



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”



**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE
TUBERCULOSIS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. EDUARDO FELICIANO SOLORZANO

ASESOR DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM

Jefe del departamento de Medicina Interna

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dr. Eduardo Feliciano Solórzano

Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

No. De Registro R-2020-3501-015

INDICE

| | |
|------------------------|----|
| RESUMEN..... | 4 |
| INTRODUCCION..... | 6 |
| MATERIAL Y MÉTODO..... | 10 |
| RESULTADOS..... | 12 |
| DISCUSIÓN..... | 20 |
| CONCLUSIONES..... | 25 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 26 |
| ANEXOS..... | 28 |

RESUMEN

Título: Factores de riesgo asociados para el desarrollo de tuberculosis en una cohorte de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Objetivo: Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis en pacientes con LES

Material y método. Diseño: Casos y controles. **Criterios inclusión:** Edad ≥ 16 años, LES (ACR 1997/SLICC 2012), tuberculosis pulmonar o extrapulmonar. En expediente clínico se evaluaron factores de riesgo para tuberculosis, manifestaciones clínicas y demográficas. Controles: LES sin TB. Estadística: Pruebas de χ^2 cuadrada, prueba exacta de Fisher y análisis multivariado.

Resultados: Incluimos 18 casos de LES+TB+ y 36 controles de LES+TB-, edad media de LES + TB fue de 29.5 (± 9.4) años, género femenino (77.8%). La actividad de LES predominó la hematológica (61.1%), mucocutánea (55.6%) y renal (50.0%). El tipo de tuberculosis más frecuente fue pulmonar (50.0%), SNC (27.8%) y diseminado (11.1%). SLICC ≥ 3 incrementa el riesgo de tuberculosis en 3.57 veces (OR 3.57, IC 2.2-5.5, p 0.010), PCR > 10 mg/dL en 5.77 (OR 5.77, IC 1.6-19.9, p 0.004). Se encontró que dosis de metotrexate ≥ 10 mg incrementa en 10.75 veces el riesgo de tuberculosis (OR 10.75, IC 1.4-78.0, p 0.028), metilprednisolona > 3 gr. en 15.66 de tuberculosis al SNC (OR 15.66, IC 1.6-153.3, p 0.039).

Conclusiones: Los factores de riesgo en pacientes con LES para tuberculosis, PCR > 10 mg/dl, SLICC ≥ 3 puntos, metotrexate ≥ 10 mg. Metilprednisolona > 3 gr incrementó el riesgo de tuberculosis al SNC.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Tuberculosis

SUMMARY

Title: Associated risk factors for the development of tuberculosis in a cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus

Objective: To know the risk factors for the development of tuberculosis in patients with LES

Material and method. Design: Cases and controls. Inclusion criteria: Age ≥ 16 years, SLE (ACR 1997 / SLICC 2012), pulmonary or extrapulmonary tuberculosis. In clinical records, risk factors for tuberculosis, clinical and demographic manifestations were evaluated. Controls: SLE without TB. Statistics: X² square tests, Fisher's exact test and multivariate analysis.

Results: We included 18 cases of SLE + TB + and 36 controls of SLE + TB-, mean age of SLE + TB was 29.5 (\pm 9.4) years, female gender (77.8%). The activity of SLE predominated the hematological (61.1%), mucocutaneous (55.6%) and renal (50.0%). The most frequent type of tuberculosis was pulmonary (50.0%), CNS (27.8%) and disseminated (11.1%). SLICC ≥ 3 increases the risk of tuberculosis by 3.57 times (OR 3.57, CI 2.2-5.5, p 0.010), CRP > 10 mg / dL by 5.77 (OR 5.77, CI 1.6-19.9, p 0.004). It was found that doses of methotrexate ≥ 10 mg increase the risk of tuberculosis by 10.75 times (OR 10.75, CI 1.4-78.0, p 0.028), methylprednisolone > 3 gr. in 15.66 of tuberculosis to the CNS (OR 15.66, IC 1.6-153.3, p 0.039).

Conclusions: Risk factors in patients with SLE for tuberculosis, CRP > 10 mg / dl, SLICC ≥ 3 points, methotrexate ≥ 10 mg. Methylprednisolone > 3 gr increased the risk of tuberculosis to the CNS.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica, que comúnmente afecta a mujeres durante su edad reproductiva entre 15 y 44 años, la proporción entre mujeres y hombres es de hasta 13:1, mientras que solo es de 2:1 en niños y ancianos. En México, la prevalencia de LES es de 70 casos por cada 100.000 habitantes¹. La patogénesis de la enfermedad involucra múltiples componentes celulares del sistema inmunológico tanto innato como adaptativo, presencia de autoanticuerpos e inmunocomplejos, desregulación de citoquinas incluidos los interferones de tipo I, y la interrupción de la eliminación de los ácidos nucleicos después de la muerte celular². Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son trastornos que generan una alteración en la inmunidad tanto humoral como celular. En pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) las principales causas de morbimortalidad son los trastornos cardiovasculares e infecciones, predominando estas últimas en varias series. Aunque la mayoría de las infecciones son causadas por bacterias Gram positivas o Gram negativas, hay un aumento de la incidencia de Mycobacterium tuberculosis (MTB)³, la interacción entre estas dos entidades de infección y autoinmunidad aumenta la probabilidad de TB en paciente con LES⁴. La tuberculosis (TB), causada por el complejo Mycobacterium tuberculosis (MTBC), es una enfermedad infecciosa con más de 10.4 millones de casos y 1.7 millones de muertes en todo el mundo en 2016⁵. Se estima que 1.7 mil millones de personas en el mundo están infectada con MTBC, solo algunas de estas personas desarrollaran tuberculosis activa⁶. Dependiendo de la respuesta inmune del huésped, tras la exposición a M. Tuberculosis, los individuos pueden eliminar la bacteria, progresar a Tb activa o desarrollar una infección persistente en ausencia de manifestación clínica, conocida como TB latente. La respuesta inmune adquirida provocada mediada por las células T juega un papel muy importante en el control de la infección por M. tuberculosis⁷. El papel de la inmunidad humoral se ha considerado controvertido, sin embargo, hay cada vez más pruebas que respaldan el papel de los anticuerpos y las células B en el establecimiento de una respuesta inmunitaria eficaz contra la infección por M. tuberculosis⁸. El diagnóstico es mediante la detección de bacilos mediante el frotis de esputo en el examen microscópico, sensibilidad

