



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR
POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER
EN MEDICINA**

TÍTULO:

Enfermedad Tuberculosa en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en
un Hospital General de Lima, Perú en los años 2006 al 2015

ALUMNOS:

Mónica Fiorella Ballón Bordo
Vanessa Emily Calderón Sigvas

ASESORES:

Wendy Guisella Sotelo Díaz
Armando Calvo Quiroz

2017

ÍNDICE

	Página
Resumen	3
Summary	4
Introducción	5
Objetivos	7
Material y método	8
Resultados	10
Discusión	12
Conclusión	19
Bibliografía	20
Tablas	25
Anexos	27

I. Resumen:

Introducción: Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan anomalías en el sistema inmune producidas por el proceso de la enfermedad o por la terapia inmunosupresora que reciben, siendo susceptibles a mayor riesgo de enfermedades infecciosas como la tuberculosis (TBC). **Objetivo:** Determinar la frecuencia de presentación de la enfermedad tuberculosa en pacientes con LES. **Materiales y Método:** Estudio descriptivo en el que se incluyen a 100 pacientes con el diagnóstico de LES atendidos entre los años 2006 al 2015 en el servicio de Inmunología y Reumatología del Hospital Cayetano Heredia, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple. Los datos fueron recolectados de las historias clínicas mediante una ficha y analizados mediante el programa SPSS. **Resultados:** Se encontraron 10 casos de TBC en 100 (10%) pacientes con LES, de los cuales 8 casos presentaron TBC pulmonar y 2 casos TBC extrapulmonar. Se encontró una mayor frecuencia de uso de dosis de corticoides moderada- alta (≥ 10 mg/día de prednisona) ($p=0.045$) y uso de ciclofosfamida ($p=0.023$) en el grupo de pacientes que desarrolló TBC. Asimismo, existe relación entre la presencia de un contacto y el antecedente de TBC para el desarrollo de la enfermedad. **Conclusiones:** La frecuencia de enfermedad tuberculosa entre los pacientes con LES atendidos entre 2006-2015 en el servicio de Reumatología del HCH es del 10%. El desarrollo de TBC en este grupo de pacientes con LES se relacionó con el tratamiento con ciclofosfamida, dosis de corticoides equivalentes a más de 10 mg/día de prednisona, al antecedente de contacto TBC e historia de TBC previa.

Palabras claves: Tuberculosis, Lupus eritematoso sistémico, ciclofosfamida, corticoides.

II. Summary

Introduction: Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) show anomalies in their immune system that can be originated either by the disease itself or by the immunosuppressive therapy, which causes higher risk for infectious diseases like tuberculosis. **Objective:** To determinate the frequency of tuberculosis in patients with SLE. **Patients and methods:** Descriptive study which includes 100 patients with SLE who attended the Rheumatology Service of Hospital Cayetano Heredia in the years 2006-2015. Data was collected from each patient's medical record using a datasheet and analyzed through the statistical program SPSS. **Results:** A frequency of 10 % of TBC in patients with SLE was found. In the patients with TBC, 8 had lung disease and 2 had extrapulmonary involvement. We found a higher frequency of use of moderate-high corticosteroid doses (≥ 10 mg/day of prednisone) ($p=0.045$) and the use of cyclophosphamide ($p=0.023$) in the group of patients which developed TBC. There is a relationship between the presence of a contact and the antecedent of TB for the development of the disease. **Conclusions:** The frequency of TBC in patients with SLE who attended the Rheumatology service in the years 2006-2015 is 10%. The appearance of TBC is associated to doses of prednisone higher than 10 mg/day, administration of cyclophosphamide, contact with a person with TBC and history of TBC in the past.

Key words: Tuberculosis, Systemic Lupus Erythematosus, corticoids, cyclophosphamide

III. Introducción:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica en la que se afectan múltiples órganos y tejidos debido a una respuesta inmune anormal, la cual incluye hiperreactividad e hipersensibilidad a linfocitos T y B y una regulación inefectiva de la respuesta de anticuerpos. Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres de edad reproductiva y se ha encontrado relación con factores genéticos, ambientales y hormonales (1,2).

Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas en comparación con la población general (3-6). En una cohorte de pacientes latinoamericanos seguidos por 20 años, se concluyó que la primera causa de muerte en pacientes con LES fueron las infecciones asociadas a reactivación de enfermedad (7).

Esta mayor prevalencia de infecciones en pacientes con LES se puede deber a diversas alteraciones del sistema inmune, propias de la enfermedad y como efecto adverso de los fármacos utilizados para su tratamiento (4,6). En los procesos que involucran a las células T, los linfocitos T colaboradores hacen posible la producción de autoanticuerpos IgG de alta afinidad; esta clase de autoanticuerpos están íntimamente ligada al daño tisular en LES (8). Por otro lado, también se ha descrito déficit del complemento, asplenia funcional y déficit funcional y en cantidad de células T, condicionando una mayor susceptibilidad a infecciones por micobacterias (9).

