

Resultado de la quimioprofilaxis con Isoniazida en la prevención de tuberculosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Luján W, Zúñiga K, Ibáñez A, Ravelo J, Berrocal A, Huamanchumo R, Calvo A.

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

RESUMEN

Objetivos: Evaluación de la quimioprofilaxis con Isoniazida (INH) en la prevención de tuberculosis en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Material y Métodos: Estudio retrospectivo analítico caso control, se incluyen a todos los pacientes con LES atendidos entre enero 1993 a diciembre 2002. Exclusiones: Diagnóstico de LES inducido, Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo o síndrome de sobreposición, Lupus Discoide. Se definieron dos grupos: A) pacientes que recibieron regularmente INH profiláctica B) pacientes que no recibieron INH profiláctica en forma regular o no la recibieron. Se evaluaron las características clínicas, dosis de prednisona al diagnóstico de tuberculosis (TBC), periodo de tiempo entre el diagnóstico de LES y el diagnóstico de tuberculosis, criterios diagnósticos, SLEDAI, biopsia renal, IMC.

Resultados: Se incluyeron 184 pacientes, 96 (52.2%) pacientes recibieron regularmente INH profiláctica y 88 (47.8%) pacientes la recibieron en forma irregular o no la recibieron, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.028$), OR fue 8.21 (IC 95% 1.22-188.21). Ocho (4.4%) casos desarrollaron TBC asociada al LES. Todos fueron de sexo femenino, edad promedio fue 29.625, tiempo promedio entre el diagnóstico de LES y TBC fue; 83.5 semanas, al diagnóstico de TBC recibían prednisona en dosis promedio de 40.6 mg/día. En 3 casos el diagnóstico de LES y TBC fue en la misma hospitalización, en los 5 restantes el tiempo entre el diagnóstico de LES y el de TBC fue 32.9 meses. El diagnóstico fue bacilosκόpico en 7 pacientes; en una paciente el diagnóstico de meringoencefalitis TBC se realizó por ADA en liquido cefalorraquídeo, dos casos fueron sólo TBC pulmonar, dos casos: pulmonar y extrapulmonar (ganglionar y renal) y 4 casos extrapulmonar: ganglionar, peritoneal, meníngea y osteoarticular.

Conclusiones: La INH profiláctica protege al paciente con LES para el desarrollo de TBC. Se sugiere indicarla cuando los pacientes lúpicos requieran terapia con dosis de prednisona mayor a 10 mg/día o utilicen inmunosupresores o citotóxicos.

SUMMARY

Objetivos: Assessment of quimioprofilaxis with isoniazida (INH) in tuberculosis prevention in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

Material and Methods: We conducted a retrospective, analytic, case control study; it included all the patients with assisted SLE among January 1993 to December 2002. Exclusions: Diagnostic of induced SLE, Mixed connective tissue disease or overlap syndrome, Discoid Lupus. We defined two groups: A) patients that received INH prophylaxis regularly and B) patient that INH prophylaxis didn't receive in regular form or they didn't receive it. We evaluated the clinical characteristics, prednisona dose to the diagnosis of TBC, period of time between the diagnostic of SLE and the one diagnoses of tuberculosis, diagnostic approaches, SLEDAI, renal biopsy, IMC.

Results: 184 patients were included: 96 (52.2%) patients received INH prophylaxis and (47.8%) patients

received INH in irregular form or they didn't receive it, this difference was statistically significant ($p=0.028$), OR was 8.21 (IC 95% 1.22-188.21). Eight (4.4%) cases developed TBC to the associated SLE. All were of feminine sex, age average was 29.625, time average between the diagnosis of SLE and TBC was 83.5 weeks and to the diagnosis of TBC they received prednisona in dose average of 40.6 mg/day. In 3 cases the diagnosis of SLE and TBC were in the same hospitalization, in the 5 remaining the time between the diagnosis of SLE and that of TBC was 32.9 months. The diagnosis was by bacilloscopy in 7 patients; in a patient the diagnosis of Meningoencephalitis TBC was carried out for ADA in cerebrospinal fluid, two cases were only lung TBC, two cases: lung and extrapulmonary (lymphatic and renal) and 4 cases extrapulmonary: ganglionic, peritoneal, meningeal, bone and joint.