de 45-80% y valor predictivo positivo de 50 al 80%. El cultivo de Micobacterias es la herramienta más sensible para la detección de TB, con una S: 80 y E: 98% en el cultivo de esputo⁹. Las herramientas de diagnóstico molecular se utilizan cada vez más para diagnosticar la tuberculosis¹⁰. El diagnóstico de las formas de TB extrapulmonar es similar a las formas pulmonares, sin embargo, la especificidad y la sensibilidad de las pruebas anteriormente descritas son diferentes¹¹. La prevalencia de TB en LES varía entre series y regiones que van del 5% al 30%, incluso en países con baja incidencia de TB, su prevalencia es sustancialmente mayor en pacientes con LES que en la población general, en EUA se reporta de 7% de TB activa y 18% de TB latente, en un estudio de casos y controles se reportó una incidencia de TB de siete veces mayor en pacientes con LES con respecto a los controles¹². La coexistencia de estas enfermedades es frecuente y desafiantes, debido a que los síntomas de TB y LES se superponen, y los episodios de TB pueden confundirse con un brote de LES, a la inversa la infección por TB puede inducir o exacerbar el LES como resultado de la supresión de los linfocitos T con producción de autoanticuerpos. Estudios previos han reportado factores de riesgo para TB en el establecimiento de LES¹³, dentro de las alteraciones inmunitarias se han descrito déficit del complemento, asplenia funcional, alteraciones del sistema fagocítico, así como déficit en la actividad de los linfocitos T citotóxicos y alteración en la función de las células T supresoras como parte del proceso de la enfermedad. Se han asociado alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo de infecciones como las deficiencias heredadas de proteínas del complemento (C1q, C2, C4, C5 y C8), el déficit de lecitina fijadora de manosa (MBL) por polimorfismos y el alelo R131 del receptor FcγRIIIa¹⁴. Torres González y cols. demostraron que los pacientes con LES + TB tenían mayores probabilidades de ser hombres y una actividad orgánica a nivel renal e inmunológica, así como también tuvieron más reingresos hospitalarios en los 2 años previos, durante el episodio de TB, los pacientes presentaron anemia, linfopenia e hipocomplementemia¹. El uso de agentes inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo, producen disminución de los linfocitos T y B, el uso de corticoides ampliamente extendido bloquea la proliferación de células T citotóxicas, 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*, virus de la familia Herpes y *Pneumocystis jirovecii*, así como otros patógenos³. La prevalencia de Tuberculosis (TBC) en pacientes con EAS bajo tratamiento inmunosupresor es variable. En México Torres González y Cols. encontraron que los pacientes con LES + TB tuvieron una dosis acumulada mayor a un año de prednisona (>3 gr.) y con más frecuencia recibieron tratamiento con pulsos de ciclofosfamida, por el contrario, los pacientes con LES sin TB fueron tratados con más frecuencia con metotrexate y medicamentos antipalúdicos¹. La dosis de glucocorticoides a partir de la cual se incrementa el riesgo de infección aún no ha sido definida, no obstante, algunos estudios han encontrado que los bolos de Metilprednisolona confieren mayor riesgo en comparación con dosis vía oral¹⁶. La presentación clínica en este grupo de pacientes, las formas extrapulmonares son más frecuentes, siendo difícil de diferenciar entre infección y actividad de la enfermedad de base, esto lo describe en su estudio Yu-Chao L, et al en Taiwán en el 2012 el cual demostró que la TB fue el mayor factor de riesgo potencial para precipitar el LES²⁴, sin embargo, Ghosh K, et al sugiere un papel de la tuberculosis previa en la precipitación de LES en pacientes genéticamente predispuestos. En países endémicos como España se han descrito dos estudios de pacientes con LES con infección activa por Tuberculosis refieren un incidencia de 187 casos/100000 y 153 casos/100000, mientras en un estudio de Filipinas que incluyó a 390 paciente con LES encontraron una incidencia de 13.8% de TBC activa, 74% de ellos presentaban únicamente compromiso pulmonar, destacando que los pacientes con infecciones diseminada eran los que tenían mayor índice de actividad y agresividad de LES, sin relación con la dosis de corticoides recibida al momento del diagnóstico. En otros estudios retrospectivos de 283 paciente con LES se halló que la afectación tuberculosa más frecuente era pulmonar con mayores dosis de corticoides¹⁷. Los datos clínicos observado en las formas extrapulmonares de LES + TB, fueron erupción malar, pleuritis o pericarditis, síndrome anti fosfolípidos y presencia de linfopenia, se ha documentado hasta una mortalidad del 30% de estos pacientes fallecen durante la hospitalización, así como los reingresos hospitalarios a 2 años previos fueron mayores, y se observó la presencia de linfopenia y trombocitopenia y menos frecuentemente úlceras orales, por

orden de frecuencia de han descrito afección al sistema nervioso central, pericardio, gastrointestinal y genitourinario¹. Por lo tanto, el rol de *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) en paciente con Lupus tiene especial importancia en regiones endémica, describiéndose una frecuencia de 5% llegando incluso hasta 30% en regiones prevalentes¹⁷.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte en los servicios de Reumatología y Medicina Interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social. Durante un periodo de 10 años que comprende del año 2008 al 2018. La población de estudio fueron pacientes hospitalizados con diagnóstico establecido de Lupus Eritematoso Sistémico (ACR 1997/SLICC 2012) con infección activa por Tuberculosis confirmado por métodos microbiológicos o molecular como casos, y pacientes con LES sin infección por TB como controles. **Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico de LES, edad mayor de 16 años, del género masculino y femenino, diagnóstico confirmatorio de TB activa pulmonar o extrapulmonar de acuerdo a criterios microbiológicos o moleculares, con expediente clínico con los requerimientos básicos para la investigación (Nombre y número de afiliación, nota de valoración por Medicina Interna o Reumatología que incluya las variables estudiadas), se excluyeron aquellos pacientes sin expediente clínico físico o digital en la unidad o con insuficientes datos de las variables a estudiar. **Criterios de no inclusión:** pacientes con diagnóstico de infección por VIH en cualquiera de sus estadios, enfermedades crónicas (Diabetes tipo 2, insuficiencia hepática crónica, alcoholismo y enfermedad renal crónica) y antecedentes de inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. Se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de LES e infección por TB activa, acudiendo al archivo clínico para revisión del mismo, recopilando la información en una hoja de captura de datos diseñada ex profeso (ANEXO 3) a fin de registrar las variables demográficas y clínicas estudiadas.

Se midieron las siguientes variables al momento de su ingreso a hospitalización de la enfermedad autoinmune en estudio: Edad, género, edad al diagnóstico de LES, tiempo de evolución, actividad orgánica, índice de actividad (Sledai), índice de cronicidad (SLICC), dosis acumulada de prednisona a un año, bolos de metilprednisolona, dosis de inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclosporina, metotrexate, rituximab), parámetros bioquímicos de los pacientes con LES al momento del diagnóstico de Tuberculosis como linfopenia, anemia, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), hipocomplementemia adquirida (C3, C4), hipogammaglobulinemia, cuantificación

de Anti DNA, así como su asociación con el síndrome anti fosfolípidos secundario, y variables como índice tabáquico, índice de masa corporal. Tipo de Tuberculosis siendo pulmonar o extrapulmonar. Se utilizó una razón de momio u OR (odds ratio) de 6 establecido por Balbi-Guimaraes M, et al¹² con una exposición de controles del 30%, nivel de confianza del 95%, precisión del 5% y una potencia estadística del 90%, con un control por cada caso obteniéndose una muestra de 64 elementos de estudio, sin embargo, después de una revisión exhaustiva y eliminación de pacientes que no cumplen los criterios de inclusión, se encontraron 18 pacientes con LES y TB, por lo que se incrementó la potencia estadística aumentando 2 controles por cada caso con un total de 36 pacientes controles.

