Hong Kong encontró un 67% de compromiso extrapulmonar, llamando la atención que en el 42% de ellos fue necesario el tratamiento quirúrgico coadyuvante al tratamiento farmacológico de la TB.<sup>30</sup>

Sayarlioglu encontró una prevalencia de TB extrapulmonar de 45%, mientras que Victorio-Navarra encontró sólo un 26% de compromiso extrapulmonar en sus pacientes estudiados y éste es el resultado más bajo de todas las series revisadas a nivel mundial.<sup>30</sup>

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

El método empleado para el diagnóstico de TB no ha sido señalado de manera explícita en la mayoría de estudios revisados con excepción del de Berrocal y Calvo, quienes realizaron predominantemente estudios de BAAR en muestras biológicas en 6/8 casos y estudios histopatológicos en 2/8 casos.<sup>31</sup>

Al comparar algunos datos clínicos entre los pacientes con LES que presentaron TB pulmonar versus los que presentaron TB extrapulmonar, no encontramos diferencias estadísticamente significativas para la edad, dosis acumulada de corticoides, puntuación MEX-SLEDAI, y el uso de profilaxis con Isoniazida. Sin embargo, se encontraron diferencias en el tiempo de enfermedad, el cual fue comparativamente mayor en los pacientes con LES y TB pulmonar. Estos resultados difirieron de los de Victorio-Navarra quien encontró puntuaciones de actividad MEX-SLEDAI más altas en los casos de TB extrapulmonar.<sup>32</sup>

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

Los datos de Lai-Sham mostraron diferencias en cuanto a una mayor duración de LES en los casos de TB pulmonar y la mayor proporción de muertes relacionadas a TB en los casos de TB extrapulmonar.<sup>32</sup>

Nuestros datos mostraron un tiempo promedio de tratamiento antituberculoso en pacientes con LES, mayor para los casos de TB extrapulmonar. Sin embargo, algunos reportes como el de Berrocal y Calvo señalaron un tiempo promedio de tratamiento más prolongado (9,6 meses) con los medicamentos del esquema I y sin casos de drogoresistencia.<sup>32</sup> Por otro lado, Victorio-Navarra reportó el uso del mismo esquema por un tiempo entre 9 y 20 meses. La mortalidad para los casos de TB miliar fue hasta el 80% en este estudio.<sup>32-34</sup>

Por nuestros resultados, consideramos que la población de pacientes con LES incluye a individuos susceptibles a infecciones por gérmenes oportunistas condicionada por la propia enfermedad y por el tratamiento inmunosupresor que reciben. En ellos, la posibilidad de infección tuberculosa es alta por lo cual se debe tener en cuenta el uso de isoniazida como profilaxis.<sup>35-39</sup>

