

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Respuesta a tuberculina en Artritis Reumatoide. Un estudio con controles intradomiciliarios

Jorge Ravelo¹, Víctor Camargo¹, Roberto Huamanchumo¹,
Alfredo Berrocal¹, Armando Calvo

Resumen

La Tuberculina evalúa la infección por tuberculosis que depende de la inmunidad celular; se informa en nuestro país baja prevalencia de PPD positivo en pacientes con AR frente a controles sanos; este procedimiento perdería validez en nuestro medio como tamizaje adecuado antes de usar agentes biológicos; el uso indiscriminado de la profilaxis TBC con isoniacida traería hepatotoxicidad que se incrementa hasta en un 50% cuando se asocia a metotrexate, sulfazalazina o agentes anti-TNF sin dejar de lado la posibilidad de desarrollo de resistencia a la medicación.

Objetivo: evaluar la positividad del PPD en AR frente a controles intradomiciliarios.

Métodos: se estudiaron 47 pacientes AR, 45 de sexo femenino (95,8%) y dos varones (4,2%), y 47 controles contacto intradomiciliario. Fueron utilizadas 2UT contenidas en 0.1 ml. Para evitar booster no hubo PPD en el último mes. Se tomó positividad del PPD en AR ≥ 5 mm y controles ≥ 10 mm. Se usó la versión 7,5 de SPSS. Las medias de la edad y la medición de la reacción al PPD se analizaron por ANOVA, correlación de Spearman, X^2 y prueba Z para comparar proporciones.

Resultados: la edad promedio de los pacientes fue 51,7 años y de los contactos fue 41,1 años; el tiempo de enfermedad promedio fue 12,74 años, la lectura promedio en AR fue 6,62 mm y en contacto intradomiciliario, 9,55mm (ANOVA= 0,189). El porcentaje de pacientes AR con PPD (+) fue similar a los controles, 46,80% vs. 51,10% ($p < 0,02$). PPD (+) entre los pacientes AR inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos, 40,50% vs. 70,00% ($p < 0,03$); hubo correlación entre lecturas de 53,20%, así para PPD (+) coincidieron los resultados en 25,50% y para PPD (-) en 27,70% (Spearman= 0.4), ($p < 0,04$), correlación significativa de positividad o negatividad (X^2 0,021).

Conclusiones: encontramos una proporción PPD(+) de 51,10% en los controles en comparación de 46,80% de los pacientes AR. La proporción de PPD (-) es mayor en los pacientes AR inmunosuprimidos que en los no inmunosuprimidos 59,50% vs. 30,00%.

Palabras clave: artritis reumatoide, inmunosupresión, tuberculina, controles intradomiciliarios.

Summary

Tuberculin evaluates TB infection, it depends on cellular immune response, it has been reported a low prevalence of PPD positive test in RA patients from our country compared with healthy

¹ Servicio de Inmunorreumatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima.

Recibido para publicación: septiembre 20/2005
Aceptado en forma revisada: octubre 30/2005

controls. The use of this procedure could lose validity as a screening method prior to start biologic therapy, overuse of TB prophylaxis with isoniazid could cause hepatotoxicity in up to 50% when associated with methotrexate, sulfasalazine or anti-TNF agents, additionally TB drug resistance could be developed.

Objective: to evaluate positive PPD results in RA patients versus household contacts.

Methods: we studied 47 RA patients, 45 female (95.8%) and 2 male (4.2%) with their 47 household contacts. 2TU in 0.1 ml was intradermally administered using Mantoux technique. To avoid booster effect no one in the study had PPD test in the last 30 days. We considered a positive test in RA a PPD ≥ 5 mm and household contacts ≥ 10 mm. Statistic analysis was done using SPSS 7.5 version. Age and PPD size induration measurements were analyzed with ANOVA, Spearman correlation test, X^2 and Z test to compare proportions.

Results: the mean age for RA patients was 51.7 years and 41.7 years for household contacts. The mean disease duration was 12.74 years, PPD size induration in RA was 6.62 mm and 9.55 mm in household contacts (ANOVA= 0.189). The Percentage of RA patients with a positive test was similar to the controls, 46.80% vs. 51.10% ($p < 0.02$). PPD (+) in immunosuppressed RA patients versus non immunosuppressed RA patients, 40.50% vs. 70.00% ($p < 0.03$). There was correlation between size indurations of 53.20%, PPD(+) agreement results were 25.50% and PPD (-) in 27.70% (Spearman=

0.4), ($p < 0.04$), significant positivity or negativity correlation (X^2 0.021).

Conclusions: we found a PPD(+) proportion of 51.10% in controls vs. 46.80% in RA patients. PPD (-) proportion was 59.50% vs. 30.00% in immunosuppressed RA patients versus non immunosuppressed RA patients.

Introducción

El test de tuberculina por la técnica de Mantoux (PPD) es la prueba estándar para detección de infección por tuberculosis; la reacción positiva a esta prueba define infección¹. Siendo una herramienta valiosa, las variaciones en su aplicación y lectura requieren de personal experimentado en su ejecución; adicionalmente la variabilidad existente entre lotes y fabricantes del producto puede contribuir a errores en la determinación del status individual de infección. Por ello es importante conocer el PPD utilizado además del contexto clínico epidemiológico de cada paciente. "El PPD es una herramienta cuyo resultado requiere interpretación, no debe tomarse como una respuesta indiscutible"^{2,3}.

Hasta este momento ni el CDC (Centers for Disease control and prevention) ni otras instituciones han establecido recomendaciones específicas acerca de la extensión de la induración cutánea requerida para definir positividad en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), teniendo en cuenta que estos pacientes son frecuentemente anérgicos y toman uno o más agentes inmunosupresores como metotrexate y dosis baja de corticoides^{4,5}. Este pun-

Tabla 1. Variables usadas y sus medidas estadísticas.

		Pacientes AR	Controles	
Edad	Media	51,7 a.	41,1 a.	ANOVA = 0,189
	Rango	(22 - 79)	(12 - 84)	
	DS	13,7	19,7	
Lectura PPD	Media	6,62 mm	9,55 mm	ANOVA = 0,597
	Rango	(0 - 20)	(0 - 24)	
	DS	7,55	7,75	

to es especialmente sensible si tenemos en cuenta que desde el inicio del uso de los agentes biológicos, ha crecido dramáticamente el riesgo de reactivación de tuberculosis latente; por ejemplo, se ha demostrado que el uso de Infliximab, un agente Anti-TNF α que inhibe la formación del Granuloma del complejo de Ghon, aumenta la incidencia de TBC en pacientes con AR. Por ahora se considera prudente establecer como positiva toda reacción mayor o igual a 5 mm, basándose en datos extraídos de otras poblaciones como los pacientes VIH^{6,7}.

Habiéndose reportado en nuestro país una baja prevalencia de PPD positivo en pacientes con AR frente a controles sanos⁸, este procedimiento perdería validez en nuestro medio como tamizaje adecuado antes del uso de agentes biológicos u otra terapia inmunosupresora; de ser así, el uso indiscriminado de la profilaxis TBC con isoniazida traería muchas dificultades puesto que la hepatotoxicidad de este fármaco se incrementa hasta en un 50% cuando se asocia a Metotrexate, Sulfasalazina o agentes Anti-TNF⁹, sin dejar de lado la posibilidad de desarrollo de drogoresistencia del Bacilo de Koch por sobreuso de drogas Anti TBC¹⁰⁻¹¹. Por tanto decidimos confirmar el anterior hallazgo mediante un estudio cuyo objetivo es evaluar la positividad del PPD en nuestros pacientes con AR comparando la respuesta encontrada con la de controles intradomiciliarios no AR.

Material y métodos

Se evaluaron 65 pacientes con diagnóstico definido de AR según los criterios de clasificación ARA 1987, que acudieron al servicio de inmunorreumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los meses de Julio y Agosto del 2004; a todos se les aplicó PPD; de ellos solo 48 cumplieron con acudir acompañados de una persona que residía en su domicilio por más de un año; a estas personas se les aplicó PPD y fueron el control intradomiciliario; sólo acudieron a la lectura 47 controles, por tanto la muestra quedó conformada por 47 pacientes: 45 de sexo femenino (95,8%) y dos pacientes varones (4,2%) con sus respectivos controles intradomiciliarios, que accedieron voluntariamente a participar en el estudio.

Se consignó la edad, sexo y antecedente de tuberculosis de pacientes y controles. De los pacientes se recabó el tiempo de enfermedad de AR y la terapia antirreumática.

Según la terapia recibida se consideraron dos grupos de pacientes AR: inmunosuprimidos, los que usaban metotrexate (MTX) a partir de 7,5mg/sem, leflunomida 20mg/d o azatioprina a partir de 50mg/d y no inmunosuprimidos, a los que recibían MTX 5mg/sem, sulfasalazina, cloroquina o hidroxicloroquina.

A pacientes y controles se les aplicó 0,1ml de PPD, que corresponde a 0,02ug. de tuberculina PPD RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; 2 tuberculin units UT), vía intradérmica en antebrazo derecho; 72 horas después se realizó la lectura; todo el procedimiento estuvo a cargo de una enfermera entrenada. Para evitar el efecto booster se solicitó que en ningún caso los pacientes o controles hubiesen tenido un PPD en el último mes. Se definió la positividad del PPD en ≥ 5 mm. para pacientes AR y ≥ 10 mm. para sus respectivos controles^{4, 6, 7}.

Los datos fueron tabulados en el programa EXCEL 97 y analizados en el programa SPSS v 7,5. Se analizaron las medias de la edad y la medición de la reacción al PPD de los pacientes y de los controles por el método ANOVA; se evaluó la correlación de Spearman y la prueba de Chi cuadrado para evaluar: los resultados de la lectura del PPD entre pacientes con AR y sus respectivos controles intradomiciliarios, la prueba de Chi cuadrado para la lectura del PPD con el estado inmunosuprimido y no inmunosuprimido y la prueba Z para comparar proporciones.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 47 pacientes con sus respectivos controles intradomiciliarios; el tiempo de enfermedad promedio de los pacientes fue de 12,74 años (rango: 1-37 años). Los pacientes catalogados como no inmunosuprimidos fueron 12 y los inmunosuprimidos, 35.

La tabla 1 muestra la edad promedio de los pacientes en 51,7 años y la edad de los controles, 41,1 años (ANOVA= 0,189). La lectura del PPD promedio fue menor en pacientes que en controles: 6,62mm. vs. 9,55mm. (ANOVA= 0,597). En ambos casos no existieron diferencias significativas.

Tabla 2. Correlaciones entre el resultado de PPD en pacientes con AR y sus controles.

		Pacientes AR		Total
		PPD (-)	PPD (+)	
Controles	PPD (-)	13 27,70%	12 25,50%	25
	PPD (+)	10 21,30%	12 25,50%	
Total		23	24	47

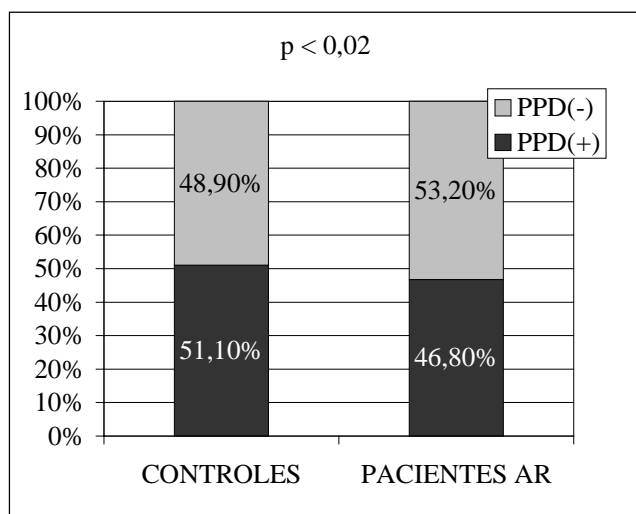
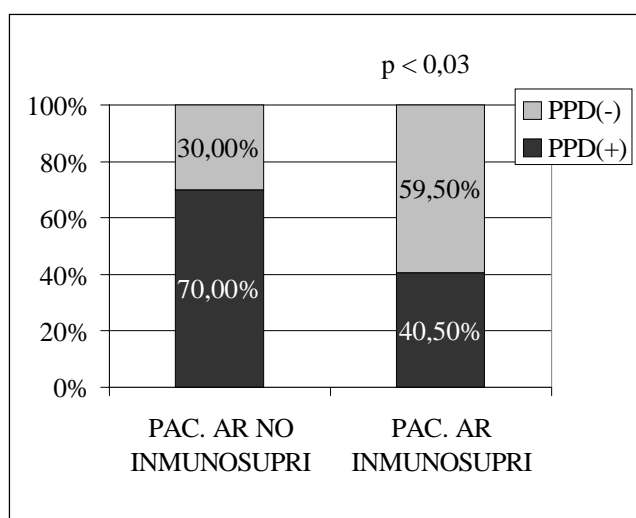
Considerando el resultado del PPD según las definiciones de positividad para pacientes (≥ 5 mm.) y controles (≥ 10 mm.), se observa en el gráfico 1 que el porcentaje de pacientes AR con PPD(+) fue similar a los controles: 46,80% vs. 51,10% ($p < 0,02$).

En el gráfico 2 se aprecia que existe una diferencia significativa entre la lectura del PPD (+) entre los pacientes AR inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos: 40,50% vs. 70,00% ($p < 0,03$).

La tabla 2 muestra la evaluación de la correlación entre las lecturas de los pacientes con AR y sus respectivos controles; se observa que hubo correlación entre ellas de 53,20%; así para PPD (+) coincidieron los resultados en 25,50% y para PPD (-) en 27,70% (Coeficiente de Spearman= 0,4; $p < 0,04$), y una asociación de 0,021 en los resultados de positividad o negatividad utilizando la prueba del Chi 2.

Como se puede apreciar, no existen diferencias en la prevalencia de positividad al PPD entre los pacientes AR y sus controles intradomiciliarios; sin embargo, no se ha podido demostrar correlación entre los dos grupos con respecto al resultado del test de tuberculina; esto podría ser explicado por el tamaño reducido de la muestra, aunque también podría mostrar la necesidad de un diseño que contemple la validación de la prueba del PPD en pacientes con enfermedad tuberculosa y contactos de los mismos con Artritis Reumatoidea de fondo.

Hubo correlación entre el antecedente de tuberculosis y la positividad del PPD en los pacientes AR y sus controles intradomiciliarios, siendo tres pacientes en cada grupo los que reportaron haber tenido antecedente de TBC.

**Gráfico 1.** Porcentaje de PPD positivo y negativo en pacientes con AR y sus controles.**Gráfico 2.** Porcentaje de PPD positivo y negativo en pacientes AR con y sin inmunosupresión.

Conclusiones

Encontramos una proporción PPD(+) de 51,10% en los controles en comparación de 46,80% de los pacientes AR.

La proporción de PPD (-) es mayor en los pacientes AR inmunosuprimidos que en los no inmunosuprimidos: 59,50% vs. 30,00%.

La correlación de lecturas de PPD (+) en pacientes AR y sus controles es de 27,70% y de PPD (-) 25,50%.

Discusión

Realizando la inyección simultánea de PPD en pacientes de una población con baja prevalencia de TBC con PPD-RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; 2 tuberculin units) y PPD-RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, the Netherlands; 1 IU) se observa que el PPD-RT23 da más resultados positivos¹², es por ello que decidimos usar esta versión de Tuberculina.

Se reconoce que en determinadas poblaciones sobreexpuestas existe una alta prevalencia de PPD (+); en trabajadores de salud, aún en poblaciones con baja prevalencia de TBC, llega a 40%¹³ y 70% en poblaciones de alta prevalencia¹⁴.

En enfermedades reumáticas se discute la utilidad del PPD para el inicio de quimioprofilaxis cada vez que los pacientes requieren del uso de terapia inmunosupresora; en un estudio griego sobre la necesidad o no de quimioprofilaxis en enfermedades reumáticas sistémicas se estudiaron 451 pacientes no seleccionados de los cuales 184 (40,8%) hubieran tenido respuesta positiva al PPD¹⁵.

Hernández reporta treinta casos de TBC en pacientes con enfermedades sistémicas reumáticas durante el período de 1987-1994, siete de los cuales fueron AR. Del total de pacientes sólo dieciocho tuvieron estudio de PPD y de éstos sólo ocho (44,4%) tuvieron PPD (+) >10 mm¹⁶.

Reportes consecutivos muestran que el uso de Infliximab, un agente Anti-TNF α que inhibe la formación del Granuloma del complejo de Ghon, au-

mentó la incidencia de TBC en AR comparado con los pacientes AR que no usaron esta droga (52,5 vs 6,2/10000 casos año)¹⁷; un estudio español mostró similar tendencia: 17/1540 pacientes con artritis reumatoidea usuarios de la droga¹⁸.

La tuberculosis activa puede desarrollarse tempranamente con la administración de Infliximab; antes de prescribir la droga se debería buscar activamente infección latente por tuberculosis o enfermedad. Keane et al.¹⁹ reporta que 70 de 147000 pacientes que recibieron la droga desarrollaron tuberculosis tanto en la forma pulmonar como extrapulmonar (la mayoría de ellos desarrolló la forma diseminada). Se ha reportado el caso de un paciente que desarrolló tuberculosis después del tratamiento con Infliximab, es un paciente con una historia familiar y personal negativa para tuberculosis²⁰.

La incidencia de TBC en el Perú para el año 2003 fue de 106x100000 habitantes según el Ministerio de Salud (MINSU), de los cuales 183,91x 100000 habitantes corresponden a Lima Norte²¹. El test cutáneo de tuberculina por la técnica de Mantoux y su posterior y correcta interpretación continúa siendo el mejor método disponible para la evaluación individual de la infección con M. Tuberculosis; el punto de corte para definir infección en pacientes AR debe ser ≥ 5 mm., mientras que para las personas que no la padecen y no tengan ningún grado de inmunosupresión debería continuar siendo ≥ 10 mm., debido a las diferencias en sus lecturas encontradas en el presente estudio, el cual también es avalado por Chan KC et al. cuando afirma que en los pacientes usuarios de corticosteroides y HIV positivo la positividad debe ser ≥ 5 mm⁶. Afirmamos también que el mejor control de un paciente AR continúa siendo un contacto intradomiciliario, debido al mecanismo de transmisión de la enfermedad así como la correlación entre los resultados del PPD, hecho importante que conlleva al clínico a decidir entre una interpretación certera o errada en los pacientes AR con terapia inmunosupresora, debido a la alta proporción de resultados de PPD (-) que presentan (Gráfico 2). En AR la terapia también podría influir en los resultados del PPD; Onetti reporta el incremento de la positividad de algunas pruebas cutáneas (PPD, PHA, Candidina) después del tratamiento con Auranofin por seis a doce meses²².

Incluso la respuesta positiva o negativa al PPD puede estar determinada genéticamente como lo sugieren Bahr y col. cuando describen respuestas a cuatro diferentes antígenos en pacientes con artritis reumatoidea (tuberculina, escrofulina, leprosin A, antígeno común micobacteriano); excepto para tuberculina, hallazgos similares se encontraron en 111 pacientes con tuberculosis. Los pacientes con artritis reumatoidea, al igual que los de lepra y tuberculosis, no respondieron al antígeno común micobacteriano (grupo I); los haplotipos DR tuvieron efectos significativos en la respuesta cutánea de los pacientes con artritis reumatoidea; así los pacientes AR con haplotipo HLADR4 tuvieron mayor respuesta a los cuatro antígenos comparados con los No-DR4, HLADR3 estuvo asociado con respuestas de positividad normales y el HLADR7 tuvo relación con la respuesta disminuida especialmente a tuberculina²³.

Nuestros resultados muestran que hubo correlación significativa pero baja entre los resultados del PPD entre pacientes AR y controles intradomiciliarios, siendo el presente el primer estudio de pacientes con AR en quienes se compara la incidencia

de infección TBC con respecto a un control intradomiciliario pareado por la particularidad en el modo de transmisión de la TBC que se da predominantemente por la persistencia del contacto y la posibilidad de aerosolización del bacilo con relación a la intensidad de la tos.

Ponce de León y col. desarrollaron un estudio previo con 112 pacientes AR y 96 controles sanos aparentemente no contactos encontrando que el PPD negativo es más frecuente en pacientes AR (30%) y un 70 % de positividad en controles sanos¹³; sin embargo, nosotros encontramos que el PPD (-) fue 53,2% en pacientes AR y 48,9% en controles. También se aprecia que el diámetro de la induración es mayor en los contactos intradomiciliarios que en los pacientes AR, lo cual estaba previamente definido según estudios anteriores^{4, 6} en los cuales se precisa que en los pacientes usuarios de corticoides y seropositivos, la positividad debe ser considerada con una induración ≥ 5 mm.

Se presenta resumen de los estudios de prevalencia de positividad al PPD (≥ 10 mm) en población adulta del Perú:

Autor	Prevalencia	Antígeno	Edad	Población
Gilman ²⁴	62,9%	5UT (Aplisol)	15-25	130
Accinelli (Pampa Michel) ²⁵	50%	2UT	15-50	44
Accinelli (Pucharini) ²⁵	35%	2UT	15-50	122
Nina (Diabéticos de Arequipa) ²⁶	85,8%	-----	X:57.6	53
Bernardo (Universitarias Huancayo) ²⁷	45,9%	5UT	20-39	61
Bernardo (Reclusas Huancayo) ²⁷	65,5%	5UT	15-50	55

También existen reportes nacionales de prevalencia de PPD en trabajadores de salud:

Autor	Prevalencia	Antígeno	Edad	Población
Rey de Castro ²⁸	65%	2UT	18-63	66
Santiváñez ²⁹	75,3%	2UT	20-51	593
Fernández Concha ³⁰	88,15%	5UT	20-30	1075
Valles ³¹	54,1%	----	20-30	122

El viraje a PPD positivo en estudiantes de medicina fue de 35,59%, determinado al tomar como referencia la prevalencia de PPD de ingresantes y egresantes, siendo la mayor exposición durante el internado médico³¹.

Como se puede apreciar en las tablas de prevalencia, los grupos más afectados por infección

TBC son los que están expuestos a pacientes hospitalarios con enfermedad tuberculosa, es decir trabajadores de salud o poblaciones especialmente hacinadas como reclusas; llaman la atención los diabéticos en Arequipa y el grupo control de Ponce de León que sugieren tener alta exposición a enfermedad tuberculosa probablemente hospitalaria.

Autor	Prevalencia	Antígeno	Edad	Población
Guitton ³²	24,07%	2UT	≥ 15	54
Martínez ³³ 1987	42,5%	2UT	15-18	54
Chan ³⁴	40,4%	5UT	15-18	52
Martínez ³³ 1988	56%	2UT	15-18	75

En los demás grupos la prevalencia varía desde un llamativo 24% hasta un 62%, la mayoría de ellos poblaciones de zonas rurales o urbano marginales; es necesario tener en cuenta esta prevalencia para considerar un adecuado grupo control para nuestra población objeto de estudio: los pacientes con artritis reumatoidea.

Asimismo existen reportes nacionales que, estando diseñados para detectar prevalencia de positividad al PPD en niños, llegan a incluir el grupo etáreo de mayores de 15 años.

El estudio de Martínez³³ evalúa la tasa de conversión después de un año; siendo ésta de 34,53%, retirándole el efecto booster de 14,5% resulta en 20,03%. La relación entre el nivel de contacto intra y/o extradomiciliario e infección tuberculosa fue estudiada por Gilman quien determinó que la positividad al PPD fue significativamente más alta en contactos que en los controles 55% (97/175) vs. 34% (129/382), $p < 0,001$ OR: 2,48 (95% CI 1,57-3,92) y el diámetro promedio de la induración de contactos 20mm vs. 18mm de los controles, siendo su población de estudio niños de 6 meses a 14 años de edad³⁵.

En nuestro estudio el antecedente de TBC fue referido por tres pacientes en cada grupo; dos de cada grupo tuvieron PPD (+); sin embargo, llamó la atención que de dos pacientes, uno en cada grupo tenía PPD (-) lo cual obligaría a repetir la prueba. Respecto a la BCG, el PPD es útil para identificar niños con infección por TB independientemente de su estado de vacunación BCG, dada su correlación con el nivel de exposición^{36, 37}; un metaanálisis de 97 artículos reafirma esta hipótesis³⁸, excepto en la evaluación temprana de pacientes lactantes³⁹. En pacientes con PPD 0 mm no existe una prueba estándar de anergia hasta al actualidad⁴⁰.

La estrategia más sensible y eficiente para el PPD consiste en una lectura simple el día séptimo seguida de un segundo test con una lectura a las 48 horas para

personas con reacciones menores a 10 mm⁴¹, sobre todo si se considera que es una respuesta falsa⁴².

El efecto booster se potencia entre los 7 y los 28 días después de la primera aplicación⁴³; otro estudio demuestra que este fenómeno se presenta dos a cuatro semanas después de la primera aplicación⁴⁴.

Como se aprecia en el cuadro No 2, los pacientes con AR categorizados como inmunosuprimidos presentan PPD (-) con más frecuencia en relación con los no inmunosuprimidos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La correlación entre positividad y negatividad de los resultados, que en conjunto llegan al 52%, muestran que el contacto intradomiciliario es el principal factor de transmisión de la tuberculosis; sin embargo, el diseño ideal para demostrar la sensibilidad y especificidad del PPD así como el valor predictivo positivo y negativo, sería necesario trabajar con pacientes AR casos y no casos TB, un grupo TB sin AR y controles sanos.

Referencias

1. Bouros D, Demoiliopoulos I, Moschos M, Panagou P, Demoiliopoulos D, Konstantopoulos S, Sifakas N. Tuberculin sensitivity trends in Hellenic army recruits during the period 1981-91. *Int Tubercle and Lung Dis* 1995; 76:126-129.
2. Grabau JC, Hughes E, Foster EA, Kearns CH, Klopff L. False-positive tuberculin skin tests in a state prison system. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(1): 93-97.
3. Poortman GH. General knowledge of the performance of Mantoux-test procedure deemed inadequate. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(16): 851-855.
4. Dukes Hamilton C. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 2085-2091.
5. Furst DE. 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 II: 62-63.
6. Molina-Gamboa J. Prevalence of tuberculin reactivity among healthcare workers from a Mexican hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(5): 319-320. Chan KC. Prevalence of PPD positivity in HIV infected individuals in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(7):1091-1092.

7. Uehara M. Factores asociados al desarrollo de enfermedad tuberculosa en las internas del hogar de menores nuestra señora de la caridad. Tesis Br UPCH Lima, Perú, 1992.
8. Ponce de León D, Acevedo E, Valenzuela G, Sánchez AA, Cucho JM, Perich RA, Pastor C, Harrison J, Sánchez C. Inadequate response to tuberculin purified protein in patients with rheumatoid arthritis (RA) study in a population with high prevalence of tuberculosis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48(9) abstract: s170-s108.
9. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1241-1242.
10. Fairshter RD, et al. Failure of isoniazid prophylaxis after exposure to isoniazid-resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112(1): 37-42.
11. Toyota M, Morioka SA. Case of isoniazid-resistant tuberculosis diagnosed during chemoprophylaxis with isoniazid Kekkaku. 2001; 76(10): 663-666.
12. Cobelens FG, De Boer HE. Specificity of the Mantoux-reaction to the new tuberculin RT23 in relation to that of previously used PPD-RIVM; a comparative study in hospital staff. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(16): 855-858.
13. Sepkowitz KA. Prevalence of PPD positivity among new employees at a hospital in New York City. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(6): 344-486.
14. Molina-Gamboa J. Prevalence of tuberculin reactivity among healthcare workers from a Mexican hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15(5): 319-320.
15. Andopoulos AP, Safridi C, Karokis D, Bounas A. Is a Purified Protein Derivative skin test and subsequent antituberculous chemoprophylaxis really necessary in systemic rheumatic disease patients receiving corticosteroids? *Clin Rheumatol* 1998; 17: 181-185.
16. Hernández-Cruz B. Mycobacterium Tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(3): 289-296.
17. Wolfe F. Tuberculosis Infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(2): 372-379.
18. Gómez-Reino JJ. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis Risk. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48(8): 2122.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Lebens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun M. Tuberculosis associated with infliximab a tumor necrosis factor a-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098.
20. Rovere Querini P, Vecellio M, Sabbadini G, Ciboddo G. Miliary tuberculosis after biological therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 231.
21. Ministerio de Salud. Dirección general de salud de las personas. Reporte de prevalencia de enfermedades infecciosas. 2003 www.minsa.gob.pe.
22. Onetti CM, Cuenca NL, Onetti CIB, Daziano MR, Menso E. Acción de la Auroterapia oral sobre la respuesta inmune de pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Bras Reumatol* 1988; 28(3): 79-83.
23. Bahr GM, Sattar MA, Stanford JL, Shaaban MA, Al Shimali B, Siddiqui Z, Gabriel M, Al Zafra M, Shahin A, Chugh TD. HLADR and tuberculin tests in rheumatoid arthritis and tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(1): 63-68.
24. Getchell WS, Davis CE, Gilman J, Ureta G, Ruiz-Huidobro E, Gilman R. Basic Epidemiology of tuberculosis in Perú: A prevalence study of tuberculin sensitivity in a pueblo joven. *Am J Trop. Med Hyg* 1992; 47(6): 721-729.
25. Accinelli R, Carcelen A, Gazzolo D. La infección tuberculosa en dos comunidades nativas de la selva central del Perú. *Rev Peru Epidemiol* 1987; 2(1): 25-33.
26. Nina JF. Relación entre el grado de reacción al PPD y el nivel de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del club de diabéticos del HRHD, expuestos a mycobacterium en algún momento de su vida. Tesis Br Facultad de Medicina UNSA, Arequipa, Perú, 1998.
27. Bernardo RJ. Vacunación antituberculosa y respuesta a tuberculina en el valle el mantaro; observaciones en escolares, universitarios y reclusos. Tesis Br UPCH Lima, Perú 1983.
28. Rey de Castro J, Carcelen A. Infección y enfermedad tuberculosa en trabajadores de un centro de salud. *Rev Med Hered* 1992; 3: 19-21.
29. Santivañez C. Infección tuberculosa en un hospital general, experiencia en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Tesis Br UPCH Lima, Perú, 1992.
30. Fernández-Concha D. Riesgo de adquirir infección tuberculosa en estudiantes de medicina de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Tesis Br UPCH Lima Perú 1987.
31. Valles P. Riesgo de infección y enfermedad tuberculosa en alumnos de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Tesis Br UPCH Lima, Perú, 2002.
32. Guitton A. Prevalencia de infecciosidad al mycobacterium tuberculosis según resultado de la aplicación al derivado proteico purificado (PPD). Colegio Técnico Peruano Chino San Francisco de Asís. 1999. Tesis Lic. UPCH. Facultad de Enfermería. Lima, Perú, 2000.
33. Martínez H. Determinación del riesgo de infección tuberculosa en escolares de un centro educativo de San Juan de Lurigancho por la técnica de tuberculina realizada en 2 años consecutivos. Tesis Br UPCH. Lima. Perú. 1988.
34. Chan LJ. Prevalencia de infección tuberculosa en las internas del hogar de menores nuestra señora de la caridad. Tesis Br UPCH Lima, Perú, 1992.
35. Madico G, Gilman RH, Checkley W, Cabrera L, Kohlstadt I, Kacena K, Díaz JF, Black R. Community infection ratio as an indicator for tuberculosis control. *Lancet* 1995; 345: 416-419.
36. Almeida LM, et al. Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high BCG coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(11): 1061-1065.
37. Lao LY, De Guia T. Tuberculin skin testing: determinants and reaction. *Respirology* 1999; 4(3): 311-317.
38. Ciesielski SD. BCG vaccination and the PPD test: what the clinician needs to know. *J Fam Pract* 1995; 40(1): 76-80.
39. Aggarwal A. Timing and dose of BCG vaccination in infants as assessed by postvaccinal tuberculin sensitivity. *Indian Pediatr* 1995; 32(6): 635-639.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-51.
41. Slutkin G, Perez-Stable EJ, Hopewell PC. The course and boosting of tuberculin reactions in nursing home residents. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1048-1051.
42. American Thoracic Society. The Tuberculin Skin Test. *American Review of Respiratory Disease* 1981; 124 (3).
43. Bass JB, Serio RA. The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1987; 123: 394-396.
44. Welty C, Burstin S, Muspratt S, Tager B. Epidemiology of tuberculosis infection in a chronic care population. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 133-136.