Una de las infecciones que causa mayor preocupación por el aumento de susceptibilidad en pacientes con LES es la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, sobre todo en países donde es endémica (3, 10). La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es inicialmente controlada por la mayoría de las personas, por acción del sistema inmune que ayuda a que esta bacteria permanezca en estado latente, pudiendo reactivarse

posteriormente, cuando se produzca una disminución de la respuesta inmune celular (11).

En el Perú, en el año 2010, según estadística de Oficina General de Estadística e Informática del Ministerio Nacional de Salud (MINSA), se diagnosticaron 32,477 casos de tuberculosis (TBC) en todas sus formas, de los cuales 28,297 fueron casos nuevos. Estas cifras traducidas en término de tasas (por 100,000 Hab.) correspondieron respectivamente a una morbilidad total 110.2 y una incidencia total 96.1 (11). Las frecuencias de enfermedad tuberculosa en pacientes con LES varía desde 0% hasta 13.8%, dependiendo del lugar donde se realizó el estudio (3,12-16). Se reporta que la prevalencia de tuberculosis en personas con LES es mayor que la de la población general (16). Dentro de los estudios nacionales, en el Hospital Cayetano Heredia (HCH), Berrocal y Calvo encontraron una prevalencia de 5% en el período 1969-1984 y de 4,4% en el período 1985-1994 en pacientes del servicio de Inmuno-reumatología; posteriormente, Amez et al. reporta una prevalencia de 7% entre los años 1995-2005 en el mismo servicio (17, 18). Otro estudio realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 1992-2000 obtuvo una prevalencia de 9.3%. (19)

La literatura mundial/médica reporta que la forma de presentación de tuberculosis en pacientes con LES tiene mayor probabilidad de presentarse de formas más severas o extrapulmonares (3, 10, 13, 14, 15, 18, 20). Estimándose que la mortalidad de pacientes con TBC miliar y LES se encuentra entre el 40% y 100% de los casos; sin embargo, la mortalidad de pacientes con LES atribuida a TBC sigue siendo desconocida (17). Como se ha descrito anteriormente, en LES existen diversas alteraciones del sistema inmune que condicionan la adquisición de enfermedades infecciosas como la tuberculosis; sin embargo, también se plantea la posibilidad de que la mayor prevalencia de infección tuberculosa sea causada por alteraciones inmunes debidas al tratamiento

inmunosupresor que requiere LES. La administración de corticoides y el uso de agentes inmunosupresores como ciclofosfamida producen disminución de linfocitos T y B. (10). El uso de corticoides bloquea la proliferación de células T citotóxicas, y afecta la actividad microbicida y respuesta inmune antígeno-específica, produciendo un compromiso importante de la inmunidad celular y un aumento del riesgo de infecciones por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*. Existen estudios que revelan que el uso crónico de corticoesteroides representa un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis (10, 12, 14, 15, 21, 22), pero también se ha encontrado otros estudios que demostrarían que la corticoterapia no tendría mayor influencia (5, 6, 23). El propósito del presente estudio es determinar la frecuencia de tuberculosis en pacientes con LES atendidos en los últimos 10 años en el servicio de Inmuno-Reumatología del HCH. Adicionalmente, se describirán las características de la enfermedad tuberculosa en estos pacientes.

IV. Objetivos

A. Objetivo general:

- Determinar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en pacientes con LES entre los años 2006-2015 en el Hospital Cayetano Heredia.

B. Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas de la enfermedad tuberculosa en pacientes con LES.
- Describir el desarrollo de tuberculosis en pacientes con LES y el uso de corticoterapia e inmunosupresores.
- Describir la frecuencia de uso de quimioprofilaxis en los pacientes con LES y las características de los pacientes que la recibieron.

V. Material y método:

Diseño del Estudio: Estudio descriptivo, tipo serie de casos.

Población de interés: Pacientes con diagnóstico de LES definido atendidos en el servicio de Inmunología y Reumatología del HCH durante el periodo de 2006-2015.

Muestra: Se obtuvieron todos los números de historia clínica de los pacientes con LES del servicio atendidos entre 2006 y 2015, con ayuda de la Oficina de Estadística e Informática del HCH, obteniéndose de un total de 2731 pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el servicio de Inmuno-Reumatología entre los años mencionados. Utilizando las prevalencias encontradas en los últimos estudios en población peruana, se calculó un tamaño muestral de 124 personas tomando como referencia 9.3% de TBC en LES (19) y 97 personas, tomando como referencia 7% (18). Finalmente, basado en estos resultados, se decidió por conveniencia incluir a 100 pacientes.

Procedimientos y Técnicas: Los 100 pacientes incluidos fueron seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple realizado con el programa Microsoft Excel. Se revisó las historias clínicas de los pacientes incluidos, hasta completar el número muestral objetivo, verificando que cumplan con los siguientes criterios:

Criterio de inclusión: pacientes con diagnóstico de LES mediante los criterios publicados por American College of Rheumatology (ACR) [Anexo 1].

Criterio de exclusión fue: historia clínica incompleta, es decir que no cuentan con información relevante según la ficha de recolección de datos.

Los datos de las historias clínicas se anotaron en la ficha de recolección de datos [Anexo 2]. La información recolectada fue introducida a una base de datos en el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS® Inc., Chicago, IL, USA; version 22.0).