Los datos registrados se analizaron con el software estadístico SPSS versión 25.0. Se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher, y análisis multivariado por regresión logística

RESULTADOS

Se identificaron 18 pacientes clasificados con diagnóstico de LES y que contaron con infección activa por TB, atendidos en el servicio de Medicina Interna y Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo de 2008 a 2018. Se incluyeron de igual forma 36 pacientes control que contaron con clasificación para LES, pero sin infección activa por TB. Los pacientes incluidos en el estudio contaron con rango de edad de 17 a 64 años. Las variables estudiadas se agruparon en independientes, demográficas y clínicas. El 5.6% de los pacientes pertenecían al servicio de Medicina Interna y 94.4% al servicio de Reumatología. De acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables numéricas: edad de diagnóstico de LES, IMC, Hb, Hto, VCM, HCM, VSG, C3, C4 y SLEDAI, contaron con distribución normal ($p > 0.05$).

Con respecto a los pacientes con TB incluidos en el estudio, la media de edad al diagnóstico de LES fue de 29.5 (± 9.4) años, en tanto que la mediana de edad actual es de 34.5 (RIC 25.7-45.7) años. Predominó el género femenino (77.8%). La mediana del tiempo de evolución fue de 2.0 (RIC 1.0-7.5) años (Tabla 1).

TABLA 1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

| VARIABLES | CON TB (n= 18) Medias, medianas, frecuencias (DE, RIC, %) | SIN TB (n= 36) Medias, medianas, frecuencias (DE, RIC, %) | p |
|-----------------------------------|---|---|----------|
| Edad (años) | 34.50 (25.7-45.7) | 26.00 (21.0-37.0) | 0.096* |
| Género | | | |
| Masculino | 4 (22.2) | 5 (13.9) | 0.461** |
| Femenino | 14 (77.8) | 31 (86.1) | |
| Edad al diagnóstico de LES (años) | 29.50 (± 9.4) | 23.81 (± 10.9) | 0.056*** |
| Tiempo de evolución (años) | 2.00 (1.0-7.5) | 5.50 (1.0-9.0) | 0.347* |
| IMC | 23.59 (± 3.9) | 23.00 (± 2.0) | 0.476*** |
| Tabaquismo | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0.333** |

* Prueba de U Mann-Whitney

** Prueba exacta de Fisher

*** Prueba de t-student para muestras independientes

En la tabla 2 se encuentran las características bioquímicas presentados por los pacientes. En pacientes con TB, la mediana de linfocitos fue 763.50 (RIC 505.5-1051.5) cel/mm³, de C4 16.50 (RIC 8.0-23.5) mg/dL, mientras que la media de C3 fue 91.61 (\pm 36.2) mg/dL. Únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con TB y sin TB que presentaron PCR > 10 mg/dL, siendo mayor la mediana en aquellos con LES y TB (57.00, RIC 7.1-135.2 vs. 5.04, RIC 3.4-11.9; p 0.001).

TABLA 2. VARIABLES BIOQUÍMICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

| VARIABLES | CON TB (n= 18) Medias o medianas (DE, RIC) | SIN TB (n= 36) Medias o medianas (DE, RIC) | p |
|-----------------------------------|---|---|----------------|
| Hb (gr/dL) | 11.65 (\pm 3.0) | 11.38 (\pm 2.4) | 0.743* |
| Hematocrito (%) | 36.08 (\pm 8.8) | 36.26 (\pm 10.8) | 0.950* |
| VCM (fL) | 91.10 (88.0-94.2) | 89.20 (85.4-94.3) | 0.539** |
| HCM (pg) | 31.85 (\pm 2.5) | 32.05 (\pm 2.0) | 0.767* |
| Leucocitos (cel/mm ³) | 5800.00 (3950.0-9400.0) | 5450.00 (4500.0-7050.0) | 0.720** |
| Linfocitos (cel/mm ³) | 763.50 (505.5-1051.5) | 901.00 (697.5-1635.0) | 0.088** |
| Anti-DNAbs | 243.75 (86.4-833.4) | 147.00 (70.1-529.5) | 0.263** |
| VSG (mm/seg) | 27.38 (\pm 13.3) | 24.69 (\pm 14.3) | 0.500* |
| PCR (mg/dL) | 57.00 (7.1-135.2) | 5.04 (3.4-11.9) | 0.001** |
| C3 (mg/dL) | 91.61 (\pm 36.2) | 77.94 (\pm 30.9) | 0.181* |
| C4 (mg/dL) | 16.50 (8.0-23.5) | 14.00 (7.2-20.7) | 0.362** |
| IgG (mg/dL) | 1200.00 (898.2-1460.0) | 1030.00 (905.0-1292.5) | 0.215** |
| IgM (mg/dL) | 143.50 (120.5-185.2) | 135.00 (65.7-203.5) | 0.509** |
| IgA (mg/dL) | 239.00 (185.5-352.5) | 245.00 (160.5-340.0) | 0.890** |

* Prueba de t-student para muestras independientes

** Prueba de U Mann-Whitney

En cuanto a las manifestaciones de LES en pacientes con TB, predominó la hematológica (61.1%), seguida de mucocutánea (55.6%) y renal (50.0%). En los pacientes sin TB, predominó la actividad de LES mucocutánea (91.7%), seguida de renal (77.8%) y articular (66.7%). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con respecto a la actividad de LES mucocutánea y renal, así como del puntaje SLICC (Tabla 3).

TABLA 3. VARIABLES CLÍNICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

| VARIABLES | CON TB (n= 18) Medias, medianas o frecuencias (DE, RIC o %) | SIN TB (n= 36) Medias, medianas o frecuencias (DE, RIC o %) | p |
|-----------------------------------|--|--|------------------|
| Actividad de LES | | | |
| Neurológica | 3 (16.7) | 8 (22.2) | 0.733* |
| Hematológica | 11 (61.1) | 20 (55.6) | 0.776* |
| Mucocutánea | 10 (55.6) | 33 (91.7) | 0.004* |
| Articular | 8 (44.4) | 24 (66.7) | 0.117** |
| Renal | 9 (50.0) | 28 (77.8) | 0.038** |
| SLEDAI (puntaje) | 9.33 (± 6.6) | 6.56 (± 5.0) | 0.132*** |
| SLICC (puntaje) | 1 (0-2) | 0 (0-1) | 0.046**** |
| LES + SAAF | 2 (11.1) | 3 (8.3) | 1.000* |
| Tratamiento | | | |
| Metilprednisolona (gr acumulados) | 0 (0.0-3.0) | 0 (0.0-3.0) | 0.323**** |
| Prednisona (mg/día) | 27.50 (7.5-50.0) | 25.00 (10.0-50.0) | 0.941**** |
| Ciclofosfamida (gr acumulados) | 0 (0-1.7) | 0 (0.0-1.5) | 0.730**** |
| Micofenolato de mofetilo (gr/día) | 0 (0-2.0) | 0 (0.0-1.0) | 0.195**** |
| Metotrexate ≥ 10mg/ semana | 3 (16.7) | 2 (5.6) | 0.319* |
| Azatioprina ≥ 50 mg/ día | 3 (16.7) | 10 (27.8) | 0.560* |
| Rituximab ≥ 1 gr acumulado | 3 (16.7) | 2 (5.6) | 0.319* |
| Cloroquina ≥ 150mg/día | 15 (83.3) | 31 (86.1) | 1.000* |

