



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y EL ANTECEDENTE DE
TUBERCULOSIS**

NOMBRE DEL AUTOR: DR. CLAYDERMAN PEDRO MANUEL MORALES
LEIVA.

NOMBRE DEL ASESOR: DR. RICHARD IVAN RUBIO RAMOS.

**LIMA – PERÚ
2019**

I. RESUMEN:

Introducción: La Tuberculosis podría estar implicada en el desarrollo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, si bien existe alguna evidencia que sugiere que la Tuberculosis estaría participando en el desarrollo de autoinmunidad, no se ha logrado determinar una asociación de causalidad; por ello es necesario empezar realizando estudios epidemiológicos de asociación como primer paso para poder demostrar posteriormente dicha causalidad. **Objetivo:** Establecer la asociación entre el antecedente de Tuberculosis y las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, analítico de tipo transversal, la muestra va estar constituida por todos los pacientes de la población muestral que cumplan con los criterios de inclusión, se va realizar revisión de historias clínicas y la información será registrada en una Ficha de Recolección de Datos; en el análisis estadístico se empleará la prueba no paramétrica Ji cuadrado con un nivel de significancia del 5 % ($p < 0.05$) para establecer la asociación. **Palabras claves:** Tuberculosis, Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Estudio Transversal Analítico.

II. INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa, de evolución subaguda/crónica; originada por el complejo de *Mycobacterium Tuberculosis*, y cuyo mecanismo de transmisión es esencialmente por vía aérea, esta afecta principalmente al sistema respiratorio (85%) (1) y también a otros órganos y tejidos. Puede ser mortal si el paciente no recibe el tratamiento adecuado.

Según datos de la OMS (2), a nivel mundial, se estima que en el 2017, 10 millones de personas (rango 9 a 11.1 millones) desarrollaron la enfermedad de Tuberculosis (TB). Para la región de las Américas (3) en el año 2017 se estimó 282.000 casos nuevos y recaídas de TB (2017); Perú se sitúa en el segundo lugar de Latinoamérica con 37000 casos.

En sujetos expuestos al *Mycobacterium Tuberculosis*, este produce principalmente una infección crónica latente sin síntomas clínicos, sin embargo una pequeña cantidad de pacientes desarrollan TB activa, aparte de la falta de función de las células T, como es el caso de los pacientes con VIH que tienen mayor riesgo de presentar TB activa, los factores que determinan la predisposición a la progresión a esta no se conocen bien (4,5). El concepto, publicado en el "Trends in Immunology", propone que las ideas actuales sobre cómo se desarrolla la tuberculosis en pacientes pueden estar incompletas y que, de hecho, la infección provoca autoinmunidad, en la que el sistema inmune reacciona incorrectamente a su propio tejido (6).

Las enfermedades autoinmunes son un grupo heterogéneo de patologías de mecanismos fisiopatológicos complejos, manifestaciones clínicas diversas, diagnóstico difícil y etiología desconocida a pesar del gran avance logrado en los últimos años. En el desarrollo de estas enfermedades están involucrados múltiples factores que interaccionan entre sí para dar inicio a las diversas patologías autoinmunes, ya sean de manifestaciones sistémicas u órgano específico; a mencionar algunos de estos factores que incluye: susceptibilidad genética (factores epigenéticos, genes no HLA, polimorfismos HLA), pérdida de la tolerancia, factores inmunológicos (citoquinas, linfocitos) (7) y ambientales, fundamentalmente de causas infecciosas, que podrían predisponer a la autoinmunidad, gracias a mecanismos como la co-estimulación en los tejidos y las reacciones cruzadas entre componentes (antígenos) microbianos y auto-antígenos generando la producción de auto anticuerpos (8).

La caracterización de aquellos factores asociados al desarrollo de autoinmunidad va permitir un mejor conocimiento de los diversos mecanismos involucrados en la patogénesis de estas enfermedades complejas, ayudando no solamente a entender su etiología sino además aumentar el arsenal terapéutico para combatirlas (7).

Encontramos un estudio realizado por Chao et al donde encuentra asociación significativa entre Tuberculosis y el Síndrome Sjögren (OR 6,11 $p < 0,001$) (9).

Se podría deducir que el tratamiento inmunosupresor en personas afectadas por cuadros autoinmunes aumentar el riesgo de desarrollar Tuberculosis (10), pero también se ha observado que *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb) se asocia con una amplia variedad de afecciones y síndromes de desregulación inmunológica como Sarcoidosis,

Psoriasis, Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide (11-14); en este sentido se ha encontrado que pacientes con tuberculosis pueden producir anticuerpos como el péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP) y el péptido que contiene anti-arginina (anti-CAP) (15, 16) y que anticuerpos asociados con enfermedades autoinmunes como Granulomatosis con poliangitis y Lupus Eritematosos Sistémico se detectan hasta en el 40 % de los pacientes con Tuberculosis (15).