Planteamiento de análisis de datos:

Para la descripción de variables cuantitativas se utilizó la media y mediana, según corresponda, como medida de tendencia central y sus respectivas desviaciones estándar y rangos intercuartiles, como medida de dispersión.

Se describió las características epidemiológicas y clínicas de la muestra y calculó la proporción de pacientes de la que presentaron TBC. Asimismo, se describió las características de la enfermedad tuberculosa en estos usando distintas variables: localización de la enfermedad, forma de diagnóstico, tratamiento, entre otras. También, se describió la presencia de distintas variables en el grupo de pacientes que desarrolló TBC y el que no desarrolló la enfermedad.

La mayoría de las variables cualitativas fueron dicotómicas, indicando la presencia o ausencia de cierta característica; por ejemplo, contacto con TBC y antecedente de TBC. Solo una variable se estratificó: la dosis de corticoides en baja (<10 mg prednisona/día), moderada (10-60 mg prednisona/día) y alta (>60 mg prednisona/día). Se reportaron los porcentajes encontrados para cada variable. Se buscó la presencia de correlación en dichas variables entre los grupos con TBC y sin TBC mediante la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Los datos fueron analizados mediante el Statistical Package for Social Sciences (SPSS® Inc., Chicago, IL, USA; version 22.0).

Aspectos éticos: El protocolo fue aprobado por el comité de ética tanto del Hospital Cayetano Heredia como del Comité Institucional de Ética para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Para mantener la confidencialidad de los pacientes involucrados al momento de la recolección de datos a cada historia se le asignó un código no relacionado con el nombre ni número de historia clínica del

paciente. Estos datos fueron recolectados con códigos, sin involucrar la identificación del paciente.

VI. Resultados:

Se recolectaron los datos de 100 historias clínicas de distintos pacientes con LES atendidos entre 2006 y 2015, encontrándose 10 (10%) pacientes que desarrollaron la enfermedad tuberculosa entre estos años. De los 100 pacientes incluidos, 92 fueron mujeres y 8 hombres. El promedio de edad general fue 38.6 ± 15.3 años. La distribución de edad por grupo, así como otras características epidemiológicas, se encuentra descrita en la tabla 1.

Los pacientes que desarrollaron tuberculosis presentaron enfermedad pulmonar en 8 casos y extrapulmonar en 2 casos. De los ocho pacientes que presentaron TBC pulmonar, los síntomas más comunes fueron tos, presentada en todos, y fiebre, encontrada en siete de los pacientes. Se describió una radiografía de tórax anormal en 7 pacientes; en el último, no se encontró una descripción de la placa de tórax en la historia, a pesar estar consignado el diagnóstico de TBC pulmonar. Cinco pacientes contaban con un resultado de BK positivo. En los otros tres pacientes se consideró el diagnóstico por la radiografía de tórax y el cuadro clínico y se decidió iniciar tratamiento sin confirmación bacteriológica. Uno de los pacientes fue diagnosticado con TBC multidrogoresistente y recibió tratamiento por un año.

De los dos pacientes que desarrollaron enfermedad extrapulmonar, uno presentó tuberculosis ganglionar, diagnosticado mediante biopsia, y, el otro, enfermedad pleural, diagnosticado por la radiografía y cuadro clínico.

La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LES hasta el diagnóstico de tuberculosis fue de 10.17 (0.43- 22.43) meses.

La totalidad de los pacientes que desarrollaron tuberculosis estaba recibiendo tratamiento para LES antes de diagnosticarse tuberculosis. Los 10 pacientes recibían tratamiento con corticoides y 9 de estos recibían, además, por lo menos un inmunosupresor. Las dosis de corticoides usadas hasta el momento del diagnóstico de TBC fueron bajas (<10 mg/día de prednisona) en 2 pacientes, moderadas (10-59 mg/día de prednisona) en 7 pacientes y alta (>60 mg/día de prednisona) en 1 paciente. La mediana del tiempo de uso de corticoides hasta el desarrollo de tuberculosis fue 14.5 meses.

Nueve de los 10 pacientes con TBC utilizaron tratamiento inmunosupresor. El más usado fue la ciclofosfamida (4 pacientes), seguido de cloroquina (3 pacientes), hidroxicloroquina (2 pacientes) y azatioprina (1 paciente).

En el grupo de pacientes que no desarrollaron tuberculosis, 50 de los 90 pacientes tomaban dosis bajas de corticoides; 36 pacientes, dosis moderadas, y 4, dosis altas.

Se comparó a los grupos de pacientes con tuberculosis y los que no desarrollaron la enfermedad en referencia a la dosis de corticoides utilizada.

Se encontró que el uso de dosis de corticoides moderada- alta está relacionado con la presencia del desarrollo de TBC ($p=0.045$) (ver tabla 2). Adicionalmente, se comparó el uso de ciclofosfamida en ambos grupos, hallándose que existe relación entre el uso de este medicamento y el desarrollo de enfermedad tuberculosa ($p=0.023$) (ver tabla 2).

En el grupo de pacientes con tuberculosis se identificó algún contacto con una persona con tuberculosis en 5 de 10 casos; mientras que en el grupo de personas sin tuberculosis se identificó este contacto en 15 de 90 pacientes. Estos hallazgos sugieren una relación entre la presencia de un contacto y la aparición de TBC ($p=0.025$) (ver tabla 2).