* Prueba exacta de Fisher

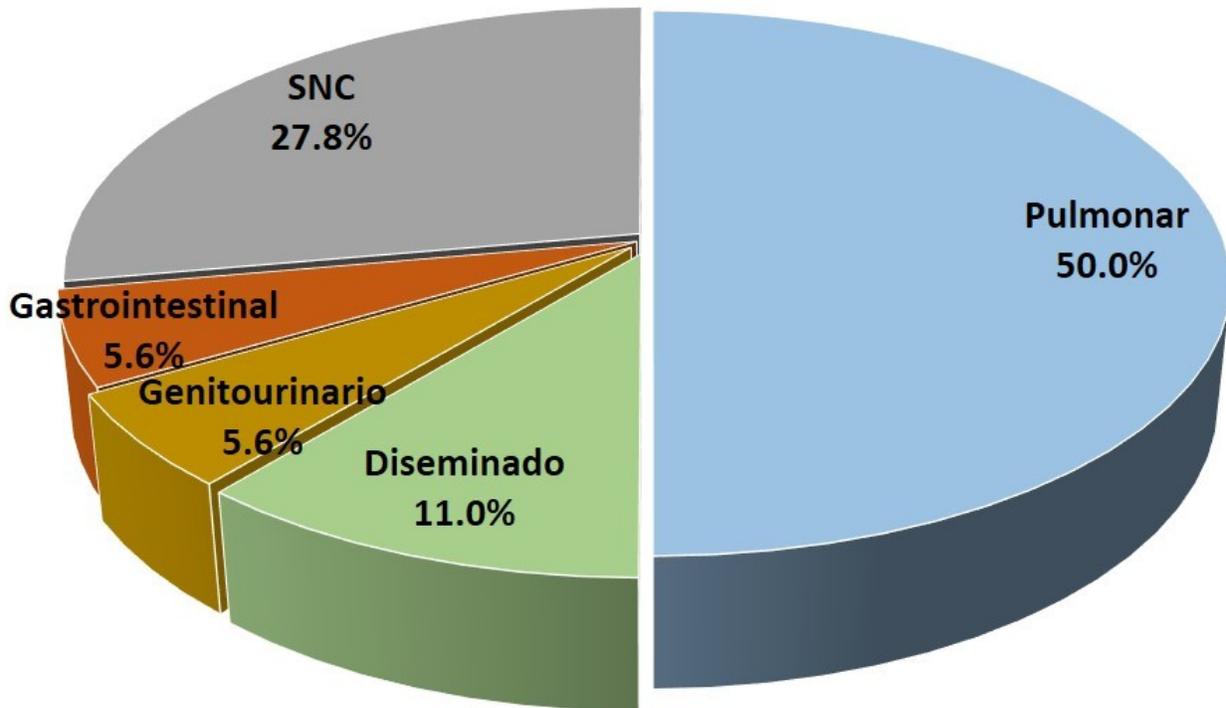
** Prueba de chi-cuadrada

*** Prueba de t-student para muestras independientes

**** Prueba de U Mann-Whitney

En aquellos pacientes con TB, el tipo de presentación más frecuente fue pulmonar (50.0%), seguido de SNC (27.8%) y diseminado (11.1%) (Figura 1).

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE TIPOS DE PRESENTACIÓN DE TB EN PACIENTES CON LES.



En la tabla 4 se documentan únicamente aquellas variables que se asociaron estadísticamente y significativamente con la presencia de TB en pacientes con LES. Se encontró que la desnutrición incrementa 10.00 veces el riesgo de contar con TB (OR 10.00, IC 1.1-97.5, p 0.038), PCR > 10 mg/dL lo incrementa 5.77 veces (OR 5.77, IC 1.6-19.9, p 0.004) y SLICC ≥ 3 lo hace en 3.57 veces (OR 3.57, IC 2.2-5.5, p 0.010).

Por otro lado, las variables que resultaron ser factores protectores para TB fueron la presencia de LES mucocutánea (OR 0.11, IC 0.0-0.5, p 0.004) y LES renal (OR 0.28, IC 0.0-0.9, p 0.038). El resto de variables analizadas no se asoció con presencia de TB. En un análisis posterior multivariado, se encontró que PCR > 10mg/dL es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TB (Exp (B) 7.92, IC 1.45-43.16, p 0.017), mientras que contar con LES mucocutánea es un factor protector independiente para presentar TB (Exp (B) 0.10, IC 0.01-0.79, p 0.029) (Tabla 5).

TABLA 4. VARIABLES ASOCIADAS A TB EN PACIENTES CON LES (n = 54).

| VARIABLES | Con TB (18) | Sin TB (36) | OR (IC) | p* |
|-------------------------|-------------|-------------|------------------|---------|
| Desnutrición | | | | |
| Presente | 4 | 1 | 10.00 (1.1-97.5) | 0.038** |
| Ausente | 14 | 35 | | |
| PCR > 10mg/dL | | | | |
| Presente | 12 | 9 | 5.77 (1.6-19.9) | 0.004 |
| Ausente | 6 | 26 | | |
| LES mucocutáneo | | | | |
| Presente | 10 | 33 | 0.11 (0.0-0.5) | 0.004** |
| Ausente | 8 | 3 | | |
| LES renal | | | | |
| Presente | 9 | 28 | 0.28 (0.0-0.9) | 0.038 |
| Ausente | 9 | 8 | | |
| SLICC ≥ 3 | | | | |
| Presente | 4 | 0 | 3.57 (2.2-5.5) | 0.010** |
| Ausente | 14 | 36 | | |

* Prueba de chi-cuadrada

** Prueba exacta de Fisher

TABLA 5. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LAS VARIABLES DE ESTUDIO ASOCIADAS A TB EN PACIENTES CON LES (n = 54).

| VARIABLE | ANÁLISIS UNIVARIADO | ANÁLISIS MULTIVARIADO | | |
|-----------------|---------------------|-----------------------|------------|-------|
| | p | Exp (B) | IC 95% | p |
| Desnutrición | 0.038 | 6.70 | 0.46-96.67 | 0.162 |
| PCR > 10mg/dL | 0.004 | 7.92 | 1.45-43.16 | 0.017 |
| LES mucocutáneo | 0.004 | 0.10 | 0.01-0.79 | 0.029 |
| LES renal | 0.038 | 0.36 | 0.06-2.07 | 0.253 |
| SLICC ≥ 3 | 0.010 | 5.97 | 0.00-10.4 | 0.999 |

En la tabla 6 se documentan únicamente aquellas variables que se asociaron estadísticamente y significativamente con la presencia de TB pulmonar en pacientes con LES ($p < 0.05$) o que tuvieron tendencia hacia la asociación ($p < 0.10$). Un puntaje SLICC ≥ 3 incrementa significativamente el riesgo de TB pulmonar 22 veces (OR 22.00, IC 1.9-247.0, p 0.012) y el consumo de Metotrexate ≥ 10 mg/semana también lo incrementa significativamente en 10.75 veces (OR 10.75, IC 1.4-78.0, p 0.028). En el análisis multivariado, el consumo de Metotrexate ≥ 10 mg/semana resultó ser un factor de riesgo independiente para presentar TB pulmonar (Exp (B) 31.00, IC 2.40-398.87, p 0.008) (Tabla 7).