Tenemos algunas manifestaciones de afectación inmune en la Tuberculosis, por ejemplo en la Enfermedad de Poncet, que es una poliartritis inflamatoria que se presenta en pacientes con Tuberculosis en ausencia de Micobacterias detectables en los espacios articulares; en el ojo, la TB puede causar uveítis (asociada con patologías autoinmunes) sin micobacterias, la cual se resuelve con el tratamiento anti-TB. De manera similar, el Eritema Nodoso, ocurre en la TB y en enfermedades autoinmunes como la Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn y la Sarcoidosis (17).

Los análisis genómicos muestran que los polimorfismos de un solo nucleótido que se asocian con la gravedad de la TB también se asocian con la enfermedad autoinmune, y el genotipo asociado a la autoinmunidad CTLA-4 contribuye a la gravedad de la TB (18). Estos fenómenos sugieren que la TB induce respuestas inadecuadas del huésped a los antígenos propios, lo que causa una inflamación autoinmune.

Además, estudios experimentales vinculan a *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb) con el desarrollo de la autoinmunidad. Por ejemplo, los antígenos de Mtb se utilizan en el adyuvante de Freund en modelos animales de enfermedades autoinmunes (19). En modelos experimentales, la inmunización contra Mtb puede conducir al desarrollo de artritis autoinmune al causar reactividad cruzada con proteoglicanos en el cartílago (20). Si bien existe evidencia sobre el papel de Mtb en desarrollo de enfermedades autoinmunes en animales, no se ha evidenciado este proceso en humanos.

Este trabajo es un primer paso en la búsqueda de demostrar que la Tuberculosis podría estar participando en la patogénesis de cuadros autoinmunes, para lo cual es necesario iniciar con descripciones epidemiológicos para luego realizar estudios de causalidad.

2.1 Hipótesis:

Ha: Existe asociación entre el antecedente de Tuberculosis y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Ho: No existe asociación entre el antecedente de Tuberculosis y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

III. OBJETIVOS:

3.1 Objetivo General:

- Establecer la asociación entre el antecedente de Tuberculosis y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

3.2 Objetivos Específicos:

- Determinar la prevalencia de pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que presentan el antecedente de Tuberculosis.
- Determinar la prevalencia de pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que no presentaron el antecedente de Tuberculosis.
- Comparar la prevalencia de ambos grupos y determinar la razón de prevalencia de la asociación entre el antecedente Tuberculosis con el desarrollo de enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

IV. MATERIAL Y MÉTODO:

4.1 Diseño del estudio:

- Estudio tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal.
- El diseño es no experimental, en el que se efectuará la revisión de Historias Clínicas.

4.2 Población:

- Pacientes hospitalizados en los pisos de Reumatología y Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2018 con los diagnósticos de: Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerosis Sistémica y Síndrome de Sjögren.

4.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 y menores de 65 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de: Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerosis Sistémica y Síndrome de Sjögren., realizado durante la hospitalización o que ingresan ya con el diagnóstico.
- Paciente con antecedente de TB en cualquiera de sus formas.

4.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentan antecedente de Tuberculosis pero que este se hizo luego de realizar el diagnóstico de Enfermedad Autoinmune Sistémica.
- Pacientes que presentar diagnóstico de Enfermedades Autoinmune específicas de órgano como: Cirrosis Biliar Primaria, Hepatitis Autoinmune, Miastenia Gravis, Enfermedad de Graves y Pénfigo Vulgar.

4.3 Muestra:

$$n = \frac{(Z_{1-a}\sqrt{(2)(P_m)(1-P_m)} + Z_{1-b}\sqrt{(P_1)(1-P_1) + (P_2)(1-P_2)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

- ✓ P_1 : 5 % proporción de TBC en pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (21).
- ✓ P_2 : 0.1 % proporción de TBC en pacientes sin Enfermedades Autoinmunes sistémicas (22).
- ✓ P_m : $P_1 + P_2/2$
- ✓ Nivel de confianza: 0.95
- ✓ Poder estadístico: 0.80
- ✓ Z_{1-a} : 1.96 que equivale a una probabilidad de error a : 5 %
- ✓ Z_{1-b} : 0.842 que equivale a una probabilidad de error b : 20 %
- ✓ n : 153

➤ **Tamaño de muestra con corrección de Yates: 191**

4.4 Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Antecedente de Tuberculosis	Cualitativa	Nominal
Enfermedades Autoinmunes Sistémicas	Cualitativa	Nominal