Se encontró que 4/10 de los pacientes que desarrollaron tuberculosis tenían el antecedente de esta misma enfermedad, mientras que en el grupo de pacientes que no desarrolló tuberculosis 7/90 pacientes contaban con el antecedente de haber sufrido tuberculosis en el pasado. Analizando esta variable, se sugiere que existe relación entre el antecedente de TBC y el desarrollo de la enfermedad. Se calculó una prueba de Fisher obteniendo $p=0.01$ (ver tabla 2).

De los pacientes con tuberculosis, solo en 5 se encontró un resultado de la prueba PPD, siendo positivo en 2. En los pacientes sin tuberculosis, se encontró que 26 se habían realizado la prueba de PPD, siendo positiva en 4. En total, el 31% de los pacientes se realizó la prueba PPD. Con respecto al uso de isoniacida, se halló que 3/10 pacientes del grupo con TBC habían recibido quimioprofilaxis contra tuberculosis, mientras que en el otro grupo se encontró que 35 de 90 recibieron isoniacida de manera regular. En el momento del desarrollo de la TBC ninguno de los pacientes estuvo recibiendo isoniacida. Los 3 pacientes habían recibido como mínimo 6 meses de tratamiento y lo habían suspendido 1 mes, 15 meses y 24 meses antes del desarrollo de TBC.

VII. Discusión

A nivel mundial la mortalidad por tuberculosis ha descendido en un 47% desde 1990. Se estima que el diagnóstico y tratamientos eficaces de esta enfermedad han permitido salvar 43 millones de vidas entre 2000 y 2014 (24). En el 2015 la cifra mundial estimada de nuevos casos de tuberculosis fue de 10,4 millones. En este mismo año murieron por tuberculosis 1,8 millones de personas y fue considerada una de las 10 principales causas de muerte en el mundo (24).

En el Perú, la mortalidad por tuberculosis se ha logrado disminuir en el 71% para el año 2012, contando con 34 muertes por tuberculosis por cada 100 mil habitantes en el año

1990 y 9.8 muertes por cada 100 en el 2012 (25). Existen determinantes sociales que se comportan como factores de riesgo para esta enfermedad sumamente contagiosa, como una alta prevalencia de tuberculosis local, una mala ventilación y hacinamiento (en los hogares, lugares de trabajo y medios de transporte público), los cuales aumentan la probabilidad de que los individuos no infectados se infecten y posteriormente desarrollen la enfermedad (25).

Otros estudios han demostrado que los pacientes con algún tipo de inmunosupresión se encuentran en mayor riesgo de presentar tuberculosis (24, 25, 26). Los pacientes con LES son pacientes inmunosuprimidos ya sea por la misma enfermedad o el tratamiento que reciben (6). Existen estudios que respaldan la idea que la prevalencia de tuberculosis en pacientes con LES es mayor que en la población general (12, 28). Incluso, estudios han encontrado que los pacientes con LES tienen de cuatro a seis veces más riesgo de contagiarse de TBC que la población general (28,16). En países de baja incidencia como España (16) se encontró una frecuencia relativamente baja de 1.3% de tuberculosis en pacientes lúpicos, mientras que en poblaciones con mayor incidencia de tuberculosis como Hong Kong (tasa >50 casos/100000 hab.) (29) se encontró una frecuencia de 11% de tuberculosis en pacientes con LES (20). Es entonces esperable una prevalencia alta en este estudio realizado en un país con alta incidencia de tuberculosis. La frecuencia encontrada en este trabajo fue de 10%, la cual es mayor que la de población general en Perú, que se encontraba en el 2014 en 95 casos por cada 100000 habitantes (25).

Se han publicado cuatro estudios sobre tuberculosis en pacientes lúpicos en el país, todos en la ciudad de Lima. En un primer estudio realizado entre 1985 y 1994 en el Hospital Cayetano Heredia, Lima, encontraron una prevalencia de 4.4% (17); luego Valenzuela encontró en el año 2004 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara una

frecuencia de 3.61% (30), posteriormente entre los años 1992-2000 se realizó un estudio en el Hospital Nacional Dos de Mayo, encontrando una frecuencia de tuberculosis de 9.3% en pacientes con LES (19); por último, en un trabajo realizado entre los años 1995-2005 por Amez y colaboradores, también en el hospital Cayetano Heredia, se reportó una prevalencia de 7% (18). La proporción de tuberculosis en pacientes con LES en este estudio es mayor al 7% reportado previamente; sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.394$).

Esta frecuencia ocurre a pesar de la disminución progresiva de la incidencia de tuberculosis en la población general (24) en Perú en los últimos 20 años, por lo que se debería considerar que hay distintos aspectos involucrados en el desarrollo de tuberculosis en pacientes con LES en nuestra población.