Conclusions: The INH prophylaxis protects the patient with SLE for the development of TBC. It is suggested to indicate it when the lupus's patients require therapy with dose of more prednisona to 10 mg daily or use cytotoxics.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que compromete muchos órganos y sistemas, los pacientes afectados con esta enfermedad presentan un incremento per se de la susceptibilidad a infecciones, situación que se torna crítica cuando en su tratamiento se utilizan corticosteroides y agentes citotóxicos¹.

La susceptibilidad a las infecciones preferencia aquellas que requieren un control inmunológico celular, mediado por linfocitos T, así la tuberculosis y el herpes zoster son infecciones frecuentes en el paciente lúpico^{6,31}.

En 1984 reportamos en nuestros pacientes con LES una tasa de 5% para el diagnóstico de TBC; en 1995 al reevaluar el problema, encontramos una tasa de 4.4%, destacando que ningún paciente en quimioprofilaxis había desarrollado TBC; en la literatura médica se reportan tasas similares (del 5% al 13.7%)^{1,8}.

Como consecuencia de esta observación se optó por indicar quimioprofilaxis con isoniazida (INH) a todo paciente lúpico que requiriera tratamiento con corticoides a dosis mayores de 10 mg./día o inmunosupresores^{2,7}.

En este estudio presentamos la evaluación de esta decisión, comparando la frecuencia del diagnóstico de tuberculosis en pacientes que recibieron adecuadamente la quimioprofilaxis con INH y los que no la recibieron o la recibieron irregularmente.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo analítico caso control, en el que se incluyen a 184 pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en un Servicio de Reumatología de un Hospital Nacional en el período enero 1993 a diciembre 2002.

Criterios de Inclusión

Lupus Eritematoso Sistémico definido según criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología³².

Criterios de Exclusión

Diagnóstico de LES inducido.

Diagnóstico de Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo o síndrome de sobreposición.

Diagnóstico de sólo Lupus Discoide.

La población incluida se estratificó en dos grupos a) pacientes que recibieron regularmente quimioprofilaxis con isoniazida 5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 300 mg, la cual se mantuvo mientras el paciente permaneciera con prednisona a dosis mayor de 10 mg/día o recibiendo citotóxicos b) pacientes que recibieron quimioprofilaxis con isoniazida en manera irregular, o no la recibieron.

Se consideró diagnóstico definido de Tuberculosis si existía aislamiento del BK en secreciones o biopsias por estudio directo o cultivo, o para el caso de TBC meníngea si el ADA se encontraba a títulos diagnósticos y la respuesta a la terapia anti TBC era favorable.

De las historias clínicas se recogieron los datos de edad, sexo, dosis de prednisona al diagnóstico de TBC, periodo de tiempo entre el diagnóstico de LES y el diagnóstico de tuberculosis, criterios diagnósticos, SLEDAI, biopsia renal, IMC.

Análisis estadístico: se realizó utilizando el programa estadístico EPI INFO 6 aplicándose el test exacto de Fisher, con un nivel de significancia de $p<0.05$.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 184 pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de los cuales 96 (52.2%) pacientes recibieron regularmente quimioprofilaxis con Isoniazida (INH) y 88 (47.8%) pacientes la recibieron de manera irregular o no lo recibían.

De todos los pacientes incluidos, ocho (4.4%) pacientes habían desarrollado TBC asociada al LES. Todos los pacientes fueron de sexo femenino, la edad promedio fue 29.625 con un rango 13.0 - 52.0. El tiempo promedio entre el

diagnóstico de LES y el de TBC fue 83.5 con un rango de 2.0 a 360.0 semanas. Los pacientes al diagnóstico de TBC recibían prednisona en dosis promedio de 40.6 mg/día, rango de 15 a 80 mg./día, ver tabla 1.

En 3 pacientes el diagnóstico de LES y TBC se realizó durante la misma hospitalización, en los 5 restantes, el tiempo entre el diagnóstico de LES y el de TBC fue 32.9 meses (rango 1.5 - 90 meses).