4.4.1 Definición operacional:

- ✓ Antecedente de Tuberculosis: paciente quien fue diagnosticado de Tuberculosis pulmonar, con confirmación microbiológica o sin esta pero con alta sospecha clínica o Tuberculosis extra-pulmonar con diagnóstico basado en: prueba molecular positiva, cultivo, demostración histopatológica y/o alta sospecha clínico-epidemiológica (23).
- ✓ Enfermedades autoinmunes sistémicas: también llamadas clásicamente conectivopatías, son un conjunto amplio y heterogéneo de patologías que tienen como factor común el mecanismo autoinmune, afectación de diferentes órganos y la necesidad de manejo multidisciplinario como parte del tratamiento (24).
 - Lupus Eritematoso Sistémico: enfermedad crónica inflamatoria de etiología no conocida, que se distingue por la producción de autoanticuerpos y el depósito de complejos autoinmunes que pueden afectar a cualquier órgano o sistema, que se caracteriza clínicamente por una mezcla de signos y síntomas, entre ellos manifestaciones articulares, cutáneas,

hematológicas y serológicas, con frecuencia acompañados de síntomas constitucionales (25), se va incluir a los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos del ACR (American College of Rheumatology) de 1982 revisados en 1997 o con los criterios SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) del 2012.

- Artritis Reumatoide: enfermedad inflamatoria, inmunológica, de carácter sistémico y etiología no conocida, cuya principal característica clínica es la sinovitis persistente en las articulaciones tipo diartrodiales de pequeño tamaño, con un patrón simétrico y erosivo (26), se van a incluir a los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de la ACR 1987 o con los criterios Criterios ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) del 2010.
- El síndrome de Sjögren: enfermedad autoinmune sistémica que compromete principalmente a las glándulas exocrinas (salivales y lacrimales), en donde se evidencia una infiltración linfocítica que trae como consecuencia la disfunción de estas y se manifiesta clínicamente como xeroftalmia y xerostomía (27), se van a incluir a los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos ACR/EULAR 2016.
- Esclerosis Sistémica: enfermedad sistémica del tejido conectivo, caracterizada por autoinmunidad, inflamación y anomalías estructurales y funcionales de pequeños vasos sanguíneos y fibrosis progresiva de la piel y órganos viscerales (28), se van a incluir a los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos ACR/EULAR 2013.

4.5 Procedimientos y técnicas:

Para recolectar los datos se va solicitar el libro de altas de los servicios de Medicina Interna y Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el que se va buscar a todos los pacientes que se hospitalizaron en el año 2018 con los diagnósticos de: Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerosis Sistémica y Síndrome de Sjögren para posteriormente solicitar las historias clínicas; con estas se va llenar la Ficha de Recolección de Datos (Anexo 01). Posteriormente se va revisar las fichas y se seleccionaran aquellas que cumplen con los criterios de inclusión y con estas se va realizar el análisis estadístico para establecer si existe asociación significativa entre el antecedente de Tuberculosis con la presencia de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes.

4.6 Aspectos Éticos:

El proyecto se realiza bajo los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki, además para su ejecución debe contar con la aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

4.7 Plan de Análisis:

Los datos recolectados se van a procesar con el Software Microsoft Excel 2013, en este se van elaborar tablas de una y doble entrada con sus respectivos valores absolutos y relativos.