TABLA 6. VARIABLES ASOCIADAS A TB PULMONAR EN PACIENTES CON LES (n = 54)

| VARIABLES | Con TB Pulmonar (18) | Sin TB Pulmonar (36) | OR (IC) | p* |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------|
| Linfopenia | | | | |
| Presente | 9 | 32 | 1.78 (0.6-1.9) | 0.094 |
| Ausente | 0 | 13 | | |
| SLICC ≥ 3 | | | | |
| Presente | 3 | 1 | 22.00 (1.9-247.0) | 0.012 |
| Ausente | 6 | 44 | | |
| Metotrexate ≥ 10mg/semana | | | | |
| Presente | 3 | 2 | 10.75 (1.4-78.0) | 0.028 |
| Ausente | 6 | 43 | | |

* Prueba exacta de Fisher

TABLA 7. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LAS VARIABLES DE ESTUDIO ASOCIADAS A TB PULMONAR EN PACIENTES CON LES (n = 54)

| VARIABLE | ANÁLISIS UNIVARIADO | ANÁLISIS MULTIVARIADO | | |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|--------------|
| | p | Exp (B) | IC 95% | p |
| Linfopenia | 0.094 | 1.55 | 0.00-10.11 | 0.998 |
| SLICC ≥ 3 | 0.012 | 2.08 | 0.00-31.01 | 0.998 |
| Metotrexate ≥ 10mg/semana | 0.028 | 31.00 | 2.40-398.87 | 0.008 |

La tabla 8 presenta las variables que se asociaron estadística y significativamente con la presencia de TB extrapulmonar en pacientes con LES y en la tabla 9 se encuentran los resultados del análisis multivariado. Como factor de riesgo asociado, se encontró que los pacientes con PCR > 10mg/dL incrementaron el riesgo de contar con TB extrapulmonar (OR 7.50, IC 1.3-40.8, p 0.021), posteriormente, se encontró que ésta variable fue un factor de riesgo independiente para TB extrapulmonar, incrementando su riesgo en 9 veces (Exp (B) 9.01, IC 1.1-71.2, p 0.037). Como factores protectores para presentar TB extrapulmonar, la presencia de LES mucocutánea y articular se asociaron con un decremento para el riesgo de TB extrapulmonar (OR 0.12, IC 0.0-0.5, p 0.012 y OR 0.14, IC 0.0-0.7, p 0.023, respectivamente); éstas variables resultaron ser factores protectores independientes para TB extrapulmonar (Exp (B) 0.09, IC 0.01-0.7, p 0.022 y Exp (B) 0.08, IC 0.0-0.7, p 0.023).

TABLA 8. VARIABLES ASOCIADAS A TB EXTRAPULMONAR EN PACIENTES CON LES (n = 54)

| VARIABLES | Con TB Extrapulmonar (18) | Sin TB Extrapulmonar (36) | OR (IC) | p* |
|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|-------|
| PCR > 10mg/dL | | | | |
| Presente | 7 | 14 | 7.50 (1.3-40.8) | 0.021 |
| Ausente | 2 | 30 | | |
| LES mucocutáneo | | | | |
| Presente | 4 | 39 | 0.12 (0.0-0.5) | 0.012 |
| Ausente | 5 | 6 | | |
| LES articular | | | | |
| Presente | 2 | 30 | 0.14 (0.0-0.7) | 0.023 |
| Ausente | 7 | 15 | | |

* Prueba exacta de Fisher

TABLA 9. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LAS VARIABLES DE ESTUDIO ASOCIADAS A TB EXTRAPULMONAR EN PACIENTES CON LES (n = 54)

| VARIABLE | ANÁLISIS UNIVARIADO | ANÁLISIS MULTIVARIADO | | |
|-----------------|------------------------|-----------------------|----------|-------|
| | p | Exp (B) | IC 95% | p |
| PCR > 10mg/dL | 0.021 | 9.01 | 1.1-71.2 | 0.037 |
| LES mucocutáneo | 0.012 | 0.09 | 0.01-0.7 | 0.022 |
| LES articular | 0.023 | 0.08 | 0.0-0.7 | 0.023 |

En la tabla 10 se documentan únicamente aquellas variables que se asociaron estadísticamente y significativamente con la presencia de TB al SNC en pacientes con LES ($p < 0.05$) o que tuvieron tendencia hacia la asociación ($p < 0.10$). Únicamente un tratamiento con Metilprednisolona > 3gr se asoció con un incremento significativo del riesgo para presentar TB al SNC (OR 15.66, IC 1.6-153.3, p 0.039). Finalmente, en la regresión logística, se encontró que Metilprednisolona > 3gr es un factor de riesgo independiente que incrementar el riesgo de TB al SNC en 30 veces (Exp (B) 30.77, IC 1.9-438.1, p 0.015) (Tabla 11).

TABLA 10. VARIABLES ASOCIADAS A TB EN SNC EN PACIENTES CON LES (n = 54)

| VARIABLES | Con TB SNC (18) | Sin TB SNC (36) | OR (IC) | p* |
|------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------|
| Tabaquismo | | | | |
| Presente | 1 | 0 | 13.25 (0.5-33.99) | 0.093 |

| | | | | |
|------------------------------------|----------|-----------|--------------------------|--------------|
| Ausente | 4 | 49 | | |
| PCR > 10mg/dL | | | | |
| Presente | 4 | 17 | 7.29 (0.7-70.5) | 0.074 |
| Ausente | 1 | 31 | | |
| LES mucocutánea | | | | |
| Presente | 2 | 41 | 0.13 (0.0-0,9) | 0.052 |
| Ausente | 3 | 8 | | |
| Metilprednisolona > 3 gr | | | | |
| Presente | 2 | 2 | 15.66 (1.6-153.3) | 0.039 |
| Ausente | 3 | 47 | | |

* Prueba exacta de Fisher

TABLA 11. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LAS VARIABLES DE ESTUDIO ASOCIADAS A TB EN SNC EN PACIENTES CON LES (n = 54).

| VARIABLE | ANÁLISIS UNIVARIADO | | ANÁLISIS MULTIVARIADO | |
|------------------------------------|---------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | p | Exp (B) | IC 95% | p |
| Tabaquismo | 0.093 | 1.07 | 0.0-7.2 | 1.000 |
| PCR > 10mg/dL | 0.074 | 2.10 | 0.01-5.3 | 0.890 |
| LES mucocutánea | 0.052 | 0.139 | 0.0-1.8 | 0.136 |
| Metilprednisolona > 3 gr | 0.039 | 30.77 | 1.9-438.1 | 0.015 |

DISCUSIÓN

A nivel internacional existen estudios que han informado sobre la asociación de LES y TB, en Europa, India y los Estados Unidos, estos pacientes han sido caracterizados identificando factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de infección activa por TB ya sea una primoinfección o reinfección, el motivo de investigación para determinar causalidad es el tratamiento de TB latente, disminuyendo la incidencia de una infección activa³. En México existen pocos estudios que evalúen la asociación de LES con TB, Torres González y Cols. en el año 2018 describen una cohorte de paciente con LES y TB, en donde los hombres con LES tenían mayor probabilidad de tener TB¹, en el presente estudio el 22% de casos positivos fueron hombres, dada la alta prevalencia de LES en mujeres de hasta 13:1 con respecto a los hombres, si hay un incremento de mayor probabilidad de ser casos positivos al ser hombre con una proporción en este estudio de 1:6. Con respecto a la edad de diagnóstico de LES y el tiempo de evolución no hubo una significancia estadística de asociación.