TABLA 1. Características de los Pacientes

Características	Promedio (Rango)
Edad (años)	29.6 (13.000 - 52.)
Tiempo entre el diagnóstico de LES y TBC (semanas)	83.5 (2.0 - 360.0)
Dosis promedio de prednisona al diagnóstico de TBC (mg/día)	40.6 (15.0 - 80.0)

En dos pacientes la tuberculosis fue exclusivamente pulmonar, en dos pacientes hubo TBC pulmonar y extrapulmonar (uno ganglionar y uno renal) y en 4 pacientes fue exclusivamente extrapulmonar: uno ganglionar, uno peritoneal, uno meníngeo y un paciente con localización en rodilla. Las manifestaciones clínicas de la infección por tuberculosis fueron: tos productiva, fiebre, baja de peso, dolor abdominal, ascitis, adenomegalia, trastorno del sensorio, monoartritis.

Todos los pacientes que tuvieron tuberculosis presentaban Lupus activo, los tres pacientes que presentaron TBC y LES durante su primera hospitalización tuvieron SLEDAI promedio de 9.33, los cinco pacientes restantes su SLEDAI promedio fue 11, mayor que al diagnóstico de LES. Los signos de actividad más frecuentes fueron la artritis (75%) y la linfopenia (87%). El 50% de los pacientes presentó un Índice de Masa Corporal (IMC) por debajo de lo normal, cinco pacientes tuvieron biopsia renal, de ellos, 4 tuvieron glomerulonefritis II y uno glomerulonefritis IV, ver tabla 2.

TABLA 2. Cuadro Clínico de los pacientes con LES y TBC

		N° (porcentaje)
Artritis		6 (75.4)
Rash malar		5 (62.5)
Anemia Hemolítica		2 (25.0)
Linfopenia		7 (87.5)
Anti DNA (+)		4 (50.0)
Biopsia Renal		
No biopsia	3	
Glomerulonefritis II	4	
Glomerulonefritis IV	1	
	Inicio de enfermedad	Diagnostico de TBC (posterior)
SLEDAI al diagnóstico de LES Y TBC durante hospitalización	9.3	
SLEDAI paciente diagnóstico de LES	9.4	13
		Promedio (Rango)
IMC		22.2 (16.8 - 32.8)
Linfocitos		988 (440 - 1608)

El diagnóstico de la TBC fue bacilosκόpico en 7 pacientes, realizándose 2 biopsias ganglionares, una biopsia de peritoneo y una biopsia de sinovia, todas mostraron granulomas y estudio de BK directo positivo, así mismo BK positivo de esputo en tres pacientes y en orina en una paciente. El diagnóstico de Meningoencefalitis por TBC en una paciente se realizó mediante niveles de ADA (adenosindeaminasa) en líquido cefalorraquídeo, en la evolución tuvo respuesta clínica adecuada a terapia anti-TBC

En seis pacientes el esquema de tratamiento fue el habitual, que consistió en la combinación de INH, rifampicina (RFP), pirazinamida (PZA) y etambutol (ETB); una paciente recibió INH, estreptomina (STM), ETB, y PZA debido a que presentó reacción adversa medicamentosa (RAM). Una paciente fue multidrogoresistente por lo que recibía tratamiento con STM, PZA, ETB, RFP y ciprofloxacina, cumplió tratamiento por dos años. Siete pacientes completaron su tratamiento, siendo el tiempo promedio del mismo 10.5 meses, una paciente aún se encuentra en la segunda fase del tratamiento, ver tabla 3.

TABLA 3. Localización de TBC y forma de Diagnóstico

Caso	Localización	Diagnóstico
1	PulmonarGanglionar	BK (+) esputo y biopsia de ganglio BK (+)
2	Peritoneal	Biopsia de peritoneo BK (+)
3	Pulmonar	BK (+) esputoBK (+) lavado bronquial
4	Ganglionar	Biopsia de ganglio BK (+)
5	Meningoencefalica	BK (-), ADA positivo
6	Pulmonar: Miliar	BK (+)
7	Osteoarticular	Biopsia de Sinovia BK (+)
8	PulmonarRenal	BK (+) en esputo y orina

La evolución de todos los pacientes fue favorable no registrándose mortalidad asociada a infección por tuberculosis.