Para establecer si el antecedente de Tuberculosis se asocia con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, se va utilizar la prueba no paramétrica de independencia de criterios utilizando la distribución Ji cuadrado con un nivel de significancia del 5 % ($p < 0,05$). Si existiera asociación estadística significativa, para establecer la mayor posibilidad de que el antecedente de Tuberculosis se presente en el desarrollo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, se obtendrá la razón de momios de prevalencia con un IC del 95 %.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Laise CJM, Parsons SDC, et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jun; 19(6).
2. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018. Washington, D.C.: OPS, 2018.
4. Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, et al. Tuberculosis. Major Infectious Diseases 3rd ed Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017.
5. Cui T, He Z-G. Improved understanding of pathogenesis from protein interactions in *Mycobacterium tuberculosis*. *Expert Review of Proteomics.* 2014. December 1;11(6):745–55.
6. Elkington PT, Bateman AC, Thomas GJ, Ottensmeier CH. Implications of Tuberculosis Reactivation after Immune Checkpoint Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Dec 1;198(11):1451-1453.
7. Jadue A.NicoleDra, González A.Iván. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Volume 23, Issue 4, July 2012, Pages 464-472
8. Lincoln D. Anchundia-Reyes, Dr. Gaitán A. Barcia-Guerrero. Algunas apreciaciones sobre las enfermedades autoinmunes. *Dom. Cien*, 2016, 2 (núm. esp.) dic., pp. 3-14, ISSN: 2477-8818
9. Chao W-C, Lin C-H, Liao T-L, Chen Y-M, Chen D-Y, Chen H-H. Association between a history of mycobacterial infection and the risk of newly diagnosed Sjögren's syndrome: A nationwide, population-based case-control study. *PLOS ONE.* 2017. May 9;12(5)
10. Ernesto Zavala-Flores. Reumatología y tuberculosis. ¿Se debería considerar estudios controlados en nuestro país? *Rev Med Hered.* 2017; 28:283-284
11. Ramagopalan SV, Goldacre R, Skingsley A, Conlon C, Goldacre MJ. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: record-linkage studies. *BMC Med.* 2013. April 4;11:97.
12. Sogkas G, Atschekzei F, Schacht V, von Falck C, Jablonka A, Jacobs R, et al. First Association of Interleukin 12 Receptor Beta 1 Deficiency with Sjögren's Syndrome. *Front Immunol.* 2017;8:885 Published 2017 Jul 28.
13. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011. June;25(2):213–20.
14. Lu MC, Lai C, Tsai C, Koo M, Lai N. Increased risk of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in patients with rheumatic diseases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19(12):1500-6.
15. Kakumanu P, Yamagata H, Sobel ES, Reeves WH, Chan EKL, Satoh M. Patients With Pulmonary Tuberculosis Are Frequently Positive for Anti-

- Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies, but Their Sera Also React With Unmodified Arginine-Containing Peptide. *Arthritis Rheum.* 2008. June;58(6):1576–1581
16. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2006. August;65(8):1110–2.
 17. Elkington P, Tebruegge M, Mansour S. Tuberculosis: An Infection-Initiated Autoimmune Disease?. *Trends Immunol.* 2016;37 (12):815–8.
 18. Revisión de la inmunidad e inmunopatología en el granuloma tuberculoso. Pagán AJ, Ramakrishnan L *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 6 de noviembre.
 19. Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2001; 70(6):849–860.
 20. Van Eden W, et al. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to *Mycobacterium tuberculosis* and to cartilage proteoglycans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(15):5117–5120.
 21. Berrocal A, Calvo A, Cusi R, Vega E, Silicani A. Lupus eritematoso sistémico y tuberculosis. *Rev Peru Reumatol* 1996;2 (3):103-106
 22. MINSA. Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (Internet), c: 2014-2016, [cited 10 de junio del 2019]. Disponible: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>.
 23. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis -- Lima: Ministerio de Salud; 2013.
 24. J. Font Franco. Enfermedades autoinmunes sistémicas. *Concepto. Medicine* 2005; 9(30): 1941.
 25. E. Enríquez, S. Kanaffo y F. Lozano. Protocolo diagnóstico ante la sospecha de lupus eritematoso sistémico. *Medicine.* 2017;12(25):1463-6
 26. A. Turrión Nieves, R. Martín Holguerab, A. Pérez Gómez, M. Álvarez de Mon-Sotoc. Artritis reumatoide. *Medicine.* 2017;12(28):1615-25.
 27. L. Ruiz Gutiérrez, A. Pérez Gómez, P. Pretel Ruiz y L. Barrio Nogal. Síndrome de Sjögren. *Medicine.* 2017;12(28):1639-44.
 28. John Varga, Fredrick M. Wigley. Scleroderma–Systemic Sclerosis. *Clinical Immunology*, 2019, pages 743-755.e1.

VI. CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO:

6.1 Cronograma:

2019								
	Abr.	Ma.	Jun.	Jul.	Ago.	Set.	Oct.	Nov.
Elaboración Protocolo de Investigación	X	X						
Aprobación Comité Institucional de Ética de UPCH/HNERM			X					
Recolección de datos				X	X			
Análisis Estadístico						X		
Informe Final							X	X

6.2 Presupuesto:

	Precio
Materiales de escritorio	S/. 400.00
Recolección de datos	S/. 500.00
Asesoría estadística	S/. 1500.00
Informe final	S/ 200.00
TOTAL	S/ 2600.00

VII. ANEXOS:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Datos demográficos:

Nombre	
Edad	
Sexo	
Raza	
Nacimiento	
Procedencia	
Ocupación	
Antecedentes médicos:	

II. Variables:

Tuberculosis		Enfermedad Autoinmune Sistémica			
SI	NO	AR	LES	SJ	EM
Fecha del diagnóstico:		Fecha del diagnóstico:			
Órgano afectado TBC:		Actividad de enfermedad:			
Recibió tratamiento:					
Sensibilidad al tratamiento:					
Tiempo de tratamiento:					