En este estudio se encontró que la presentación de tuberculosis (TB) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico fue del 50% a nivel pulmonar y 50% extrapulmonar, de las formas extrapulmonares la afección al Sistema Nervioso fue la más común (27.8%). En México en 1999 Hernández Cruz B y cols. en un centro de 3er nivel (INCMNSZ) describieron las características clínicas de enfermedades reumáticas y tuberculosis, 13 paciente con LES más TB, de los cuales 6 de ellos cursaron con tuberculosis miliar siendo el 46%¹⁹. En un estudio extenso en 3000 pacientes con LES durante un período de revisión de 20 años, Hou CL y Cols reportaron TB en 19 pacientes con LES, con 21 episodios de los cuales diez de los 21 episodios (47,6%) fueron TB pulmonar, mientras que los otros 11 episodios (52,4%) fueron TB extrapulmonar²⁰, en Estados Unidos de Norteamérica Chu Ad, et al describe una serie de casos en donde 6 pacientes que desarrollaron TB activa después del inicio del LES, 2 tenían pulmonar, 1 tenía extrapulmonar y 3 tenían TB diseminada²⁶, en nuestros resultados no es posible definir cuál fue la forma más frecuente ya que fueron del 50% ambas, sin embargo hay que resaltar que de las formas extrapulmonares el compromiso al Sistema Nervioso fue la más frecuente, lo cual contrasta con la incidencia de TB al SNC en paciente sin LES, Cheng CF y Cols. en el 2019 describió que los pacientes con compromiso del SNC,

tuvieron tasas más altas de mortalidad²⁷. Los pacientes con LES son más susceptibles al riesgo de diseminación⁴ y esto es congruente con nuestros hallazgos donde se reporta una incidencia del 11% de TB diseminada. Las formas extrapulmonares están asociadas con una mayor mortalidad por tuberculosis²⁸.

Dentro de las variables clínicas asociadas con el desarrollo de tuberculosis se encontró que la desnutrición expresada en el IMC < 19 incrementa el riesgo en hasta 10 veces. Se describe que la respuesta inmune adquirida de células T juega un papel importante, sin embargo, la inmunidad humoral no tiene un papel bien establecido⁷, esto es congruente en los resultados hallados ya que los pacientes que presentaron LES más TB no presentaron alteraciones significativas en la cuantificación de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA). En un estudio realizado por Grajales C. y cols han reportado déficit del complemento en paciente con LES y TB como factor de riesgo¹⁴; sin embargo, en este estudio no hubo una diferencia significativa de las cifras de complemento (C3-C4) con respecto a los controles, cabe resaltar que esto puede deberse a un sesgo debido a que los estudios previos han comparado a los casos con controles en los cuales no cursan con una actividad de la enfermedad de moderada a severa en donde se compromete las cifras del complemento. Durante el diagnóstico de TB se ha documentado que los pacientes presentan anemia y linfopenia¹, en un estudio donde se reportó una serie de casos en la India en un hospital de 3er nivel, se describió que al momento del diagnóstico los 5 pacientes registrados cursaron con anemia de leve a moderada⁴, en nuestra variables bioquímicas no hubo una significancia estadística de los casos respecto a los controles en los niveles de hemoglobina, sin embargo cabe describir que la media de hemoglobina estuvo en cifras de anemia grado I de la OMS, en ambos grupos, tampoco se demostró mayor grado de linfopenia en los casos, ambos grupos presentaron recuento de linfocitos menor de 1000, por lo tanto no establecemos una asociación del número de linfocitos con el incremento del riesgo de TB, ya que per se él LES cursa con linfopenia. La cuantificación de PCR en un análisis descriptivo de 13 pacientes con TB de una serie de 789 pacientes con LES realizado en España en el año 2010, la determinación de la PCR en el momento del diagnóstico de TB en 9 pacientes, estaba aumentada en 8 pacientes (88,8%), con un punto de corte de PCR mayor de 5 mg/dl¹⁸, en nuestro estudio se estableció un punto de corte de PCR mayor a 10 mg/dl la cual resultó

incrementar el riesgo de tener TB en 5.77 veces, así como se demostró en el análisis multivariado ser un factor de riesgo independiente para TB y como factor de riesgo asociado incrementó el riesgo de presentación de TB extrapulmonar en hasta 9 veces.

El índice de actividad del LES expresado en el SLEDAI 2k se ha asociado que los pacientes con mayor índice de actividad han constituido un factor de riesgo para la presentación de LES + TB, arriba de un puntaje mayor de 8¹⁷, esto contrasta con nuestro estudio ya que no hubo una diferencia significativa en el puntaje de actividad entre los casos y los controles, con una p: 0.132 no significativa. El índice de cronicidad (SLICC) \geq 3 incrementa el riesgo en 3.57 veces para tuberculosis activa, mediante la prueba exacta de Fisher el puntaje SLICC \geq 3 incrementa significativamente el riesgo de TB pulmonar 22 veces.

El tratamiento corticoide de pacientes con LES ha sido ampliamente estudiado debido a su acción al bloquear la proliferación de células T citotóxicas³, no se ha establecido una dosis de corticoides en la cual se incrementa el riesgo de presentar TB activa, sin embargo, si se ha descrito que los pulsos de Metilprednisolona condicionan mayor riesgo que la prednisona de mantenimiento vía oral¹⁶, incluso la dosis acumulada de prednisona mayor de 15 mg/día durante al año previo al diagnóstico de TB asociada con artritis y nefritis se ha considerado el principal riesgo²², en nuestro estudio mediante la prueba exacta de Fisher se demostró que los bolos de Metilprednisolona >3 gr tuvo un incremento del riesgo para presentar TB al SNC (OR 15.66), finalmente en la regresión logística se demostró que constituye un factor de riesgo independiente de hasta 30 veces de TB al SNC. En el estudio hecho por Torres González y Cols se documentó que el uso de metotrexate y la actividad orgánica del LES a nivel mucocutáneo y articular no se asociaron con el desarrollo de infección activa por TB¹ sin embargo en nuestros hallazgos el uso de metotrexate \geq 10mg/semana incremento en hasta el 10.75 veces el riesgo de TB pulmonar, en el análisis multivariado resultó ser un factor independiente de TB pulmonar, esto puede explicarse debido a que los pacientes controles, fueron pacientes captados en hospitalización y aunque la mayoría habían debutado inicialmente con actividad orgánica a nivel mucocutáneo o articular en donde el uso de metotrexate es el tratamiento inicial, no lo es así cuando ya existe otra afección orgánica de LES como a