Por otro lado, se tiene información que la incidencia de formas extrapulmonares de tuberculosis está en aumento en el Perú (25). La tuberculosis afecta principalmente a los pulmones, sin embargo, puede encontrarse en otros órganos. En nuestro país, el 82% de los casos de TBC notificados en los años 2013 y 2014 afectaron principalmente a los pulmones, el resto se consideran formas extrapulmonares (25). A nivel mundial, se ha reportado entre un 10 a 20% del total de casos afectan a otros órganos, siendo aún mayor el porcentaje en personas inmunodeprimidas, como lo son los pacientes con LES o que reciben tratamiento inmunosupresor (25).

Nuestros datos muestran que los pacientes con LES, 10 presentaron tuberculosis de los cuales pulmonares fueron 8 y extrapulmonar 2, proporciones similares a las estadísticas nacionales en la población general. Estudios previos han encontrado frecuencias variables de TBC extrapulmonar en pacientes con LES, que van desde 0% hasta 66% (18, 31, 32, 20) pero la mayoría coincide en que la presencia de LES actuaría como un factor de riesgo para presentar tuberculosis extrapulmonar. En este estudio no se

encontró este incremento en la frecuencia de formas extrapulmonares por no estar diseñado para ello, sin embargo se encuentran cifras similares a las reportadas a nivel nacional y mundial (24, 25)

Los síntomas de enfermedad tuberculosa encontradas fueron tos, presentada en 9 de 10 de los pacientes y fiebre, presente en 8 de 10. Solo uno de los 10 pacientes presentó tuberculosis multidrogoresistente.

Se encontró que el 50% (5 de 10) de los pacientes que presentaron tuberculosis tenían un contacto positivo consignado en la historia clínica, a diferencia de los pacientes sin tuberculosis que solo presentaban un contacto TBC en el 16.7%. Se encontró que existe relación entre la identificación de un contacto con tuberculosis con el desarrollo de dicha enfermedad. Conociendo que la búsqueda activa de contactos reduce tanto la infectividad como la tasa de hospitalización por tuberculosis (34), podemos proponer que la búsqueda de contactos en los pacientes con LES del Servicio de Inmuno-Reumatología debería ser llevada a cabo de manera minuciosa. De los 10 pacientes que presentaron TBC, 4 fueron reactivaciones, es decir, contaban con el antecedente de la enfermedad, y 6 fueron primoinfecciones. Se pudo observar relación entre el antecedente de TBC y el desarrollo de la enfermedad en pacientes con LES. En un estudio realizado en España se encontraron cifras similares de reactivación (30.8 %) y primoinfecciones (69,2%) (35).

En cuanto al tratamiento inmunosupresor, se obtuvo que la ciclofosfamida fue el medicamento más utilizado en los casos de TBC, mientras que en el grupo de pacientes lúpicos sin TBC no fue usada con la misma frecuencia. Anteriormente Kang et al han descrito que existe una asociación entre el uso de ciclofosfamida y la presencia de infecciones en pacientes con LES (36). En nuestro estudio se encontró relación

($p < 0.05$) con este medicamento inmunosupresor y el desarrollo de TBC. Este hallazgo deberá ser estudiado en un futuro para poder determinar una asociación certera.

En pacientes con LES existen diversas alteraciones del sistema inmune que condicionan la aparición de enfermedades infecciosas como la tuberculosis. También debe tenerse en cuenta que la presencia de la tuberculosis sea causada por alteraciones inmunes debidas al tratamiento inmunosupresor que requiere, como se ha descrito con el uso crónico de corticoides está asociado a un aumento en la incidencia de tuberculosis, incluso en pacientes sin LES (12, 10, 15, 21). Asimismo, se ha descrito que el uso de estos está relacionado con presentaciones más severas de tuberculosis en pacientes con LES (35). Sin embargo, también existen estudios que demostrarían que la corticoterapia no tendría mayor influencia (5, 6, 23, 15). Un estudio previo realizado en Lima, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, encontró que los pacientes con LES que presentaron tuberculosis recibieron mayor dosis acumulada de corticoides que los que no presentaron la enfermedad (30).

En este estudio se encontró que los pacientes que recibieron dosis moderada/alta (equivalente a más de 10 mg/día de prednisona) presentaron el mayor porcentaje de TBC, sugiriendo la existencia de una relación entre la dosis recibida de corticoide y el desarrollo de tuberculosis ($p < 0.05$) según estos resultados exploratorios.

En cuanto al diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con LES, el método más usado para detectar la infección por *M. tuberculosis* en países con alta prevalencia es la prueba de tuberculina (PPD); sin embargo, esta prueba presenta algunas limitaciones. Por ejemplo, se ha descrito una baja especificidad de la prueba ya que existen dificultades para diferenciar infección latente en pacientes inmunosuprimidos y en pacientes vacunados con BCG o infección con otras mycobacterias (4)

