



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

**“ASOCIACIÓN ENTRE TUBERCULOSIS TRATADA Y ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR EN UN HOSPITAL NACIONAL DE LIMA-PERÚ”**

Nombre del Autor: Juan Gerardo Carrasco Lozano

Nombre del Asesor: Germán Javier Málaga Rodríguez

LIMA – PERÚ

2019

Resumen:

Existe evidencia tanto teórica como estudios clínicos que demuestran una asociación entre tuberculosis activa, tuberculosis latente y un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. No se ha encontrado estudios que exploren la asociación entre tuberculosis tratada como factor de riesgo cardiovascular, sabiendo que pacientes con secuela de tuberculosis presentan un estado pro inflamatorio persistente. Este estudio apunta a explorar si los pacientes con tuberculosis tratada tienen mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. **Materiales y métodos:** Estudio de casos y controles. Casos: pacientes con historia de eventos cardiovasculares (coronarios, enfermedad arterial periférica y carotídea). Controles: Pacientes sin historia de eventos cardiovasculares (coronarios, enfermedad arterial periférica y carotídea). Los pacientes serán seleccionados de los servicios de consulta externa de cardiología y medicina interna; así como del servicio de emergencia durante el periodo de Julio 2019 a Julio 2020. La variable dependiente es la presencia de enfermedad cardiovascular. La principal variable independiente es la historia de tuberculosis tratada. Los análisis estadísticos se realizarán utilizando el programa SPSS versión 22. Los resultados de las características demográficas se presentarán como porcentajes. La variable edad será presentada como mediana y rangos intercuartiles. Para hallar el Odds Ratio entre las variables independientes y la variable dependiente se utilizará el estadístico chi cuadrado. Los OR serán expresados con intervalos de confianza del 95%.

Palabras clave: tuberculosis, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular.

Introducción:

A nivel mundial se estima que cerca de 2 billones de pacientes se encuentran infectados con *M. tuberculosis* y aproximadamente 2 millones fallecen cada año debido a esta enfermedad (1).

El Perú es el segundo país con mayor incidencia anual de tuberculosis, siendo superado solo por Haití (2) según las estimaciones de la OMS/OPS. La incidencia notificada en el año 2016 es de 86.4 casos por cada 100 000 habitantes. La tasa de morbilidad de tuberculosis en el año 2017 fue estimada en 99 por cada 100 000 habitantes (2).

Por otro lado, las enfermedades no transmisibles son la principal causa de mortalidad a nivel mundial; siendo las enfermedades cardiovasculares las que más muertes causan. Se calcula que, en el año 2012, 17.5 millones de personas fallecieron por enfermedades cardiovasculares. Ello representa el 31% de todas las muertes en dicho año. 7.4 millones fallecieron debido a enfermedad coronaria y 6.7 millones debido a accidentes cerebrovasculares. (3,4)

Se han descrito múltiples mecanismos por los cuales las enfermedades infecciosas activan el proceso de aterosclerosis y generan enfermedades cardiovasculares (5-8). Los principales son la generación de un estado inflamatorio que lleva a la formación de placas ateromatosas, reacciones cruzadas con epítomos que generan autoinmunidad y, por último, daño directo del patógeno al endotelio (1).

En el caso de la tuberculosis, la micobacteria activa a los linfocitos T CD4+ hacia un tipo de respuesta TH1 con activación de macrófagos y monocitos mediante la expresión de citoquinas pro inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IFN γ y TNF- α). Este tipo de ambiente pro inflamatorio es el mismo que propicia la aterogénesis en pacientes con enfermedad cardiovascular (1, 9). Otro mecanismo implicado es la producción de auto anticuerpos contra las proteínas de choque térmico (HSP). Las HSP son proteínas que no han variado durante la evolución de las especies y la HSP65 de *M. tuberculosis* es homóloga a la HSP60 del ser humano (10). La presencia de estos autoanticuerpos se ha asociado a mayor aterogénesis en modelos animales (11). Además, hay daño directo al miocardio y a los grandes vasos en los casos de miocarditis o endarteritis tuberculosa (1).

Huamán y colaboradores (2017) realizaron un estudio de casos y controles en 2 hospitales de Lima-Perú, evaluando la asociación entre infección latente por tuberculosis e infarto agudo de miocardio; encontrando una asociación entre estas dos entidades (12).