Un (1.1%) paciente del grupo que recibió regularmente profilaxis con INH desarrolló TBC, 7 (7.3%) pacientes del grupo que no recibió profilaxis regular desarrolló TBC; de

ellos tres por que el diagnostico fue simultaneo LES y TBC, uno por que no había tenido la indicación y tres por que habían abandonado la profilaxis. Aplicando el Test de Fisher se obtuvo una p: 0.02887, por lo que la diferencia de distribución entre ambos grupos fue estadísticamente significativa. El Odds ratio calculado fue de 8.21 (IC 95% 1.22-188.21) ver tabla 4.

TABLA 4 Comparación de quimioprofilaxis vs. no quimioprofilaxis

ISONIAZIDA	TUBERCULOSIS		
	SI	NO	TOTAL
SI	1 1.04 %	95 98.96 %	96 100%
NO	7 7.95 %	81 92.50 %	88 100%
TOTAL	8 4.35 %	176 95.65 %	184 100%

Odds: 8.21

Intervalo de confianza 95%: 1.22 < OR < 188.21

Test de Fisher p: 0.02887

DISCUSIÓN

La tuberculosis es una enfermedad prevalente en América Latina ya que se presentan aproximadamente 500,000 casos nuevos de tuberculosis cada año, estimándose en Latinoamérica y el Caribe un total de 645,000 casos¹⁶. El Perú no es ajeno a este problema ya que para 1989, presentó la segunda mayor incidencia de TBC pulmonar en Latinoamérica (después de Bolivia)¹⁰.

Entre 1991 y 2000 se constató una disminución del 27% en la incidencia y del 70% en el índice de mortalidad como consecuencia de un programa intensivo de detección y tratamiento; la tasa de morbilidad actual es de 193,1 x 100,000 habitantes, lo que ha significado una disminución del 24,6% en la tasa global de tuberculosis¹⁰, si comparamos este valor con la frecuencia observada en nuestros pacientes con LES, vemos que el riesgo de desarrollar TBC de 4.4%, es significativamente mayor que en la población en general^{1,5}.

Los pacientes con LES presentan una alta incidencia de infecciones ocasionadas por agentes patógenos comunes y oportunistas, lo que presta morbilidad adicional a la propia enfermedad. En la literatura internacional son pocos los estudios realizados que evalúan la asociación de LUPUS y TUBERCULOSIS^{1,5}.

En estudios realizados en nuestra institución, se reportó en 1984 una frecuencia de tuberculosis de 5% en una serie de 311 pacientes lúpicos atendidos en el periodo 1969 a 1984²; y en 1995 se reportó tuberculosis en 4.4% de 182 pacientes atendidos entre 1985 a 1994³⁰. A nivel internacional las prevalencias suelen ser similares, entre un 5% a un 11.6%, así un estudio en 146 pacientes con diagnóstico de LES, evaluados durante 5 años, encontró una prevalencia del 11.6%⁷.

Varios factores han sido asociados a un incremento de infecciones en LES: corticoterapia, citotóxicos, la misma actividad de la enfermedad y la uremia^{2,3,6,7,14}. En un estudio sobre 526 pacientes que trata de identificar factores de riesgo que condicionen la aparición de TBC en pacientes lúpicos, se encontró como grupo de riesgo a los pacientes con mayor severidad, como son los pacientes con compromiso del SNC, vasculitis y nefritis, como era de suponer, estos eran los que reciben terapia más agresiva como pulsos de metilprednisolona o altas dosis acumulativas de prednisona¹⁸. Así, nuestros pacientes tenían LES severo, activo y se encontraban en terapia con altas dosis de prednisona.

En la literatura se contempla que el tratamiento con isoniazida profiláctica, durante seis meses puede ser eficaz en las enfermedades reumáticas sistémicas en los países con una alta prevalencia de TBC^{7,12}. Un estudio señala que

la incidencia de TBC disminuyó de 11% a 2% con el uso de isoniazida profiláctica⁸.

Pero es probable que la duración de la quimioprofilaxis deba ser mayor de seis meses, quizá durante todo el tiempo que el paciente permanece en terapia inmunosupresora, pues en esta serie tres pacientes desarrollaron TBC luego de suspender isoniazida, una de ellas al cuarto mes posterior a la suspensión, tras permanecer en profilaxis regular con INH por cuatro años, por estar en inmunosupresión continua con corticoides a dosis altas y azatioprina.