Del total de los 100 pacientes, solamente en 31 figuraba el resultado de la prueba de PPD en la historia clínica. De los pacientes con tuberculosis se encontró en 5 un resultado de la prueba PPD, siendo positivo en 2 pacientes. En los pacientes sin tuberculosis, se encontró que 26 se habían realizado la prueba de PPD, siendo positiva en 4, sin encontrar diferencia significativa entre pacientes con y sin tuberculosis ($p = 0.20$). Este resultado puede estar afectado por el bajo de número de sujetos que se realizó la prueba. Llama la atención que solo en el 31% de los pacientes se haya realizado la prueba de PPD ya que esta es de suma utilidad en población en riesgo para indicar el inicio de la quimioprofilaxis. En el servicio de Inmuno-Reumatología del HCH existe la norma de aplicar esta prueba a todos los pacientes con LES; sin embargo, cabe mencionar que en el periodo de tiempo entre los años 2011 al 2015 no se contaba o era escasa la aplicación de la prueba de PPD por problemas logísticos del MINSA de Perú. En lo referente al uso de quimioprofilaxis con isoniacida, estudios previos han encontrado que no recibir el tratamiento es un factor de riesgo para el desarrollo de TBC (13), incluso Gaitonde et al encontró una reducción del riesgo en un 82% para el desarrollo de TBC con el uso de quimioprofilaxis (37). En el trabajo anterior realizado por Amez, se encontró que 2 de 13 pacientes con TBC habían recibido profilaxis. En nuestra muestra se encontró que solo 3 de los 10 pacientes con TBC y en 35 de los 90 que no desarrollaron la enfermedad recibieron isoniacida de manera regular; en algunos casos el inicio de quimioprofilaxis fue independiente del resultado del PPD. No se encontró relación entre el uso de quimioprofilaxis y la aparición de TBC en este estudio. Los 3 pacientes habían recibido como mínimo 6 meses de tratamiento y lo habían suspendido 1 mes, 15 meses y 24 meses antes del desarrollo de TBC. Ninguno de los casos de TBC se dio mientras los pacientes recibían isoniacida en este estudio ni en el de Amez. Existe la controversia sobre el uso permanente de isoniacida en pacientes con

LES con el objetivo de prevenir la forma activa de la TBC; sin embargo, se debe tener en cuenta los posibles efectos adversos de este fármaco. En el trabajo de Gaitonde et al se encontró que solo 2 de 97 pacientes que recibieron isoniacida por un año presentaron efectos adversos (hepatitis y neuropatía). A pesar de esta baja frecuencia de efectos secundarios en ese estudio, aún falta más información sobre este punto, sobre todo, en una población similar a la nuestra.

Se encuentran datos importantes sobre variables posiblemente relacionadas con el desarrollo de tuberculosis en pacientes con LES; sin embargo, una limitación importante de este estudio está en relación al tipo de diseño de estudio realizado, el cual nos proporciona información preliminar que permita plantear determinadas hipótesis que se pueden investigar con mayor precisión en un futuro.

La fortaleza de estos resultados se basa en que estos datos son de utilidad para conocer las estadísticas de la población del servicio de Inmuno-Reumatología del HCH y tener una línea de base para un mejor conocimiento de las características clínicas de los pacientes con LES, cambios en los patrones de presentación y plantear hipótesis futuras para su mejor control.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés durante el planteamiento, ejecución de la investigación y la elaboración del artículo para su publicación.

VIII. Conclusiones:

Se encontró una frecuencia de 10% de TBC en los pacientes con LES atendidos entre 2006-2015 en el servicio de Reumatología del HCH. Dosis de corticoides equivalentes a más de 10 gr/día de prednisona se relacionan con la mayor presencia de TBC en pacientes con LES. Se identificó una mayor proporción de contacto TBC y de antecedente de TBC en los pacientes lúpicos que desarrollaron TBC en comparación con los pacientes lúpicos que no desarrollaron la enfermedad. La ciclofosfamida fue el medicamento inmunosupresor más utilizado por los pacientes con LES que desarrollaron. La ausencia de quimioprofilaxis no está relacionada con el desarrollo de TBC en pacientes con LES. Menos de un tercio de los pacientes se realizó la prueba de PPD entre los años estudiados.

IX. Referencias bibliográficas

1. Kasper, Hauser. Harrison's Principles of internal medicine. 16° edición. Págs. 1960-1961.
2. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 1994 Jun 30; 330 (26):1871-9.
3. Muñoz-Grajales, Pinto Peñaranda LF, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD y Restrepo Escobar M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. Rev.Colomb.Reumatol. vol.20 no.3 Bogotá july/Sept. 201
4. Enberg G M, Kahn Ch M, Goity F C, Villalón S MV, Zamorano R J, Figueroa E F. Infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus]. Rev. Med Chil. 2009 Oct; 137(10):1367-74.
5. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. J Rheumatol. 1991 Aug; 18(8):1180-4.
6. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 1996 Apr; 25(5):318-36.
7. Pons-Estel B, Catoggio JL, Cardiel M, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics". Medicine. Volumen 83, número 1, Enero 2004.
8. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. México. Revista de Medicina e Investigación.2013;1(1):8-16

9. Arenas M. La infección tuberculosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico: situación en España. España.Elsevier. Reumatol Clin. 2013;9(6):369–372
10. Prabu V, Agrawal S. Systemic lupus erythematosus and tuberculosis: a review of complex interaction of complicated diseases. J Postgrad Med July 2010 Vol 56 Issue 3. Pag 244-250
11. MINSA. Oficina General de Estadística e Informática. (citado 31 marzo 2017)
Disponible en:
http://www.minsa.gob.pe/portalweb/02estadistica/estadistica_9.asp?sub5=4
12. Falagas ME, Voidonikola PT, Angelousi AG. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. Int J Antimicrob Agents. 2007 Dec; 30(6):477-86.
13. Hernández-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León Rosales S, Ponce-de-León Garduño A, Díaz-Jouanen E. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. Clin Exp Rheumatol. 1999 May-Jun; 17(3):289-96.
14. Feng, PH. Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases, 1982, 41, 11-14
15. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. Clinical and Experimental Rheumatology 2002; 20: 127-132.

16. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* (2006) 15, 232–235
17. Berrocal A, Calvo A, Cusi R, Vega E, Silicani A. Lupus eritematoso sistémico y tuberculosis. *Rev Perú Reumatol* 1996; 2 (3):103-106
18. Amez J, Calvo A. Lupus eritematoso sistémico y tuberculosis en el hospital Cayetano Heredia. 1995-2005. [tesis] Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de medicina Alberto Hurtado. 2007.
19. Villegas, J. Maldonado, M. Características Clínico epidemiológicas de la tuberculosis en pacientes con Lupus eritematoso sistémico en Hospital Nacional Dos de Mayo 1992-2000. *Rev.Peru. Reumatol.* 11(2); 13-29, mayo-ago. 2005
20. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31(5):296-300.
21. Agrawal PN, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D. Incidence of tuberculosis among patients receiving treatment with oral corticosteroids. *J Assoc Physicians India.* 2000 Sep; 48(9):881-4.
22. Paton NI, Cheong IK, Kong NC, Segasothy M Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *QJM.* 1996 Jul; 89(7):531-8.
23. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Choe KW, Song YW Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 Jan-Feb; 16(1):9-

- 13.
24. OMS. Informe mundial sobre la tuberculosis 2015. (Citado 2 febrero 2017)
Recuperado de: http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
25. Soto M. Análisis de la Situación Epidemiológica de La Tuberculosis en el Perú, 2015. MINSA- Perú. Febrero 2016
26. Lewinsohn M, Leonard M, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical infectious Diseases*. 2015 Enero. 2017:64.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sexta Edición. 2013. Pág. 47-50.
28. Lu MC, Lai CL, Tsai CC, Koo M, Lai NS. Increased risk of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in patients with rheumatic diseases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015 19(12):1500–1506
29. Organización Mundial de la Salud (2017). Tuberculosis data. Recuperado de <http://www.who.int/tb/country/en/>.
30. Valenzuela Rodríguez G. Tuberculosis en pacientes peruanos con Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio caso-control. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 18(1) 2004; 5-10
31. Victorio-Navarra ST, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):628-34.
32. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Gul A, Ocal L, Aral O, Konice M. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus:

- increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13(4):274-8
33. Mok MY, Yi Lo, Chan TM, Wong WS , Lau CS . Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005;32:609-615
34. Jensen SG, Lillebaek T, Wilcke T, Pedersen MK, Andersen PH, Olsen NW, Seersholm N. Impact of contact investigation and tuberculosis screening among high-risk groups in Denmark. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Dec;20(12):1580-1587.
35. Gonzales-Leon R, Garrido-Rasco R, Chinchilla Palomares E, Garcia Hernandez FJ, Castillo Palma J, Sanchez Roman J. Tuberculosis en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico *Reumatol Clin*. 2010;6(5):256–261
36. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:528–34.
37. 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; 61:251–253.

X. TABLAS

Tabla 1. Características de la población estudiada

	Con TBC	Sin TBC	p
Edad (años) *	29 (23-44)	36 (28-51)	0.193
Sexo Femenino, n (%)	9 (90)	83 (92.2)	0.80
Tiempo de enfermedad LES (meses)*	65.5 (54-130)	52.5 (22-110)	0.33
Suma de criterios de LES *	5.5 (5-7)	5 (5-6)	0.71
• Rash malar, n (%)	7 (70)	73 (81.1)	0.41
• Rash discoide, n (%)	0 (0)	6 (6.7)	1.0
• Fotosensibilidad, n (%)	5 (50)	51 (56.7)	0.74
• Ulceras orales, n (%)	3 (30)	14 (15.6)	0.36
• Artritis, n (%)	10 (100)	68(75.6)	0.11
• Serositis, n (%)	2 (20)	20 (22.2)	1.0
• Daño renal, n (%)	4 (40)	41(45.6)	1.0
• Daño neurológico, n (%)	3 (30)	13 (14.4)	0.19
• Compromiso hematológico, n (%)	3 (30)	37 (41.1)	0.73
• Compromiso inmunológico, n (%)	10 (100)	82 (91.1)	1.0
• Presencia de anticuerpos antinucleares, n (%)	10 (100)	88 (97.8)	1.0

*Se expresa la mediana de cada de grupo y, entre paréntesis, el rango intercuartil.

Tabla 2. Variables clínicas evaluadas entre los grupos de pacientes LES con y sin TBC

	Con TBC	Sin TBC	p
Uso de inmunosupresores, n (%)	10 (100)	89 (98.8)	
Uso de corticoides, n (%)	10 (100)	89 (98.8)	
Tiempo de uso de inmunosupresores (meses)*	48 (42-120)	48 (24-96)	0.20
Tiempo de uso de corticoides (meses)*	68.5 (36-132)	54 (21.5-108)	0.44
Dosis acumulada de corticoides (g de prednisona)*	1.89 (0.53-3.00)	1.9 (0.46-9.21)	0.56
Daño renal, n (%)	4(40)	41(45.5)	1.0
Contacto TBC, n (%)	5(50)	15(16.7)	0.025
Antecedente de TBC, n (%)	4(40)	7 (7.7)	0.012
Dosis de corticoides, n (%)			
• Baja	2(20)	50(55.6)	
• Moderada-alta	8(80)	40 (44.4)	0.045
Inmunosupresor utilizado, n (%)			
• Ciclofosfamida	4(40)	9 (10)	0.023
• Cloroquina	3(30)	29 (32.2)	1.0
• Hidroxicloroquina	2(20)	35 (38.9)	0.31
• Azatioprina	1(10)	19 (21.1)	0.681
PPD positivo, n (%)	2 (40)	4 (15.4)	0.20
Uso de isoniacida como quimioprofilaxis, n (%)	3 (30)	35(38.9)	0.738

*Se expresa la mediana de cada de grupo y, entre paréntesis, el rango intercuartil

XI. Anexos.

Anexo 1

Criterios para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicado en 1982, revisado en 1997.

1. Rash Malar
2. Rash discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras orales
5. Artritis no erosiva
6. Pleuritis o pericarditis
7. Falla renal: proteinuria >0.5 g/día o >3+ en examen cualitativo o presencia de cilindros celulares
8. Daño neurológico: convulsiones o psicosis en la ausencia de drogas o trastornos metabólicos.
9. Desorden hematológico: Anemia hemolítico con reticulocitosis o leucopenia (<4000/ mm ³) en 2 o más ocasiones o linfopenia (<1500/ mm ³) en dos o más ocasiones o trombocitopenia (<100000/ mm ³)
10. Desorden inmunológico: Anti- DNA o Anti-Sm o presencia de anticuerpos antifosfolipidos.
11. Presencia de anticuerpos antinucleares.

Se define que una persona tiene LES cuando cumple 4 o más criterios simultáneamente en un intervalo de observación.

Anexo 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código:
Fecha de Nacimiento:
Sexo:
Edad:

CRITERIOS DE ACR 1992:

1. Rash Malar:	SI	NO
2. Rash discoide:	SI	NO
3. Fotosensibilidad:	SI	NO
4. Ulceras orales:	SI	NO
5. Artritis:	SI	NO
6. Serositis;		
a. Pleuritis:	SI	NO
b. Pericarditis:	SI	NO
7. Compromiso renal:		
a. Proteinuria >0.5g/día o 3+	SI	NO
b. Cilindros celulares: hemáticos, granulares, tubulares mixtos.	SI	NO
8. Compromiso neurológico:		
a. Convulsiones:	SI	NO
b. Psicosis:	SI	NO
9. Compromiso hematológico:		
a. Anemia hemolítica c/reticulosis:	SI	NO
b. Leucopenia: <4000 cel/dl x2:	SI	NO
c. Trombocitopenia:<100000 cel/dl:	SI	NO
d. Linfopenia: <1500 cel/dlx2:	SI	NO
10. Inmunológico:		
a. Anti DNA:	SI	NO
b. Anti Sm:	SI	NO
c. VDRL:	SI	NO
d. Anticardiolipina IgG, IgM:	SI	NO
e. Anticoagulante lúdico:	SI	NO
11. ANA		
a. Patrón		
b. Título		

TBC: SI / NO

DATOS PRIMORDIALES:

Comorbilidades:		
Contacto TB	SI	NO
Antecedentes TB	SI	NO
Fecha de diagnóstico de LES:		

TRATAMIENTO:

Inmunosupresor/ dosis:	
Corticoides (PDN)/dosis (bajo, moderado, alto)	
Tiempo de uso de corticoterapia hasta DX de TBC (meses):	

DATOS SOBRE QUIMIOPROFILAXIS:

Uso de Isoniacida profiláctica:	SI	NO
Fecha de inicio de INH:		
Tiempo de uso de INH hasta Dx de TBC:		
PPD:	Postigo	Negativo

DIAGNOSTICO TBC

Tos:	SI	NO
Fiebre:	SI	NO
Hemoptisis:	SI	NO
Linfadenomegalias:	SI	NO
Pleuritis:	SI	NO
Baciloscopia (+) (esputo, orina, fluidos corporales)	SI	NO
Cultivo (+) (esputo, orina, fluidos corporales, biopsia)	SI	NO
Presencia de granuloma caseoso, BK (+), en biopsia:	SI	NO
Radiografía de tórax	Normal	Anormal
Fecha de dx de TBC:		

AMPLIACIÓN DE INFORMACIÓN DE TUBERCULOSIS:

Localización de infección de TBC:		
Tratamiento anti TBC (esquema empleado):		
Tiempo de tratamiento anti TBC:		
Respuesta al tratamiento:		
Resistencia al tratamiento anti TBC:	SI	NO