Chung y colaboradores (2014) evaluaron los efectos de la tuberculosis pulmonar de nuevo diagnóstico sobre el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo mediante un estudio de cohortes. Encontraron una incidencia incrementada en 40% de presentar un síndrome coronario agudo en los pacientes con tuberculosis pulmonar de reciente diagnóstico (13). Wang y colaboradores (2017) en un estudio similar demostraron que los pacientes con tuberculosis pulmonar de reciente diagnóstico tienen un riesgo incrementado en 3.93 veces de desarrollar enfermedad arterial periférica que los controles sin tuberculosis (14).

Existe evidencia tanto teórica como estudios clínicos que demuestran una asociación entre tuberculosis activa, tuberculosis latente y un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. No se ha encontrado estudios que exploren la asociación entre tuberculosis tratada como factor de riesgo cardiovascular, sabiendo que pacientes con secuela de tuberculosis presentan un estado pro inflamatorio persistente. Este estudio apunta a explorar si los pacientes con tuberculosis tratada tienen mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.

Objetivos:

- **General:**
 - Determinar la asociación entre tuberculosis tratada en cualquier órgano y eventos cardiovasculares en pacientes atendidos en el HCH entre Julio del 2019 y Julio del 2020.
- **Específicos:**
 - Determinar la asociación entre tuberculosis pulmonar tratada y eventos cardiovasculares en pacientes atendidos en el HCH entre Julio del 2019 y Julio del 2020.
 - Determinar la asociación entre tuberculosis extrapulmonar tratada y eventos cardiovasculares en pacientes atendidos en el HCH entre Julio del 2019 y Julio del 2020.

- Determinar la asociación entre tuberculosis sistémica (pulmonar más extrapulmonar) tratada y eventos cardiovasculares en pacientes atendidos en el HCH entre Julio del 2019 y Julio del 2020.

Materiales y métodos:

Diseño: Estudio de casos y controles.

Población:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que acudan a los servicios de cardiología y medicina interna del Hospital Cayetano Heredia (Lima – Perú), tanto a las salas de hospitalización como consulta externa.
- Pacientes que acudan al servicio de emergencia del Hospital Cayetano Heredia (Lima – Perú) por algún evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular aterotrombótico, isquemia arterial periférica aguda aterotrombótica), durante el periodo de Julio del 2019 a Julio del 2020.

Casos: pacientes con historia de eventos cardiovasculares (coronarios, enfermedad arterial periférica y carotídea).

Controles: Pacientes sin historia de eventos cardiovasculares (coronarios, enfermedad arterial periférica y carotídea).

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

Cálculo del tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula estandarizada para el cálculo de tamaño muestral en estudios de casos y controles:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1) \times p \times (1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{c \times p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c \times (p_1 - p_2)^2}$$

$$OR = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)}$$

Donde:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$: Nivel de confianza 95%.
- $Z_{1-\beta/2} = 0.84$: Poder de la prueba 80%.
- $p = (P_1+P_2)/2$: Frecuencia promedio de tuberculosis tratada en pacientes con y sin eventos cardiovasculares
- $OR = 2.00$: Odds ratio a detectar
- $p_1 = ?$: Frecuencia aproximada de tuberculosis en pacientes con eventos cardiovasculares. No conocida.

$p_2 = 0.47$: Frecuencia aproximada de tuberculosis en pacientes sin eventos cardiovasculares
 $c=1$: N° controles por cada caso
 $n_1 = 134$: Tamaño de la muestra para los casos.
 $n_2 = 134$: Tamaño de la muestra para los controles.

Utilizando la fórmula antes descrita se calcula que el número de casos y controles es de 134 para cada grupo.

Definición operacional de variables:

VARIABLES				DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR
Independiente	Factores de riesgo	Demográficos	Sexo	Características biológicas y genéticas que diferencian a los varones y mujeres.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
			Edad	Años de vida que tiene el paciente al momento de la encuesta.	Cuantitativa	Razón	Años
		Clínicos	Evento cardiovascular.	Se define como el diagnóstico previo de enfermedad aterosclerótica a nivel de arterias coronarias, carotídeas o arterias de miembros inferiores. 1) Enfermedad aterosclerótica coronaria: paciente con diagnóstico de infarto agudo de miocardio tipo 1 con prueba de cateterismo que demuestre ateromas o paciente con historia de angina con cateterismo que demuestre ateromas.	Cualitativa	Nominal	Si No

