



## Infección latente tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide

Carlos Gerardo Esquivel Molina,\* Víctor Manuel Velasco Rodríguez,\*\* Sergio Guzmán Solano,\*\*\* Juan de Dios Luna Burciaga,\*\*\*\* Rolando Borbón Rosas,<sup>1</sup> Antonio Jacobo Ávila<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la tuberculosis puede aparecer como una enfermedad con manifestaciones a órganos blanco, principalmente al pulmón (82.2%), y como una infección latente tuberculosa. Los enfermos con artritis reumatoide, con inflamación crónica articular y los que reciben tratamiento inmunosupresor e inhibidores del factor de necrosis tumoral son susceptibles de contraer la enfermedad. La prueba de la tuberculina es parte importante del tratamiento profiláctico.

**Objetivo:** determinar la prevalencia del derivado proteico purificado (PPD) en la artritis reumatoide, el efecto amplificado y los factores de riesgo para PPD positivo.

**Pacientes y método:** se incluyeron 112 pacientes con artritis reumatoide. El estudio fue transversal y se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 134 del IMSS de Torreón, Coahuila, México. Se les aplicó la prueba de la tuberculina con el método de Mantoux. La lectura se hizo entre 48 y 72 horas después de la aplicación. Se consideró positiva una induración  $\geq 5$  mm.

**Resultados:** la prevalencia de la infección latente tuberculosa y del PPD positivo en la artritis reumatoide fue de 16.96 x 100,000 habitantes, mientras que la del efecto de amplificación o *booster* fue de 10.7 x 100,000 habitantes. Asimismo, la prevalencia del PPD positivo inicial y del *booster* fue de 25.89 x 100,000 habitantes. Las variables significativas fueron el alcoholismo (RM = 2.37; p = 0.026) y la hemoglobina < 10 g/dL (RM = 1.9; p = 0.066).

**Conclusiones:** la prevalencia de la medición de la reacción cutánea al PPD es similar a la de la enfermedad tuberculosa.

**Palabras clave:** tuberculosis, prueba de la tuberculina, artritis reumatoide.

### ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis can appear as a disease with manifestations to target organs, mainly the lung (82.2%), and as a latent tuberculosis infection. Rheumatoid arthritis patients, those with an articular chronic inflammation, and those with immunosuppressive treatments and with tumor necrosis factor inhibitors are susceptible to catch the disease. Tuberculin test is an important part in the prophylactic treatment of it.

**Objective:** To determine the prevalence of the purified protein derivative (PPD) in rheumatoid arthritis, the amplified effect, and the risk factors for a positive PPD skin test.

**Patients and method:** We included 112 patients with rheumatoid arthritis. A crossover study was done at the Unidad Médica de Alta Especialidad número 134 del IMSS from Torreón, Coahuila, Mexico. We applied them the tuberculin test with the Mantoux method. The reading was done between 48 and 72 hours after the application. We considered positive an induration  $\geq 5$  mm.

**Results:** The latent tuberculosis infection prevalence, as well as that of the positive PPD in rheumatoid arthritis was of 16.96 per 100,000 inhabitants, whereas the prevalence of the amplification or booster effect was of 10.7 per 100,000 inhabitants. The prevalence of the initial positive PPD and that of the booster was of 25.89 per 100,000 inhabitants. Significant variables were: alcoholism (OR = 2.37 p = 0.026), and hemoglobin < 10 g/dL (OR = 1.9; p = 0.066).

**Conclusions:** The prevalence of the measurement of skin tuberculin reaction is similar to that of the tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, tuberculin test, rheumatoid arthritis.

\* Médico internista, Maestro en Ciencias, adscrito al servicio de medicina interna, Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades número 71, IMSS. CMN Torreón, Coahuila, México.

\*\* Médico internista, Maestro en Ciencias, coordinador de investigación y postgrado. Delegación Coahuila.

\*\*\* Residente de cuarto año de medicina interna.

\*\*\*\* Médico reumatólogo adscrito al servicio de reumatología.

<sup>1</sup> Médico reumatólogo, Jefe del Departamento de Reumatología.

<sup>2</sup> Médico neumólogo adscrito al servicio de neumología. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades número 71, IMSS, CMN Torreón, Coahuila, México.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Avenida Dr. Fleming 526 Sur, colonia Centro, CP 35000, Gómez Palacio, Durango, México. Tel.: (01-871) 715-26-74.

Recibido: febrero, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**H**ace 12 años, la OMS declaró a la tuberculosis un problema de emergencia mundial sustentada en factores precipitantes, como: la epidemia de la infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), la inmigración de poblaciones de países pobres con alta prevalencia de tuberculosis a países de baja prevalencia, el aumento de la resistencia, primaria y secundaria, de la tuberculosis a medicamentos anti-fímicos, y la declinación de los programas de control sanitario de la enfermedad. La tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*; hay 10.2 millones de casos nuevos por año y 3.5 millones de muertes se deben a ésta. El 90% de dichas muertes ocurrieron en los países subdesarrollados y 82.2% correspondieron a la tuberculosis pulmonar. La tuberculosis es la segunda causa de muerte y sólo la supera la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Constituye la primera causa de muerte por un solo patógeno.<sup>1-5</sup> En México, la tasa de mortalidad es de 1.3 por 100 mil habitantes y es la causa de muerte que ocupa el lugar 17 en una población de 32,988,357 habitantes, que corresponde a cerca del 30% de la población mexicana.<sup>6</sup> La tuberculosis puede manifestarse de dos formas:

1. Como enfermedad tuberculosa propiamente dicha, infecto-contagiosa, producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*) y por otras bacterias atípicas (*M. avium intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* y *M. xenopi*), que causan síntomas clínicos indistinguibles de la tuberculosis y que se diagnostica mediante microbiología.<sup>3,7,8</sup>

2. Como infección tuberculosa latente. Se detecta entre la segunda y décima segunda semanas de haberse producido la inoculación del germen (infección) en personas de alto riesgo (cuadro 1) de manifestar tuberculosis. Puede haber recuperación si se elimina el reservorio con tratamiento profiláctico adecuado, hasta por 20 años.<sup>9,6</sup> El mejor método para diagnosticar la infección por tuberculosis es mediante la aplicación intradérmica de 5 UT de derivado proteico purificado (PPD) en el área anterior del antebrazo izquierdo, con la técnica de Mantoux y con la lectura de ésta a las 48 a 72 horas. La base inmunológica pone de manifiesto el mecanismo de hipersensibilidad retardada a un

antígeno conocido, desencadenada por la llegada de linfocitos T. Hay liberación de IL-10 e interferón alfa, que produce vasodilatación local, formación de fibrina, edema y la llegada de macrófagos, que son las principales células efectoras. Esta respuesta se lleva a cabo entre 5 y 6 horas y es máxima a las 48 a 72 horas.<sup>2,3,10,11,12</sup> Según un estudio de seguimiento realizado en España de 1998 a 1999, en los sujetos con artritis reumatoide en algún sitio del organismo el índice de riesgo de contraer tuberculosis fue de 4.13 (IC 95%: 2.59-6.83) y el de contraer tuberculosis pulmonar de 3.68 (IC 95%: 2.36-5.92). En otro estudio, hecho en Estados Unidos en el 2001, el índice de riesgo en pacientes con artritis reumatoide fue de 6.8 por 100,000 habitantes. En México el riesgo anual de infección es del 0.5 al 1%, que en 1995 y 1996 correspondió a 50 ó 60 casos bacilíferos por 100,000 habitantes. El índice de riesgo anual permite conocer la fuerza de transmisión de la enfermedad; sin embargo, en México es difícil obtenerlo porque el PPD debe aplicarse a sujetos no vacunados con BCG (en la actualidad dicha vacuna se le pone a toda la población al nacer) y de nuevo años después para evaluar si se infectaron o no.<sup>8,13-16</sup>

En Estados Unidos la intradermorreacción en sujetos inmunocomprometidos, con induración de 5 mm, independientemente de tener o no antecedentes de aplicación de BCG, se considera positiva en los pacientes susceptibles a la misma para justificar tratamientos profilácticos. Algunas de ellas son las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, en la que se usa la prueba de PPD antes de iniciar los tratamientos de inducción hasta la remisión de la enfermedad con: metotrexato, azatioprina, y prednisona a razón de 15 mg diarios o más. En la actualidad se utilizan: el inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, infliximab, etanercept y adalimumab.<sup>17,18,19</sup> Estos fármacos se administran a pacientes con artritis reumatoide en los dos primeros años después de diagnosticar la enfermedad, para disminuir el daño articular. Se administran solos o en combinación con tratamiento de la infección latente tuberculosa, cuando hay criterios para hacerlo.<sup>20,21</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de PPD en la artritis reumatoide, el efecto amplificado (*booster*) y los factores de riesgo de tener PPD positivo.

**Cuadro 1.** Recomendaciones para interpretar la prueba de la tuberculina PPD (+), según la Sociedad Americana de Tórax<sup>1,2</sup>

- Insistencia en la prueba de PPD en personas con alto riesgo reciente de infección latente tuberculosa o enfermedades clínicas que incrementen el riesgo de tuberculosis. Descartar la prueba en las personas de bajo riesgo.
- En pacientes postrasplantados o inmunosuprimidos administrar 15 mg o más de prednisona durante un mes o dos, VIH (+), contacto reciente con tuberculosis, fibrosis pulmonar en radiografía de tórax por tuberculosis pulmonar. El punto de corte recomendado es de 5 mm de induración para PPD (+).
- Para prisioneros, alcohólicos, indigentes, inmigrantes de países pobres con alta prevalencia de tuberculosis, pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, leucemias, linfomas, carcinomas de cabeza, cuello y pulmón, con pérdida de 10 o más kg del peso ideal, con gastrectomía y *bypass* yeyuno-ileal el diagnóstico se hace con PPD positivo de 10 mm.
- La conversión de PPD (-) a PPD (+) se define como un incremento  $\geq 10$  mm de induración en dos años.
- En las personas con bajo riesgo de infección tuberculosa se hace el diagnóstico de infección latente tuberculosa con un PPD positivo  $\geq 15$  mm de induración.

PPD: derivado proteico purificado; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IRC: insuficiencia renal crónica.

## PACIENTES Y MÉTODO

En un estudio prospectivo, descriptivo, analítico y transversal, realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 134 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Torreón, Coahuila, México, se incluyeron 112 sujetos con artritis reumatoide. Durante seis meses se realizó un muestreo no probabilístico, de tipo consecutivo, en la consulta externa del servicio de reumatología, en los turnos matutino y vespertino. Los criterios de inclusión fueron: ser derechohabiente, tener diagnóstico de artritis reumatoide, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología propuestos en 1987, tener artritis reumatoide de clase funcional I, II, III o IV, y aceptar participar en el estudio bajo consentimiento informado por escrito. Los criterios de exclusión fueron: manifestar tuberculosis, haber sido tratados con antifímicos, tener reacciones ampulosas originadas por la aplicación previa del PPD, y tener quemaduras extensas y eccemas. Se eliminó del estudio a los pacientes que no manifestaron el efecto *booster*, a los sujetos con PPD negativo en la primera aplicación de intradermorreacción, y a los que no se les realizó la medición en las 48 a 72 horas de la reacción cutánea. Con la aprobación del comité local del hospital se realizó una prueba de confiabilidad de los sujetos,<sup>2</sup> previa estandarización de la técnica de la pluma para la lectura del PPD, con una unidad de asociación de 32 observaciones. Se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para las variables numéricas continuas, el cual se consideró y definió como casi perfecto, con CCI = 0.9979 (IC

95%: 0.9958-0.9990;  $p = 0.0000$ ). Se aplicó tuberculina intradérmica con la técnica de Mantoux, 5 UT de PPD (derivado estándar de proteína purificada con estabilizador 80, de lote primario de tuberculina Connaught [CT68] TUBERSOL®). La lectura la realizaron dos sujetos, de forma independiente, con la técnica de la pluma (48 a 72 horas después de la aplicación), descrita por el fabricante del biológico. En los casos negativos se repitió la reacción cutánea tuberculínica entre 7 y 10 días después y se detectó el efecto *booster*. De igual forma, se aplicó al mismo tiempo la prueba cutánea de la coccidioidina, ya que es una zona endémica con prevalencia del 40.28% en la ciudad de Torreón, Coahuila, aunque no fuera el objetivo de este estudio.<sup>22,23</sup> Mediante un cuestionario se recolectó información de: datos sociodemográficos, comorbilidad, antecedentes de aplicación de la BCG, de tuberculosis pulmonar, signo de Combe, tratamientos antituberculosos confirmados y de los medicamentos inmunosupresores recibidos al momento de realizar la prueba de intradermorreacción. Asimismo, se hicieron los siguientes estudios: biometría hemática completa (BHc), química sanguínea (QS), velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide (FR) y pruebas de funcionamiento hepático (PFH).

Se usó estadística descriptiva y medidas de tendencia central y dispersión. El análisis multivariado por medio de regresión logística se utilizó para las variables binarias en el análisis de factores de riesgo para pacientes con PPD (+) y artritis reumatoide (IC 95%: 0.20-0.80). Se usó el paquete estadístico SPSS versión 10, Microsoft Office Xp.

**Cuadro 2.** Características sociodemográficas

<i>Variables</i>	<i>PPD (+)</i>	<i>Amplificación de PPD (+) o booster</i>	<i>Coccidioidina (+)</i>	<i>Amplificación de coccidioidina (+) o booster</i>
Edad				
< 30 años	1 (0.89%)	0	1 (0.89%)	1 (0.89%)
> 30 años	23 (20.5%)	12 (10.77%)	33 (29.46%)	12 (10.77%)
Género				
M	4 (3.57%)	0	4 (3.57%)	2 (1.7%)
F	20 (17.85%)	12 (10.77%)	30 (26.78%)	11 (9.8%)
Estado civil				
Con pareja	20 (17.85%)	8 (7.14%)	18 (16.06%)	11 (9.8%)
Sin pareja	4 (3.57%)	4 (3.57%)	16 (14.28%)	2 (1.7%)
Ocupación				
Profesional	0	0	0	0
No profesional	24 (21.42%)	13 (11.60%)	23 (20.5%)	13 (11.60%)
Lugar de trabajo				
Abierto	6 (5.3%)	2 (1.7%)	5 (4.46%)	4 (3.57%)
Cerrado	18 (16.06%)	10 (8.9%)	29 (25.89%)	9 (8.0%)
Escolaridad				
Profesionista	2 (1.7%)	0	0	2 (1.7%)
No profesionista	22 (19.6%)	12 (10.77%)	34 (30.35%)	11 (9.8%)
Ingresos familiares				
< 8,000 pesos mensuales	33 (29.46%)	12 (10.77%)	33 (29.46%)	10 (8.9%)
> 8,000 pesos mensuales	1 (0.89%)	0	1 (0.89%)	3 (2.6%)
Tabaquismo				
Positivo	4 (3.57%)	3 (2.67%)	6 (5.3%)	1 (0.89%)
Negativo	20 (17.85%)	10 (8.92%)	28 (25.0%)	12 (10.77%)
Alcoholismo				
Positivo	3 (2.6%)	1 (0.89%)	3 (2.6%)	1 (0.89%)
Negativo	21 (18.5%)	11 (9.8%)	31 (27.69%)	11 (9.82%)
Hábitos sexuales				
Heterosexual	23 (20.5%)	12 (10.77%)	32 (28.57%)	13 (11.60%)
Otros	1 (0.89%)	0	2 (1.7%)	0

PPD = derivado proteínico purificado de la prueba de tuberculina. Reacción cutánea de primera vez y efecto *booster* o amplificado a la segunda semana, además de la coccidioidina y su efecto amplificado a la segunda semana (7 a 10 días). M = masculino; F = femenino. Los porcentajes están basados en los 112 sujetos con artritis reumatoide.

## RESULTADOS

La prevalencia de la infección latente tuberculosa y del PPD positivo en la artritis reumatoide es de 16.96 x 100,000 habitantes, mientras que la del efecto *booster* es de 10.7 x 100,000 habitantes. La prevalencia del PPD positivo inicial y del efecto *booster* es de 25.89 x 100,000 habitantes, lo que concuerda con la población fuente de 360,000 habitantes para el punto de corte  $\geq 5$  mm. La prevalencia de la prueba de la coccidioidina inicial

fue del 30.35% y la del efecto amplificado del 11.60%, que en conjunto suman una prevalencia del 41.95%. Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para las variables implicadas (PPD inicial y PPD amplificado), con K-S = 0.420,  $p = 0.00$  y K-S = 0.438,  $p = 0.000$ , respectivamente. En el cuadro 2 se muestran las variables sociodemográficas con el porcentaje de PPD, *booster* de PPD, coccidioidina inicial y efecto amplificado. De los sujetos estudiados, 21.4% tuvieron PPD positivo, 58.9% BCG confirmada

por cicatriz y 6.3% antecedente de Combe positivo. La regresión logística se hizo con el modelo de *Step Backward Conditional*, con una variable dependiente de pacientes con artritis reumatoide con PPD positivo o no y 28 variables independientes de tipo sociodemográfico, de laboratorio y de la administración de medicamentos inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept, infliximab, metotrexato, azatioprina, prednisona) y otros. Los resultados sólo indican dos variables significativas estadísticamente y una con significado clínico: 1) pacientes sin pareja (RM = 1.409; error estándar = 0.690; Wald = 4.174;  $p = .041$ ); 2) alcoholismo (RM = 2.37; error estándar = 1.062; Wald = 4.980;  $p = 0.026$ ); 3) hemoglobina < 10 g/dL (RM = 1.9; error estándar = 1.033; Wald = 3.379;  $p = 0.066$ ). No se detectó enfermedad tuberculosa como caso nuevo en los sujetos con PPD positivo.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Se tomó como marco de referencia epidemiológica a la Comarca Lagunera de Coahuila, en la que se reportó una tasa de incidencia de tuberculosis del 16.44 por cada 100,000 habitantes y una tasa de resistencia primaria del 32% en el año 2000.<sup>24</sup> En este estudio la prevalencia de la infección latente tuberculosa y del PPD positivo en la artritis reumatoide fue de 16.96 x 100,000 habitantes, similar a la enfermedad tuberculosa (17 x 100,000). La prevalencia del efecto de amplificación o *booster* fue de 10.7 x 100,000 habitantes, mientras que la del PPD positivo inicial y del efecto *booster* en conjunto fue de 25.89 x 100,000 habitantes, lo que concuerda con la población fuente que maneja el IMSS de la Comarca Lagunera de Coahuila, de 360,000 derechohabientes<sup>25</sup> para el punto de corte de PPD  $\geq 5$  mm. La prueba de la coccidioidina fue del 41.95%, similar a lo reportado en la Comarca Lagunera.<sup>23</sup> La aplicación previa de BCG influye en el resultado del PPD positivo. En un estudio reciente hecho en México, que incluyó a 80 pacientes con artritis reumatoide, la prevalencia del PPD positivo fue del 33.75% (27 sujetos) de 90% que se habían vacunado con BCG. La prevalencia del efecto *booster* fue del 10% más,<sup>26</sup> similar a los resultados de este estudio. En un estudio suizo se analizaron 5,117 pacientes y se reportó que la