nivel renal o hematológico, por lo tanto no existían controles con tratamiento a base de metotrexate, por lo cual este resultado deberá tomarse con reserva y constituye un sesgo del presente estudio. Referente al papel de los inmunosupresores como inductores del desarrollo de infecciones, se ha descrito en una serie de 100 pacientes en España que habían recibido ciclofosfamida y dosis altas de corticoides, presentar una mayor incidencia de LES + TB¹⁸, en nuestro caso no se observó una asociación significativa de la dosis acumulada de ciclofosfamida como factor de riesgo, ya que la mayoría de los casos presentado no contaban con la administración del fármaco, incluso alguno de los pacientes de LES + TB tenían menos de 1 año de evolución y la dosis acumulada de ciclofosfamida no fue alta. El resto de los inmunosupresores evaluados, no se registró una asociación de causalidad para incremento del riesgo de TB. Con respecto al uso de antipalúdicos (cloroquina), su evidencia como factor protector es controversial, en un estudio clínico previo realizado por Ruiz-Irastorza G y Cols. en el 2009 encontraron que el uso de medicamentos antipalúdicos como protección contra infecciones (incluida la tuberculosis) entre pacientes con LES. En México Torres-Gonzales P y Cols, si lo describen como factor protector para disminuir el riesgo de infección activa por TB (OR, 0,13; IC 95%, 0,04-0,36); sin embargo, en un previo estudio de una cohorte de LES y tuberculosis en España, no se encontró un efecto protector¹⁸, en nuestros resultados no hubo una asociación estadística como efecto protector con una p:1.000 no significativa, sin embargo la evidencia internacional es controvertida, habrá que seguir investigando y determinar si existe un efecto protector de los antipalúdicos en este contexto.

La actividad orgánica del LES se ha descrito en asociación con TB, en el estudio de Lai-Shan T y Cols. encontraron que los pacientes con TB tenían más probabilidades de tener síndrome cerebral orgánico, vasculitis y nefritis²¹; sin embargo en otro estudio realizado en 2009 en China por Wang J. et al los pacientes con LES+TB tenían menos probabilidad de tener actividad a nivel renal²³, los hallazgos encontrados en nuestros casos es que no hubo una asociación entra la actividad orgánica y el incremento de riesgo de TB, incluso el LES renal resulto un factor protector para TB (OR 0.28, IC 0.0-0.9, p 0.038). Se ha descrito que la actividad orgánica más leve de la enfermedad autoinmune(LES), a nivel mucocutáneo o articular, no incrementa el riesgo de presentar infección activa por TB, en nuestros resultados se observa que la presencia de actividad

a estos niveles se considera como factores protectores para presentar TB extrapulmonar, la presencia de LES mucocutánea y articular se asociaron con un decremento para el riesgo de TB extrapulmonar (OR 0.12, IC 0.0-0.5, p 0.012 y OR 0.14, IC 0.0-0.7, p 0.023), y resultan ser factores protectores independientes para TB extrapulmonar. Las limitaciones del estudio expuesto son inherentes a la recolección de datos de forma retrospectiva, así como al cálculo de la muestra estadística que se había calculado a 32 pacientes de LES + TB y 32 controles de LES sin TB, sin embargo, después de una revisión exhaustiva solo se encontraron 18 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, lo cual disminuye la potencia estadística, por otro lado en comparación con estudios realizado en otros países en donde se compararon casos con controles con actividad orgánica leve de la enfermedad (mucocutáneo/articular), en nuestro estudio se tomaron pacientes que fueron ingresados a hospitalización de ambos servicios con reactivaciones de moderada a severa, la mayoría con una actividad mediante SLDEAI2k > 8 pts. lo que pudo haber causado que no existiera una asociación como factor de riesgo entre el índice de actividad y Tuberculosis.

CONCLUSIONES

- Los factores de riesgo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que incrementan el riesgo de infección activa por tuberculosis, fueron desnutrición caracterizado por IMC<19, los niveles de Proteína C Reactiva >10 mg/dl, índice cronicidad SLICC >3 puntos, metotrexate mayor a 10 mg/semanal, y dosis de metilprednisolona >3 gr la cual se asocio con incremento de Tuberculosis a SNC.
- Los factores protectores para tuberculosis que disminuyen el riesgo de infección activa fueron la actividad del LES a nivel mucocutaneo y Renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres-González P, Romero-Díaz J, Cervera-Hernández ME, Ocampo-Torres M, Chaires-Garza LG, Lastiri-González EA, et al. Tuberculosis and systemic lupus erythematosus: a case-control study in Mexico City. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2095-2102. DOI: 10.1007/s10067-018-4109-z.
2. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An update on pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(3):171-84.
3. Prabu V, Agrawal S. Systemic lupus erythematosus and tuberculosis: a review of complex interactions of complicated diseases. *J Postgrad Med*. 2010;56(3):244-50. DOI: 10.4103/0022-3859.68653.
4. Bhattacharya PK, Jamil M, Roy A, Talukar KK. SLE and tuberculosis: a case series and review of literature. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(2):01-03. DOI: 10.7860/JCDR/2017/22749.9398.
5. Chin KL, Sarmiento ME, Norazmi MN, Acosta A. DNA markers for tuberculosis diagnosis. *Tuberc*. 2018; 113:139-52. DOI: 10.1016/j.tube.2018.09.008.
6. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10181):1642-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3.
7. Cooper AM. Cell mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:393–422. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132703.
8. Achkar JM, Chan J, Casadevall A. B cells and antibodies in the defense against mycobacterium tuberculosis infection. *Immunol Rev*. 2015;264(1):167–81. DOI: 10.1111/imr.12276.
9. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):570-81.

10. Hui DS, Leung CC. Contemporary concise review 2018: Respiratory infections tuberculosis. *Respirology*. 2019;24(6):598-604. DOI: 10.1111/resp.13542.
11. Barrios-Payán J, Saqui-Salces M, Jeyanathan M, Alcántara-Vazquez A, Castañon-Arreola M, Rook G, et al. Extrapulmonary locations of mycobacterium tuberculosis DNA during latent infections. *J Infect Dis*. 2012;206(8):1194-205.
12. Balbi GGM, Machado-Ribeiro F, Marques CDL, Signorelli F, Levy RA. The interplay between tuberculosis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):395-402. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000493.
13. Bouts YM, Wolthuis DF, Dirkx MF, Pieterse E, Simons EM, Van Boekel AM, et al. Apoptosis and NET formation in the pathogenesis of SLE. *Autoimmunity*. 2012;45(8):597-601. DOI: 10.3109/08916934.2012.719953.
14. Muñoz-Grajales C, Pinto Peñaranda LF, Velázquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Restrepo Escobar M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20(3):141-7. DOI: 10.1016/S0121-8123(13)70126-9.
15. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39.
16. Enberg M, Khan M, Goity C, Villalón MV, Zamorano J, Figueroa F. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chile*. 2009;137(10):1367-74. DOI: 10.4067/S0034-988720090010000014.
17. Gaudiano J, Botta C, Graña D, Silveira G, Goñi M. Systemic autoimmune diseases and tuberculosis: a poor association. *Rev Urug Med Interna*. 2017;(1):32-38.
18. González León R, Garrido Rasco R, Chinchilla Palomares, et al. Tuberculosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2010;6(5):256–261. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.11.002