			<p>2) Enfermedad aterosclerótica carotídea: paciente con diagnóstico de accidente cerebrovascular de causa aterotrombótica demostrada con ecografía Doppler carotídea.</p> <p>3) Enfermedad aterosclerótica de arterias de miembros inferiores: paciente con diagnóstico de enfermedad vascular periférica de miembros inferiores demostrada con angiotomografía o angiografía.</p>			
		Hipertensión arterial	Diagnóstico previo de hipertensión arterial realizado por un médico con o sin tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Si No
		Diabetes mellitus	Diagnóstico previo de diabetes mellitus realizado por un médico con o sin tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Si No

			Enfermedad renal crónica	Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica realizado por un médico internista o nefrólogo con o sin tratamiento farmacológico y/o terapia de reemplazo renal.	Cualitativa	Nominal	Si No
			Sobrepeso	paciente con IMC entre 25 kg/m ² y 29.9 kg/m ² al momento de la encuesta.	Cuantitativa	Continua	De 25 kg/m ² a 29.9 kg/m ²
			Obesidad	paciente con IMC mayor o igual a 30 kg/m ² al momento de la encuesta.	Cuantitativa	Continua	Mayor o igual a 30 kg/m ²
			Sedentarismo	Paciente que pasa más de 2 horas seguidas dedicado a conductas como ver televisión, jugar en la computadora o conectarse a internet (15).	Cualitativa	Nominal	Si No

Dependiente	Tuberculosis pulmonar tratada	Paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar con confirmación bacteriológica y radiológica que haya recibido tratamiento completo o incompleto, detallando el tiempo de tratamiento, patrón de resistencia del germen (sensible, MDR, XDR) según las definiciones de la OMS y secuela de tenerla (bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, etc.) consignada por un médico en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Si No
	Tuberculosis extrapulmonar tratada	Paciente con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar con confirmación bacteriológica y que haya recibido tratamiento completo o incompleto, detallando el tiempo de tratamiento, patrón de resistencia del germen (sensible, MDR, XDR) según las definiciones de la OMS y secuela de tenerla (bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, etc.) consignada por un médico en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Si No

Procedimientos y técnicas:

Se llenará una ficha de datos de los pacientes que acudan a los consultorios de medicina interna, cardiología o emergencia con diagnóstico previo de evento cardiovascular o evento cardiovascular actual (casos). Los datos serán obtenidos de la revisión de historia clínica, entrevista directa al paciente y de mediciones antropométricas realizadas con las balanzas y tallímetros disponibles en cada consultorio.

Se llenará la misma ficha de datos a los pacientes que acudan a los consultorios de medicina interna, cardiología o emergencia sin diagnóstico previo de evento cardiovascular ni evento cardiovascular actual (controles). Los datos serán obtenidos de la revisión de historia clínica, entrevista directa al paciente y de mediciones antropométricas realizadas con las balanzas y tallímetros disponibles en cada consultorio.

Aspectos éticos:

Antes de ejecutarse, el proyecto, deberá ser evaluado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Los participantes deberán firmar un consentimiento informado donde se detallará el objetivo del estudio y se expresará el compromiso de confidencialidad por parte de los investigadores. Se recolectarán los datos en la ficha de presentada en la sección anterior, para conservar la confidencialidad se identificará a los pacientes con siglas y número de historia. Los datos serán almacenados en una base de datos donde no se consignarán ni las iniciales ni el número de historia clínica. El presente trabajo será financiado por el autor.

Plan de análisis estadístico:

Los análisis estadísticos se realizarán utilizando el programa SPSS versión 22. Los resultados de las características demográficas se presentarán como porcentajes. La variable edad será presentada como mediana y rangos intercuartiles.

Para hallar el Odds Ratio entre las variables independientes y la variable dependiente se utilizará el estadístico chi cuadrado. Los OR serán expresados con intervalos de confianza del 95%. La principal variable independiente es la presencia de tuberculosis tratada. El modelo final se ajustará para otros factores de riesgo cardiovascular (edad, sexo, IMC, HTA, DM, ERC, sedentarismo, así como para tuberculosis pulmonar o extrapulmonar).