BCG tiene gran influencia en la hiperreactividad a la tuberculina en pacientes previamente inmunizados. Se observó que en los sujetos con BCG positiva, con un punto de corte  $\leq 18$  mm y menores de 40 años la reactividad se manifestó en 51% de los sujetos vacunados con BCG (RM ajustada = 12.2) y en 12% de las personas no vacunadas.<sup>27</sup> Para el análisis de regresión logística sólo hay dos variables importantes: el alcoholismo y la hemoglobina < 10 g/dL. El alcoholismo es un factor de riesgo bien conocido en pacientes previamente sanos y en adictos que pueden manifestar RM = 7.25. Lo anterior según un estudio cubano (casos y controles), país donde la prevalencia de farmacoresistencia a la tuberculosis es baja, con tasa = 0.<sup>28</sup> La hemoglobina baja y la anemia de las enfermedades crónicas, infecciosas o de otra índole se relacionan con la liberación de la IL-6, que estimula a la hepcidina. Ésta se produce en el hígado y se ha demostrado que en animales y humanos interviene para regular la absorción intestinal del hierro. No es factible sustituir la deficiencia de hierro en pacientes con artritis reumatoide, aunque éste sea un factor que predispone a las infecciones. Lo ideal sería tener un inhibidor de la hepcidina, que funcionaría como un parámetro de buena evolución clínica con el uso de inhibidores de FNT- $\alpha$ .<sup>29</sup> Las guías para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con artritis reumatoide e infección latente tuberculosa ya están establecidas.<sup>20</sup> En un paciente con artritis reumatoide y PPD positivo hay dos opciones de manejo: 1) investigar la actividad tuberculosa por radiología, y localizar o aislar al germen por baciloscopia. El lavado bronquial se hace mediante broncoscopia y BAAR en orina; por último se hace un cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); 2) en caso de que el estudio para detectar la enfermedad tuberculosa sea negativo y el PPD positivo debe iniciarse tratamiento inmunosupresor con metotrexato y azatioprina, pero en particular con los nuevos medicamentos conocidos como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (INF $\alpha$ ), como: infliximab, etanercept y adalimumab. Es recomendable iniciar tratamiento para la infección tuberculosa latente,<sup>17,18,24</sup> ya que la base fisiopatogénica de los experimentos en animales demuestra que los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa contra la replicación bacteriana, además de ser las células efectoras en la respuesta micobactericida para

limitar la replicación de *M. tuberculosis* en la periferia del granuloma. La fagocitosis de *M. tuberculosis* es mediada por los receptores CR4, CR1 y CR3. Los macrófagos alveolares muestran mayor capacidad para inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis*, a diferencia de los monocitos periféricos de la sangre. Esto se relaciona con mayor producción del factor de necrosis tumoral alfa por los macrófagos alveolares.<sup>30,31,32</sup> Recibir los nuevos fármacos en la artritis reumatoide y los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (INF $\alpha$ ), para disminuir los efectos destructores articulares, puede ocasionar que un sujeto con PPD positivo o con infección tuberculosa latente inicie con enfermedad tuberculosa activa en los primeros 12 meses.<sup>21</sup> Se concluye que los pacientes con artritis reumatoide y que toman tratamientos inmunosupresores e inhibidores de la inflamación crónica tienen gran riesgo de contraer tuberculosis, ya sea pulmonar o en otro lugar. El antecedente importante de la aplicación de la BCG por decretos normativos gubernamentales<sup>33</sup> y la medición de PPD debería evaluarse de nuevo en su punto de corte para la población mexicana, ya que la mayor parte de los criterios provienen de consensos de expertos en artritis reumatoide y tuberculosis y de países donde no se aplica medicina preventiva con BCG.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization Global Tuberculosis control WHO Report 2001. WHO/CDC/TB/2001. 287 Geneva, Switzerland WHO, 2001.
2. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
3. Nolte FS, Metckek B. Mycobacterium. Manual of clinical microbiology. 6<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press, 1995;pp:400-37.
4. Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Quiñones-Falconi, Villarreal-Velarde H, et al. Tuberculosis drogoresistente. Algunas consideraciones clínicas. Rev Int Nal Enf Resp Mex 1999;12:143-7.
5. Raviglione MC, Zinder DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995;273:220-6.
6. División técnica de información estadística en salud. El IMSS en cifras en la población derechohabiente. 2003. Rev Med IMSS 2004;42(4):353-64.
7. Torres-Cosme JL. Panorama de la tuberculosis. Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema único de información 1995;12:1-2.
8. Tapia-Conyer R, Ruiz-Mata C, Ferreira-Guerrero E, Sada-Díaz, Sifuentes-Orsorio J. Temas de medicina interna. Tuberculosis: epidemiología de la tuberculosis en México. Asociación de Medicina Interna de México. México: Interamericana McGraw-Hill, 1995;pp:762-6.
9. Mandel GL, Petri WA Jr. Chemotherapy in microbial disease. In: Hardam JG, Limbrid LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA, editors. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996;pp:1225-46.
10. Pinna D. Algunas consideraciones respecto al test de tuberculina (PP). Servicio de clínica médica. Hospital privado de comunidad. Córdoba 4545(B7602CBM) Mar del Plata argentina. www.boletinepidemiologico.gov.ar
11. Lee E, Holzman R. Evolution and current use of the tuberculin test. Clin Infect Dis 2002;34:365-70.
12. Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis* latent bacilli. Eur Respir J 2004;24:1044-51.
13. Gardam M, Iverson K. Rheumatoid arthritis and tuberculosis: time to take notice. J Rheumatol 2003;30(7):1397-9.
14. Carmona L, Hernandez-Garcia, Vadillo C. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30:1736-9.
15. Wolfe F, Flowers N, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis rates are not increased in rheumatoid arthritis [abstract]. Arthritis Rheum 2001;44:S105.
16. Terrazas Estrada JJ. Tuberculosis pulmonar. En: Arredondo JL, Figueroa Damián R. Temas actuales en infectología. México, Intersistemas Editores, 2000;pp:47-56.
17. Williams EA, Fye KH. Rheumatoid arthritis. Targeted interventions can minimize joint destruction. Postgraduate Med 2003;114(5):19-28.
18. Haraqui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. J Rheumatol 2004;31(12):2356-9.
19. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347(23):1860-6.
20. Furst DE, Cush J, Kaufman S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl 3):ii62-63.
21. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory disease (May 2003). Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl II):ii2-ii9.
22. TUBERSOL® derivado proteínico de tuberculina (Mantoux). Información para prescribir amplia. file:///C:/documents%20Settings/Propietari...escribir/aventis/Aventis\_prescribir/TUBERSOL.htm
23. Velasco RVM, Martínez OVA, Padua GA, Lazo-Sáenz JG, Cicero-Sabido R. Utilidad de la prueba cutánea a la coccidioidina en personas con diabetes mellitus tipo 2 en una zona endémica. Rev Invest Clin 2001;53(3):223-7.
24. Velasco RVM, Padua GA, Esquivel MC, Sánchez CO, et al. Epidemiología y resistencia primaria a fármacos en casos incidentes de tuberculosis pulmonar. Rev Med IMSS 2004;42(4):303-8.
25. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno 18. México: INEGI, 2001.

26. Rivera-Márquez V, Chávez-Pérez N, Hernández-Vásquez R, Partela-Hernández M, et al. PPD en pacientes con artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). *Revista de Dermatología* 2004;19(1):25.
27. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger J-P, Zisset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40:211-9.
28. Santisteban Sánchez C, Urquiza Álvarez J, Núñez Ramírez M, Hernández Mariño LA, Díaz Motas MM. Factores asociados a la tuberculosis en el Municipio Manzanillo período 1997-2000 <http://www.monografias.com/trabajos14/tuberculosis/tuberculosis.shtml#RESUM>
29. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-2.
30. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511.
31. Dannenberg AM Jr. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991;12:7.
32. Rich EA, Panuska JR, Wallis RS, et al. Dyscradinate expression of tumor necrosis factor alpha by human blood monocytes and alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1010.
33. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana: modificación NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria de la salud. *Diario Oficial de la Federación* 2000;18:9-33.

## AVISO IMPORTANTE A NUESTROS COLEGIADOS

Para el XXXI Curso Internacional de Medicina Interna que se celebrará en la Ciudad de México del 22 al 24 de junio, y para el XXIX Congreso Nacional de 2006 que tendrá lugar en Cancún, Quintana Roo, del 18 al 20 de noviembre, los interesados deberán asegurar individualmente su hospedaje y transportación; esta vez no habrá intermediarios. Para obtener un 10% de descuento en las tarifas aéreas con Mexicana de Aviación para el Congreso Nacional que se realizará en Cancún, mencionen la clave EMEX00CM, con validez del 14 al 24 de noviembre de 2006. Para obtener estas tarifas es necesario que los interesados reserven y compren directamente al teléfono de E-Conventions asignado para la atención del congreso.

Ciudad de México y área metropolitana: 5130-2423

Otros estados de la República Mexicana 01 800 7191956

Estados Unidos 1 800 531 9343

Canadá 1 866 281049

Horario de atención: de lunes a domingo de 9:00 a 22:00 hrs. (hora del centro)