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

Posterior al diagnóstico, deberá iniciarse el tratamiento con drogas antituberculosas de manera individualizada, considerando el compromiso multisistémico de los pacientes con LES.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young Kim H, Im J-G, Mo Goo J, Kyo Lee J, Woo Song J, Kwon Kim S. Pulmonary tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *AJR* 1999; 173: 1639-1642.
2. Lai-Sham T, K.Li E, 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.
3. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20: 127-132.
  4. Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, Miyoshi T, Kagawa H, et al. Clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2004; 14:143-148.
  5. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, et al. Tuberculosis in turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus* 2004; 13:274-278.
  6. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Gènereau T, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1141-1144.
  7. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:345-351.
  8. Victorio-Navarra S.T.G, Edwin E, Arroyo C.G, Torralba T. Tuberculosis among filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 628-364.
  9. Kim H, You C, Baek H, Lee E, Ahn C, Han J, Kim S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(1):9-13
  10. Ministerio de Salud. Tuberculosis en el Perú. Informe 2000. Primera Edición. Lima-Perú. 2001
  11. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Informes Anuales. Ministerio de Salud. Perú. 2003
  12. Hernández Cruz B, Ponce de León-Rosales S, Sifuentes-Osorio J, Ponce de León-Garduño A, Díaz-Jouanen E. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17: 81-87
  13. Berrocal A, Calvo A, Cusi R, Vega E, Silicani A. Lupus eritematoso sistémico y tuberculosis. *Rev Peru Reumatol* 1996; 2 (3):103-106
  14. Lai Sham T, K Li E, Wong S-M, Cheuk-Chum S. Tuberculosis in chinese patients with systemic lupus erythematosus. Abstract 1154 from 2001 Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology
  15. Ellner J. The immune response in human tuberculosis-implications for tuberculosis control. *JID* 1997; 176:1351-1359.
  16. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *En: Rheumatic Dis Clin North Am* 1997; 23(2):219-237.
  17. Dannenberg A.M. Inmunopatogenia de la tuberculosis pulmonar. *Hospital Practice* (ed. esp.) 1993;8: 45-53.
  18. Schluger N.W, Rom W.N. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 679-691
  19. Barnes PF, Wize B. Type 1 cytokines and the pathogenesis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1773-1774.
  20. Hirsch C.S, Toosi Z, Othieno C, Johnson J, Schwander S.K., Robertson S, Wallis R, et al. Depressed T-cell Interferon Gamma responses in pulmonary y tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. *JID* 1999; 180:2069-2073.
  21. Zaharatos G.J, Behr M.A, Libman M.D. Profound T-Lymphocytopenia and cryptococcemia in a human immunodeficiency virus-seronegative patient with disseminated tuberculosis. *CID* 2001; 33: e125-128.
  22. Black GF, Dockrell HM, Crampin AC, Floyd S, Weir RE, Bliss L, Sichali L, et al. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and tuberculous mycobacterial antigens in northern Malawi. *JID* 2001; 184: 322-329.
  23. Behr-Perst SI, Munk ME, Schaberg T, Ulrichs T, Schultz RJ, Kaufmann SHE. Phenotypically activated T lymphocytes in the peripheral blood of patients with tuberculosis. *JID* 1999; 180: 141-149.
  24. Seah GT, Scott GM, Rook GAW. Type 2 cytokine gene activation and its relationship to extent of diseases in patients with tuberculosis. *JID* 2000; 181:385-389.
  25. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-374.
  26. Gaitonde S, Patham 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: 251-253.
  27. Gilliland GR, Tsokos GC. Prophylactic use of antibiotics and immunizations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 191-192.
  28. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classifications of Tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395
  29. Tobin M. Tuberculosis, lung infections, and intestinal lung disease in AJRCCM 2000. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1774-1788.
  30. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
  31. Schwartzman K. Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *JAMC* 2002; 166: 759-761.
  32. Cohn DL. Treatment of latent tuberculosis infection: Renewed opportunity for tuberculosis control. *CID* 2000; 31:120-124.
  33. Ziv E, Daley CL, Blower SM. Early therapy for latent tuberculosis infection. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 381-385.
  34. Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: New Tools and Lessons Learned. *CID* 2001; 33:834-846.
  35. Casado JL, Moreno S, Fortún J, Antela A, Quereda C, Navas E, Moreno A et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients. *CID* 2002; 34: 386-389.
  36. Abel S, Césaire R, Calles-Quist D, Béra O, Sobesky G, Cabié A. Active tuberculosis in individuals infected with human immunodeficiency virus after isoniazid prophylaxis. *CID* 2000; 31: 1495-1497.
  37. Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, Blumberg H, Lennox J, Arellano M, Filip J et al. Increased survivals of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991-2000. *CID* 2002; 34: 1002-1007.
  38. Carvallo Aurelio. Lupus eritematoso sistémico. *En: Bases y principios de la Reumatología. Vol 1. Lima, Perú: Boehringer Ingelheim; 1997.p. 141-65*
  39. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43: 1536-1540.

Dirección para correspondencia:  
[valenzuela\\_german@yahoo.es](mailto:valenzuela_german@yahoo.es)