Bibliografía

- 1.- Beth A. Garvy MAH. Tuberculosis and cardiovascular disease: linking the epidemics. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*. 2015; 1:10.
- 2.- Dra. Julia Rios Vidal. Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción) [Internet]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>
- 3.- WHO. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 4.- World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
- 5.- Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J*. 1992;82:158–61
- 6.- Moazed TC, Campbell LA, Rosenfeld ME, Grayston JT, Kuo C-C. *Chlamydia pneumoniae* Infection Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *J Infect Dis*. 1999;180:238–41.
- 7.- Blessing E, Campbell LA, Rosenfeld ME, Chough N, Kuo C-C. *Chlamydia pneumoniae* infection accelerates hyperlipidemia induced atherosclerotic lesion development in C57BL/6 J mice. *Atherosclerosis*. 2001; 158:13–7.
- 8.- Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, y colaboradores. Infection with *Chlamydia pneumoniae* Accelerates the Development of Atherosclerosis and Treatment with Azithromycin Prevents It in a Rabbit Model. *Circulation*. 1998; 97:633–6.
- 9.- Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009;136(1):37–49.
- 10.- Jindal S, Dudani AK, Singh B, Harley CB, Gupta RS. Primary structure of a human mitochondrial protein homologous to the bacterial and plant chaperonins and to the 65-kilodalton mycobacterial antigen. *Mol Cell Biol*. 1989;9(5):2279–83.
- 11.- Xu Q, Dietrich H, Steiner HJ, Gown AM, Schoel B, Mikuz G, y colaboradores. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(7):789–99.
- 12.- Moises A. Huaman, Eduardo Ticona, Beth A. Garvy. The Relationship Between Latent Tuberculosis Infection and Acute Myocardial Infarction. *Clinical Infectious Diseases*. 15 March; 2018:66.
- 13.- Chung W-S, C-L. Lin, J-J. Yeh. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(1):79–83.
- 14.- Sheng-Huei Wang, Wu-Chien Chien, Chih-Hao Shen. Tuberculosis increases the risk of peripheral arterial disease: A nationwide population-based study. *Respirology*. noviembre de 2017;22(8):1670-6.

15.- Pilar Lavielle-Sotomayor, Victoria Pineda-Aquino, Omar Jáuregui-Jiménez, Martha Castillo-Trejo. Actividad física y sedentarismo: Determinantes sociodemográficos, familiares y su impacto en la salud del adolescente. Rev salud pública. 2014;16 (2):161-72.

Presupuesto y Cronograma:

Presupuesto	
Item	Costo
Impresión de fichas de recolección de datos	S/. 500 soles
Pasajes hacia el centro de recolección de datos	S/. 500 soles
Análisis estadístico	S/. 200 soles
Fuente de financiamiento	Autofinanciado

	May - 19	Jun - 19	Jul - 19	Ago - 19	Sept - 19	Oct - 19	Nov - 19	Dic - 19	Ene - 20	Feb - 20	Mar - 20	Abr - 20	May - 20	Jun - 20	Jul - 20
Presentación del trabajo a los revisores, levantamiento de observaciones e inscripción del proyecto en la UPCH.															
Presentación del proyecto al comité de ética de la UPCH y del HCH.															
Recolección de															

datos																	
Procesamiento de datos y análisis de resultados																	
Redacción del artículo final																	

Anexos

Anexo 1

Ficha de recolección de datos (Casos)

Fecha:

Nombre:

HCl:

Edad:

Sexo: M F

IMC:

Enfermedad cardiovascular: Carotídea Coronaria Vascular periférica

Fecha de diagnóstico:

Fecha de último evento:

Factores de riesgo cardiovascular:

HTA Tratamiento:

DM Tratamiento:

ERC Tratamiento:

Sedentarismo: ¿pasa más de dos horas viendo televisión o frente a una computadora? Si
No

Tuberculosis SI NO Fecha de diagnóstico:

Pulmonar Patrón de resistencia: sensible MDR XDR

Tratamiento: Completo Incompleto

Extrapulmonar órgano: Patrón de resistencia: sensible
MDR XDR

Tratamiento: Completo Incompleto

Anexo 2

Ficha de recolección de datos (Controles)

Fecha:

Nombre:

HCl:

Edad:

Sexo: M F

IMC:

Factores de riesgo cardiovascular:

HTA Tratamiento:

DM Tratamiento:

ERC Tratamiento:

Sedentarismo: ¿pasa más de dos horas viendo televisión o frente a una computadora? Si

No

Tuberculosis SI NO Fecha de diagnóstico:

Pulmonar Patrón de resistencia: sensible MDR XDR

Tratamiento: Completo Incompleto

Extrapulmonar órgano: Patrón de resistencia: sensible

MDR XDR

Tratamiento: Completo Incompleto