La eficacia de la isoniazida profiláctica por tiempo prolongado se refuerza por el estudio de Gaitonde y colaboradores, quienes en 97 pacientes lúpicos protegidos con isoniazida y seguidos por un año, observan un sólo caso de TBC, y este era un paciente que debutaba el LES y por ello tenía muy poco tiempo en quimioprofilaxis⁷.

Nuestros resultados refuerzan la conducta de iniciar quimioprofilaxis con isoniazida a todo paciente con LES en terapia inmunosupresora, pues el hecho de no recibir quimioprofilaxis incrementaría el riesgo de desarrollar tuberculosis ya que el análisis estadístico muestra un Odds ratio de 8.21 con un intervalo de confianza al 95% de 1.22 a 188.21.

El PPD no sería útil para tomar la decisión de quimioprofilaxis TB en LES, todo paciente en tratamiento inmunosupresor debe recibir profilaxis para TBC independientemente del resultado del PPD, e incluso esto debería trasladarse a todos los pacientes con enfermedad reumática y tratamiento con corticoides a dosis altas o inmunosupresor prolongado, como lo mencionan algunos autores²¹.

El diagnóstico clínico de TBC en un paciente con LES no es sencillo ya que la sintomatología observada como suele ser tos, hemoptisis, pleuritis, fiebre, artritis, adenomegalia, los que suelen ser también manifestaciones de actividad de la enfermedad lúpica, por lo que el diagnóstico es difícil y es importante tener una actitud de sospecha clínica para realizar los estudios correspondientes^{8,9,24}.

A diferencia de nuestras anteriores observaciones, esta vez se encontró un predominio de formas extrapulmonares, solas o en asociación a TBC pulmonar, siendo este el cuadro clínico más frecuentemente reportado en la literatura internacional^{1,26}.

El intervalo entre el diagnóstico de LES y el desarrollo de TBC fue en promedio 83.5 (2 - 360 semanas), la tuberculosis puede debutar junto con la enfermedad lúpica o aparecer en el curso del tratamiento, por ello es importante que el médico tenga una alta sospecha diagnóstica y este atento para iniciar la búsqueda del BK ante cualquier signo pulmonar o extrapulmonar, aún cuando este pueda explicarse por el LES. Vemos que todos los pacientes con

LES y TBC muestran actividad de la enfermedad y quizá esto sea lo que generalmente ocasiona que exista demora en el diagnóstico de la TBC.

El tratamiento de la TBC desarrollada en el paciente lúpico es el estándar, y con esta terapia los resultados fueron óptimos, no hubo ningún fallecido, cosa que si se ha reportado en algunos estudios como el de Fen and col en 1982¹.

Una de nuestras pacientes presentó reacción adversa medicamentosa con la terapia anti TBC, no hemos encontrado reportada esta situación en la literatura, sin embargo el manejo fue el usual y la evolución satisfactoria, también se encontró una paciente con multidrogoresistencia, condición aún no descrita en LES, el manejo también fue el usual empleándose 5 drogas: STM, PZA, ETB, RFP y ciprofloxacina, la evolución también fue satisfactoria¹³. Queremos destacar que en ningún caso la enfermedad lúpica se exacerbó por el uso de drogas anti tuberculosas, aunque es bien conocido el potencial que tienen de lupus inducido³³

Sugerimos que los pacientes con LES deben recibir de manera profiláctica INH mientras mantengan dosis de prednisona mayores a 10 mg/día o se encuentren en terapia con citostáticos o inmunosupresores; pues esta conducta disminuye el riesgo de desarrollar tuberculosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feng P., Tan t. Tuberculosis in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 1982 41: 11-14,
2. Calvo A., Rey de Castro J., Carcelén A. TBC Y LES. Servicio de Reumatología y Neumología HNCH-UPCH. III Congreso Nacional de Reumatología 1984
3. Perez h, Anchon R., Goldstein I. Infections in patients with SLE. *J Rheumatol* 1984 11: 38-43
4. Tuberculosis among Filipino patients with sle. *Semin Arthritis Rheum* 1996 26: 628 – 34
5. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Aug;25(1):29-40
6. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, Kim TY, Yoo DH. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Mar-Apr;20(2):127-32
7. 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 Mar;61(3):251-3.
8. Balakrishnan C, Mangat G, Mittal G, Joshi VR. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India*. 1998 Aug;46(8):682-3.
9. Kim HY, Im JG, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systematic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Dec;173(6):1639-42.
10. Ministerio de Salud 2002 ESTRATEGIA SANITARIA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS
11. Hellmann D, Petri M, Whiting-O'Keefe Q: Fatal infections in SLE: The role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987;66:341-48
12. Hernandez-Cruz B., Ponce de Leon-Rosales S, Sifuentes-Osorio J. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroids treatment and rheumatic disease. A case control study. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:81-7
13. Parsons LM, Driscoll JR, Taber HW, Salfinger M. Drug resistance in tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:905-28
14. Massardo L; Martinez M, Baro M; et al: Infecciones en LES. *Rev Med Chile* 1991;1115-22.
15. Seminario Taller Nacional de evaluación del Programa de control TBC, MINSAL. pp 16-20. Febrero 1992. Lima-Perú
16. Wallace D: Infections in SLE; Wallace D, Quismorio F: Dubois Lupus Erythematosus, Philadelphia, Chapter 46 1997
17. Tam LS; Li EK, Wong SM. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. Department of Medicine & Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong. 2001.
18. Paton NI. Infections in systemic lupus erythematosus patients. Department of Infectious Diseases, Tan Tock Seng Hospital, Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 1997 Sep;26(5):694-700
19. De Luis A, Pigrau C, Pahissa A, Fernandez F, Martinez-Vazquez JM. Infections in 96 cases of systemic lupus erythematosus. Servicios de Medicina Interna-Patología Infecciosa y Microbiología, Hospital General Vall D'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1990 Jun 2;95(1):24

20. Andonopoulos 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? Department of Medicine, University of Patras School of Medicine, Rio Patras, Greece. *Clin Rheumatol.* 1998;17(3):181-5
21. Kim HY, Im JG, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Department of Radiology & the Institute of Radiation Medicine, MRC, Seoul National University College of Medicine, Korea. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Dec;173(6):1639-42.
22. Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon Rosales S, Ponce-de-Leon Garduno A, Diaz-Jouanen E. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. Department of Internal Medicine, Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico. *Clin Exp Rheumatol.* 1999 May-Jun;17(3):289-96.
23. Balakrishnan C, Mangat G, Mittal G, Joshi VR. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology Unit, PD Hinduja Hospital and Medical Research Centre, Veer Savarkar Marg, Mahim, Mumbai-400 016. *J Assoc Physicians India.* 1998 Aug;46(8):682-3.
24. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Apr;16(2):281-91.
25. Tan E, Cohen A, Fries J, et al 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77
26. Lui SL, Lam MF, Tse KC, Lo WK. Reactivation of systemic lupus erythematosus in a dialysis patient after tuberculous peritonitis. *Lupus.* 2002;11(1):49-51.
27. Rovensky J, Kovalancik M, Kristufek P, Lukac J, Kopecky S, Zitnan D, Malis F. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol.* 1996 May-Jun;55(3):180-7
28. Filipovic-Grcic N, Horvat Z, Markeljevic J, Cikes N. Tuberculosis in systemic connective tissue diseases. *Lijec Vjesn.* 1992 Jan-Apr;114(1-4):43-5. Serbo-Croatian (Roman).
29. A Berrocal, A calvo, R Cusi, E Vega. *Lupus Eritematoso Sistemico y Tuberculosis Rev peruana Reum* 1996 Vol 2 N°3
30. Cuellar L, Paz E, Berrocal A, y cols: LES e infecciones herpeticas, Libro de resumenes VI Congreso Nacional de Reumatologia, Lima 1990.
31. Tan E, Cohen A, Fries J, et al: 1982 Revised criteria for the clasification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.
32. Weinstein A. Drug-induced systemic lupus erythematosus. *Prog Clin Immunol.* 1980;4:1-21. Review.