19. Hernández-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León Rosales S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. Clin Exp Rheumatol.1999;17(3):289-96.
20. Hou CL, Tsai YC, Chen LC, Huang JL. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: Pulmonary and extra-pulmonary infection compared. Clin Rheumatol. 2008;27:557–63.
21. Lai-Shan T, Edmund K., Shiu-Man W, Cheuk-Chun S. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong, Scandinavian Journal of Rheumatology, 2002;31:5, 296-300, DOI: 10.1080/030097402760375205
22. Arenas-Miras M, Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Alonso J. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: Spain’s situation. Reumatol Clin. 2013;9(6):369-372
23. Wang J, Pan H, et al. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in Chinese patients. Tropical Doctor. 2009;39(3):165–167. doi:10.1258/td.2008.080379
24. Yu-Chao L, Shinn-Jye L, Yi-Heng L, Wu-Hue H, et al. Tuberculosis as a risk factor for systemic lupus erythematosus: results of a nationwide study in Taiwan. Rheumatol Int. 2012; 32 (6): 1669-73. doi: 10.1007 / s00296-011-1847-5
25. Ghosh K, Patwardhan M, Pradhan V. Mycobacterium tuberculosis infection precipitates SLE in patients from endemic areas. Rheumatol Int. 2009;29:1047–1050. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0903-x>
26. Chu AD, Polesky AH, Bhatua G, Bush TM. Active and latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus living in the United States. J Clin Rheumatol. 2009; 15(5):226-9. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b0c85d
27. Cheng CF. Huang YM, LU CH, Hsieh SC, LI KJ. Prednisolone dose during treatment of tuberculosis might be a risk factor for mortality in patients with systemic

lupus erythematosus: a hospital-based cohort study. *Lupus*. 2019;28 (14): 1699-1704.
doi: 10.1177 / 0961203319882759

28. Endorzain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus?. *Lupus*. 2006;15(4):232-235.
doi.org/10.1191/0961203306lu2289xx

29. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):109. doi.org/10.1186/ar2764

ANEXOS

ANEXO 1

1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology Revised Criteria For Classification of Systemic Lupus Erythematosus

| Criterion | Definition |
|-----------------------------------|---|
| 1. Malar rash | Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds |
| 2. Discoid rash | Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions |
| 3. Photosensitivity | Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation |
| 4. Oral ulcers | Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician |
| 5. Nonerosive arthritis | Involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion |
| 6. Pleuritis or pericarditis | Pleuritis—convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion OR Pericarditis—documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion |
| 7. Renal disorder | Persistent proteinuria >0.5 g per day or >3+ if quantitation not performed OR Cellular casts—may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed |
| 8. Neurologic disorder | Seizures—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance OR Psychosis—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance |
| 9. Hematologic disorder | Hemolytic anemia—with reticulocytosis OR Leukopenia—<4,000/mm ³ on ≥2 occasions OR Lymphopenia—<1,500/mm ³ on ≥2 occasions OR Thrombocytopenia—<100,000/mm ³ in the absence of offending drugs |
| 10. Immunologic disorder | Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer OR Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR Positive finding of antiphospholipid antibodies on: <ul style="list-style-type: none"> • an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, • a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or • a false-positive test result for at least 6 months confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test |
| 11. Positive antinuclear antibody | An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs |

Adapted from Hochberg MC. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.

ANEXO 2

Tabla 3. Criterios de Clasificación SLICC, 2012

| Criterios Clínicos | Criterios Inmunológicos |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo 2. Lupus Cutáneo Crónico 3. Ulceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales 4. Alopecia no cicatrizal 5. Sinovitis ≥ 2 o más articulaciones 6. Serositis: pleuritis o pericarditis (≥ 1 día) 7. Renal: radio Proteína/creatinina o proteinuria de 24 hs ≥ 500 mg o presencia de cilindros hemáticos 8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral. 9. Anemia hemolítica autoinmune 10. Leucopenia < 4.000 ó linfopenia < 1.000; ≥ 1 vez 11. Trombocitopenia < 100.000 ≥ 1 vez | <ol style="list-style-type: none"> 1. ANA 2. Anti- DNA 3. Anti- Sm 4. Antifosfolípidos 5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50) 6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica |
| <p>Se clasifica a un paciente como portador de LES si:</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lúpica comprobada por biopsia + ANA o Anti-DNA (+) • Reúne ≥ 4 criterios: incluyendo por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico | |

ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

| | | | | | |
|--|------------|--------------------|---------------------------------------|---|----------|
| Nombre del Paciente: | | | | | |
| NSS: | | | | | |
| Fecha de recolección de datos: | | Edad: | Sexo: H () M () | Servicio Clínico: Medicina Interna () Reumatología () | |
| Datos de laboratorio: | Fecha: | | | | |
| Hemoglobina/Hematocrito | | Complemento | | C3: | C4: |
| VCM/CHCM | | Anti DNA | | | |
| Leucocitos/Linfocitos absolutos | | Inmunoglobulinas | | IgG: | IgM: |
| | | | | IgA | |
| Lupus Eritematoso Sistemico | | | | | |
| Edad al diagnostico de LES: | | | Tiempo de evolucion del LES: | | |
| Tipo de LES Hematologico () Renal () Clase: Neuropsiquiatrico () Mucocutaneo () Articular () Otro: | | | Score de actividad (SLEDAI): | | |
| | | | Indice de Cronicidad de daño (SLICC): | | |
| LES y SAAF secundario (SI) (NO) | | | Síndromes de Sobreposicion: (SI) (NO) | | |
| | | | Especifique: | | |
| Tratamiento | | | Ciclofosfamida (dosis acumulada) | | |
| Metilprednisolona (dosis IV): | | | MMF: Tiempo: | | |
| Prednisona dosis VO: Tiempo: | | | Metotrexate: Tiempo: | | |
| Otro Especifique: | | | Azatioprina: Tiempo: | | |
| | | | Rituximab (Dosis Ac.): | | |
| | | | Cloroquina: | | |
| Tuberculosis | | | | | |
| Tuberculosis Pulmonar (SI) (NO) | | | | | |
| Tuberculosis Extrapulmonar | | Ganglionar () | Renal () | Gastrointestinal () | Osea () |
| | | Genitourinaria () | Diseminada o miliar () | Otro sitio: | |
| Factores de Riesgo independientes: | | | | | |
| Tabaquismo: | Activo () | Suspendido () | Años de consumo: | índice Tabaquico: | |

Denutricion:

IMC: