

**RELACIÓN DE ENFERMEDADES VIRALES CON EL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS
AUTOINMUNES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR DURANTE
EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 2017 Y 2018.**

CONTRERAS CALDERA DANIELA PATRICIA

GUEVARA LASTRE SOLEDAD TERESA

NÚÑEZ VERGARA MIGUEL ANDRÉS

VANEGAS CARDONA MARÍA CAROLINA

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA ELÍAS BECHARA ZAINÚM

SECCIONAL CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD- MEDICINA

CARTAGENA DE INDIAS D.T. Y C.

2019

**RELACIÓN DE ENFERMEDADES VIRALES CON EL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS
AUTOINMUNES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR DURANTE
EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 2017 Y 2018.**

CONTRERAS CALDERA DANIELA PATRICIA

GUEVARA LASTRE SOLEDAD TERESA

NÚÑEZ VERGARA MIGUEL ANDRÉS

VANEGAS CARDONA MARÍA CAROLINA

ASESOR DISCIPLINARIO

DR: FELIPE HERRERA RUÍZ

ASESOR METODOLOGICO

DRA: LUZ MARINA PADILLA

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA ELÍAS BECHARA ZAINÚM
SECCIONAL CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD- MEDICINA
CARTAGENA DE INDIAS D.T. Y C.**

2019

ASESOR DISCIPLINARIO

FELIPE HERRERA RUÍZ

MÉDICO INTERNISTA E INTENSIVISTA

ASESOR METODOLOGICO:

LUZ MARINA PADILLA MARRUGO

MD. ESP. EPIDEMIOLOGIA

Nota de aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Mayo de 2019

DEDICATORIA

A Dios, por su misericordia y por brindarnos la sabiduría e inteligencia necesaria, además de la capacidad y recursos para llevar a cabo el presente proyecto

A nuestras familias por el amor y apoyo incondicional a lo largo de nuestro crecimiento y formación como personas y como profesionales que nos motiva a ser cada día mejores individuos y en un futuro muy buenos médicos con principios y valores definidos y siempre con el objetivo en pro de la comunidad

A nuestros docentes y asesores Dra. Luz Marina Padilla y Dr. Felipe Herrera por su voluntad de acompañarnos y guiarnos con paciencia en cada etapa de este complejo proceso que Culmina con éxito.

¡MUCHAS GRACIAS!

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN -----	9
2.	INTRODUCCIÓN -----	10
3.	DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA -----	11
	3.1. Formulación del problema-----	11
4.	OBJETIVOS JUSTIFICACIÓN -----	12
	5.1. Objetivo general -----	12
	5.2. Objetivos específicos-----	12
5.	JUSTIFICACIÓN -----	13
6.	MARCO REFERENCIAL -----	14
	6.1. Antecedentes-----	14-15
7.	MARCO TEÓRICO -----	15
	7.1. Sistema inmune-----	15-16
	7.2. Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)-----	16-17
	7.3. Asociación con enfermedades-----	17
	7.4. Complejo mayor de histocompatibilidad y autoinmunidad-----	17
	7.4.1.MHC como factor de riesgo-----	18
	7.4.2. Alteraciones en la expresión de MHC clase II-----	18-19
	7.5. Infección y autoinmunidad-----	19-21
	7.6. Células Treg e infección-----	21
	7.7. Mimetismo molecular y virus-----	21
	7.8. VIRUS -----	22
	7.8.1. Virus de la hepatitis C-----	22
	7.8.2. Crioglobulinemia y VHC-----	23
	7.8.3. Síndrome de Sjogren y VHC-----	23
	7.8.4. Poliartritis nudosa y VHC-----	23
	7.8.5. Lupus eritematoso sistémico y VHC-----	24
	7.8.6. Epstein Barr Human herpes virus type 4-----	24-25
	7.8.7. Lupus eritematoso sistémico y EBV-----	25
	7.8.8. Artritis reumatoide y EBV-----	26
	7.8.9. Esclerosis múltiple y EBV-----	26
	7.8.9.1. Síndrome de Sjogren (SJ) y EBV-----	26-27
	7.8.9.2. Zika virus (ZIKV) -----	27
	7.8.9.3. Púrpura trombocitopenica idiopática y ZIKV-----	27
	7.8.9.4. Síndrome de Guillain Barre y ZIKV-----	28
	7.8.9.5. Virus del dengue (VD) -----	28-29
	7.8.9.6. VD y lupus eritematoso sistémico-----	30-31
	7.8.9.7. VD y síndrome de Guillain Barre-----	31-32
	7.8.9.8. Chikungunya (CHIKV) -----	32

7.8.9.9 CHIKV y artritis reumatoide-----	33
7.8.9.9.1 CHIKV y Guillain Barre-----	34
8. MARCO CONCEPTUAL -----	35-38
9. MARCO LEGAL -----	39-43
10. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES -----	44
11. METODOLOGÍA -----	45
11.1. Tipo de estudio-----	45
11.2. Población objeto de estudio-----	45
11.3. Técnica de recolección de datos -----	45
11.3.1. Criterios de inclusión-----	46
11.3.2. Criterios de exclusión-----	46
12. RESULTADOS -----	47-55
13. CONCLUSIONES -----	56
14. RECOMENDACIONES -----	57
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS -----	58-62
16. ANEXOS -----	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: -----	44
Tabla 2: -----	47
Tabla 3: -----	48
Tabla 4: -----	49
Tabla 5: -----	51
Tabla 6: -----	52
Tabla 7: -----	53
Tabla 8: -----	54
Tabla 9: -----	55

ÍNDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1: -----	47
Gráfico 2: -----	48
Gráfico 3: -----	49
Gráfico 4: -----	50
Gráfico 5: -----	51
Gráfico 6: -----	52
Gráfico 7: -----	53
Gráfico 8: -----	54
Gráfico 9: -----	55

1- RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el objetivo de obtener el resultado de la relación entre las enfermedades virales con el desarrollo de afecciones autoinmunes y reconocer cuales son las enfermedades virales de mayor incidencia en el desarrollo de estas, para lo que se ejecutó una búsqueda y análisis de las historias clínicas de 25 pacientes contenidos en la base de datos proporcionada por la clínica Cartagena del mar en el periodo comprendido entre el primer trimestre del año 2017 y el último trimestre del 2018. Mediante un estudio de tipo observacional descriptivo retrospectivo; se analizaron variables sociodemográficas como sexo, la edad y el tipo de régimen afiliado; de los 25 pacientes escogidos con enfermedades virales, el 68% equivalente a un número de 17 pacientes presentaron posteriormente una afección autoinmune; en donde el lupus eritematoso sistémico tiene mayor incidencia, seguido de la artritis reumatoide. Cada uno de los componentes evaluados en el siguiente trabajo es fundamental para determinar la población mas afectada por enfermedades virales que por consiguiente dieron paso al desarrollo de alguna enfermedad autoinmune expuesta en este formato.

Abstract

The present work was carried out in order to obtain the result of the relationship between viral diseases with the development of autoimmune conditions and to recognize which are the viral diseases of greater incidence in the development of these. The characteristics of medical care in the base of data in the database in the database in the period between the first quarter of 2017 and the last quarter of 2018. Sociodemographic variables such as sex, age and type of affiliated regime will be analyzed; Of the 25 patients chosen with viral diseases, 68% is equivalent to a number of 17 patients who are published in an autoimmune condition; where systemic lupus erythematosus has a higher incidence, followed by rheumatoid arthritis. Each of the components evaluated in the following work is fundamental to determine the population.

2- INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos del Sistema Inmune (SI), inmediatamente hacemos alusión a la función que cumple que es la de proteger nuestro organismo de agentes infecciosos, pero esta no es la única ni la más importante de sus funciones cuyo verdadero y más importante objetivo es la inmunovigilancia, la cual está implicada en no solo en la protección contra agentes externos de daño y enfermedad, sean orgánicos (bacterias, virus, hongos y parásitos) o inorgánicos (mercurio, hidrocarburos, luz ultravioleta, radiación y otros) sino también la protección contra agentes propios cuando estos son alterados por el envejecimiento o transformadas por procesos neoplásicos. (1)

Cuando este sistema tan complejo falla aparecen ciertas enfermedades inmunológicas que se pueden clasificar en dos grandes grupos: Las reacciones por hipersensibilidad a agentes externos, en donde el SI reconoce como potencialmente dañino a un elemento no necesariamente peligroso para el organismo y monta una respuesta inflamatoria contra él, situación que es la base de la patogenia de las enfermedades alérgicas; así como también reacciones de hipersensibilidad contra el propio organismo situación que da origen a las llamadas enfermedades por autoinmunidad. (2) Estas últimas pueden ser órgano específicas o sistémicas dependiendo del tipo y ubicación del blanco antigénico involucrado.

Las infecciones tienen un papel importante en el 'mosaico de la autoinmunidad' Casi todas las enfermedades autoinmunes investigadas han sido vinculadas a uno o más agentes infecciosos específicos, de los ejemplos mejor reconocidos de esta relación es la fiebre reumática aguda (RF), que se presenta varias semanas después infección por *Streptococcus pyogenes*, así como la asociación entre citomegalovirus (CMV) con la presentación clínica de el lupus eritematoso sistémico (LES). (3)

3- DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Estudios clínicos han demostrado una estrecha relación de enfermedades virales con el desarrollo de patologías autoinmunes que se representan después de cierto tiempo, generando así molestias y una disminución de la calidad de vida de los pacientes. La asociación entre infección y autoinmunidad no es un concepto que haya surgido en los últimos años, Esta se ha evidenciado desde hace décadas, el ejemplo clásico es la relación entre la infección por *Streptococos* del grupo A y la fiebre reumática.

(2). Las enfermedades autoinmunitarias afectan alrededor de 3 a 5% de los seres humanos, especialmente a las mujeres. Tienen incidencia de 90 por cada 100,000 habitantes y prevalencia de 3225 por cada 100,000 habitantes y en 80% de los casos afectan a las mujeres en edad reproductiva.

En Latinoamérica, existen 625 millones de habitantes de los cuales 20 millones (aproximadamente 125 mil personas) sufren de alguna enfermedad autoinmune. Así lo afirmó el doctor Luis Javier Jara Quezada, médico reumatólogo y presidente del Congreso Latinoamericano de Autoinmunidad, quien también señaló que la prevalencia mundial de estas enfermedades ha aumentado de un 5 a un 7%.

(4)

Es de vital importancia reconocer cuales son las enfermedades virales más implicadas en el desarrollo de estas patologías y los factores que más las predisponen en los pacientes atendidos en la clínica Cartagena del Mar durante el periodo comprendido entre 2017 y 2018.

3.1- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

¿Cuántos pacientes diagnosticados con una enfermedad autoinmune en sus antecedentes patológicos tienen una enfermedad viral y fueron atendidos en la clínica Cartagena del Mar durante el periodo comprendido entre 2017 y 2018?

4- OBJETIVOS

4.1. GENERAL

Establecer la relación enfermedades virales con el desarrollo de patologías autoinmunes en pacientes atendidos en la Clínica Cartagena del Mar durante el periodo comprendido entre el 2017 y 2018.

4.2. ESPECIFICOS

- Conocer el número de casos de enfermedades autoinmunes presentadas.
- Determinar cuáles fueron las enfermedades autoinmunes que más se presentaron
- Reconocer cuales fueron las infecciones virales mas frecuentes
- Identificar las variables demográficas tales como edad, sexo, y régimen de salud al cual están afiliados los pacientes objetos de estudio

5- JUSTIFICACIÓN

Esta investigación tiene como objetivo determinar la relación de enfermedades virales con el desarrollo de enfermedades autoinmunes en aquellos pacientes atendidos en la clínica Cartagena del Mar de durante el periodo comprendido entre 2017 y 2018 conocer las estadísticas, y así reconocer los factores implicados para lograr hacer un seguimiento adecuado con el fin de evitar consecuencias que puedan comprometer la vida y/o la calidad de vida de los pacientes.

Se busca determinar cuáles son los virus que más se encuentran implicados en el desarrollo de enfermedades autoinmunes y cuál es el grupo etario más afectado, así como también es importante reconocer que otros factores sociodemográficos que pueden estar implicados en el contexto del desarrollo de una enfermedad autoinmune previo a una enfermedad viral.

6- MARCO REFERENCIAL

6.1. ESTADO DEL ARTE

El conocimiento en inmunidad celular y molecular ha crecido de manera exponencial; sin embargo, ha resultado insuficiente para explicar la patogénesis en autoinmunidad. Son muchos los mecanismos específicos, así como los antígenos que han sido estudiados en detalle en diversos procesos autoinmunes, entre ellos, componentes del sistema inmune adaptativo [por ejemplo los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), receptores de célula T (TCR), anticuerpos, entre otros y del sistema inmune innato (proteínas del sistema del complemento, diferentes citocinas, etc) (5)

La relación entre estas enfermedades y las infecciones no es un tema actual, las primeras hipótesis sobre una etiología vírica de las enfermedades autoinmunes se postularon a principios del siglo XX y en la actualidad ya existen modelos experimentales de inducción vírica de autoinmunidad. Por otra parte, es bien conocido que las infecciones constituyen uno de los principales factores de morbimortalidad en estas enfermedades. Paradójicamente, los agentes infecciosos también pueden disminuir las respuestas autoinmunes y alérgicas. El primer problema radica en conocer cuál puede ser el papel de los agentes infecciosos en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Esto trajo consigo que se realizaran estudios e investigaciones a lo largo de los años.

Hace aproximadamente tres décadas, fue descubierto el primer virus capaz de generar ciertas enfermedades autoinmunes, se trata del virus de la hepatitis C (VHC). Fue reconocido inicialmente como el principal causante de hepatitis crónica y carcinoma primario hepático.

Otro virus ampliamente estudiado en relación con la generación de manifestaciones autoinmunes es el parvovirus humano B19 (PV-B19). También el virus de Epstein-Barr (VEB) se ha implicado en la etiopatogenia de algunas enfermedades autoinmunes. Otros virus implicados como potencialmente inductores de enfermedades autoinmunes son determinados retrovirus y paramixovirus. (6)

7- MARCO TEÓRICO

7.1. SISTEMA INMUNE

El sistema inmunológico, que protege contra las infecciones se puede dividir en componentes innatos y adaptativos. El sistema inmunitario innato comienza con barreras mecánicas, como la piel, células como neutrófilos, eosinófilos y monocitos / macrófagos. El sistema inmunitario innato también incluye el sistema del complemento y otras moléculas solubles que reconocen patógenos.

Por otro lado, el sistema inmune adaptativo es capaz de generar una variedad casi infinita de receptores que reconocen antígenos. La respuesta inmune adaptativa está compuesta por células B, que producen anticuerpos, y células T, que, a través de los receptores de células T, reconocen los antígenos presentados por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en las células presentadoras de antígenos. La inmunidad adaptativa depende de la maduración de dos líneas celulares linfoides distintas, linfocitos T y linfocitos B, ambos originados de las mismas células madre en la médula ósea. Los linfocitos T se pueden dividir en dos clases principales: CD4+ y CD8+. A su vez, los linfocitos se han subdividido en cuatro grupos: Th1 producen interferón- γ y son responsables de la eliminación de patógenos intracelulares; Th2 tiene como función principal combatir las infecciones parasitarias, en el mundo desarrollado a menudo son responsables de las respuestas alérgicas. Se caracterizan por la producción de interleucina 1 (IL)-4 e IL-13; Th17 producen IL-17,

limitan la infección con hongos y bacterias extracelulares, y desempeñan un papel clave en los procesos autoinmunes; células Treg, son antiinflamatorias y ayudan a limitar la destrucción del tejido mediada por el sistema inmunitario y el desarrollo de la autoinmunidad, a través de la producción de IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). (7)

7.2. COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Está conformado por un conjunto de genes cuyos productos son expresados en la superficie de las células del sistema inmune. La principal característica de estos genes es su elevado polimorfismo; esto es, la presencia de una gran cantidad de variaciones en cada uno de los individuos. (8)

Existen dos tipos de MHC, el de **clase I** se encuentra en todas las células nucleadas del organismo, es específico de cada individuo y está diseñado solo para unirse y presentar en la superficie celular péptidos de la célula, por lo tanto, son reconocidos como propios y no se desencadena una respuesta inmune. Únicamente cuando las células se encuentran parasitadas por virus o se transforman en neoplásicas, producen moléculas con epítopes para los cuales el sistema inmune no es tolerante, son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CD 8) y destruidas.

El sistema HLA **clase II** solamente se encuentra en la superficie de las células presentadoras de antígenos, es decir linfocitos B, células dendríticas y células de estirpe monocito/macrófago. Cuando un antígeno penetra en el organismo es captado por estas células y en los lisosomas se une a la proteína HLA tipo II que se ha sintetizado en el retículo endoplásmico, la variabilidad de esta proteína hace que solo puede unirse con aquellos antígenos que encajen en su hendidura, cuanto mejor encajen mayor afinidad tendrá por ellos. Una vez unidos, este complejo sale a la superficie de la célula, siendo el antígeno presentado a los linfocitos colaboradores o CD4 que ponen en marcha la respuesta

inmune. Este es un paso fundamental del sistema, si un antígeno no puede unirse a una proteína MHC, este no podrá ser presentado y no existirá respuesta inmune. (3)

7.3. ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES

El fuerte desequilibrio de enlace entre los alelos HLA (Antígeno Leucocitario Humano), especialmente entre los locus DR y DQ ha sido ampliamente documentado. La identificación precisa de alelos HLA en susceptibilidad a enfermedades puede variar dependiendo del grupo poblacional en estudio, y en muchos casos una enfermedad puede estar asociada con múltiples alelos y ser distintos alelos para una misma patología en distintas poblaciones. Por ejemplo, más de 20 loci han sido identificados como asociados a diabetes mellitus insulino dependiente o también llamada diabetes tipo 1 o diabetes autoinmune; se considera que la principal contribución genética está asociada al locus HLA-DQ y constituye entre el 40-50% del riesgo genético. La compleja naturaleza de casi todas las enfermedades autoinmunes asociadas a la clase II incluyen contribuciones poligénicas, tanto de genes en la región de HLA como fuera de ésta. De manera adicional, los factores ambientales contribuyen al desarrollo de las distintas enfermedades y sus asociaciones. La contribución de alelos HLA como marcadores genéticos de riesgo en la susceptibilidad a otras enfermedades autoinmunes varían en la fuerza de su asociación (9)

7.4 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC) y AUTOINMUNIDAD

Dos mecanismos importantes asocian a las moléculas del MHC con autoinmunidad: la asociación genética (marcador de predisposición y/o factor de riesgo) y las alteraciones en la regulación de la expresión.

7.4.1. MHC COMO FACTOR DE RIESGO

Hasta el momento las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad se han asociado con el desarrollo de 40 patologías. Se conoce por ejemplo que el HLA B27 constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de espondilitis anquilosante, HLA DR4 para artritis reumatoidea y así existen otros ejemplos. Esta asociación puede reflejar ya sea el compromiso directo de la proteína del HLA, o el desequilibrio de ligamiento de este gen con otros genes que faciliten el desarrollo de la entidad.

La participación directa puede ser de dos formas, la primera en la que ciertos alelos presente péptidos antigénicos y generen auto reactividad, difiriendo de otros alelos aun con el mismo péptido, o que, las proteínas propias de un alelo específico posterior a un insulto patogénico con algún germen se tornen auto reactivas.

En algunos casos la presencia de determinados alelos del MHC no sólo determina el desarrollo de enfermedad sino el comportamiento o pronóstico de ella.

7.4.2 ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN DE MHC CLASE II

La deficiencia en la expresión de moléculas clase II, conocido con el nombre de linfocito desnudo (BLS), patología que pertenece al grupo de las inmunodeficiencias primarias y que se caracteriza por la ausencia de HLA clase II en todos los tipos celulares, genera una severa inmunodeficiencia, con infecciones múltiples, retardo en el crecimiento y frecuentemente la muerte. A nivel molecular se ha establecido que ninguna de las proteínas de las moléculas del HLA clase II son sintetizadas.

Estudios en grupos familiares han permitido establecer que el defecto no se cosegrega con el MHC, sugiriendo que la mutación afectaba los factores de transcripción. En efecto, el estudio de este grupo de pacientes ha facilitado la identificación de algunos de los factores de transcripción que modulan de

manera positiva la expresión de estos genes y ha permitido clasificar el síndrome en cuatro grupos denominados A, B, C, y D, cada uno de ellos asociado a un defecto de alguno de los factores de transcripción comprometidos. (10)

En algunas enfermedades autoinmunes se ha observado la expresión del HLA tipo II en células que habitualmente no lo expresan. Un ejemplo lo constituye la esclerosis múltiple, en los astrocitos de los pacientes con esta enfermedad aparece el HLA- DR2, actuando como células presentadoras de antígenos, el mismo mecanismo que desempeñarían las células epiteliales de las glándulas exocrinas en la enfermedad de Sjögren. (8)

7.5. INFECCIÓN Y AUTOINMUNIDAD

Cualquier explicación de cómo las infecciones microbianas pueden desencadenar enfermedades autoinmunes debe tener en cuenta la observación de que todos los individuos parecen albergar linfocitos potencialmente autorreactivos, pero que estas células siguen siendo inocuas a menos que se activen de alguna manera.

Una infección es la causante de la destrucción de la célula huésped, lo que resulta en la liberación de grandes cantidades de proteínas normalmente secuestradas. Estos pasarían a ser presentados en el sitio de invasión. La agresión microbiana puede alterar el fenotipo de las células presentadoras de antígenos (APC) profesionales o no profesionales, haciéndolas más efectivas al mejorar la maquinaria de procesamiento de antígenos, la visualización de las principales moléculas del complejo de histocompatibilidad (MHC) en la superficie celular o expresión de moléculas coestimuladoras. Lo que podría inducir la síntesis de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1), cuyas actividades incluyen la activación de APC y modificación de los patrones

de migración de linfocitos. Finalmente, la infección podría provocar la activación de linfocitos policlonales a través de un mitógeno o efecto superantígeno. (11)

Los virus y las bacterias son los microorganismos que con mayor frecuencia han sido involucrados en el desarrollo de autoinmunidad, ya sea como factor causal al gatillar el proceso inflamatorio inicial o bien como factores perpetuadores del proceso inflamatorio. Algunas de las respuestas autoinmunes que pueden aparecer después de infecciones, se dan ya sea por reactividad cruzada de antígenos (mimetismo molecular) o por estimulación circunstante (bystander) de células autorreactivas. (1)

- **Mimetismo molecular (MM):** se da por la existencia de una secuencia de aminoácidos que es muy parecida entre un antígeno propio y una parte de un microorganismo generando así, una actividad cruzada de forma que en presencia de una segunda señal, ya sea una un proceso inflamatorio, los linfocitos T autorreactivos podrían activarse e iniciar consigo una respuesta inmune aberrante. Junto con esto se da la activación policlonal de linfocitos B con generación de autoanticuerpos del tipo antinuclear o antifosfolípido entre los más frecuentes, situación que puede verse en procesos infecciosos, así como también en patología neoplásica y autoinmune.

Existen en la actualidad múltiples ejemplos de MM aplicados a varios modelos de autoinmunidad: Se ha establecido una similitud en las proteínas de Citomegalovirus (CMV) y del Virus Epstein Barr (EBV) con el epitelio de las glándulas salivales, asignándoles un rol etiológico en el desarrollo del Síndrome de Sjögren (SS).

- **Activación por Espectador y Espectador Inocente (“*innocent bystander*”):** Consiste en la activación de LT autoreactivos que no son específicos del agente infeccioso en cuestión, pero que responden a segundas señales generadas como consecuencia del daño tisular

gatillado por el microorganismo (Activación por Espectador) y al mismo tiempo involucra el daño secundario de tejidos propios que producto del ambiente proinflamatorio (citoquinas) y de la infección expresan en su superficie restos antigénicos del agente causal y moléculas coestimuladoras que facilitan su reconocimiento por LT autoreactivos que median el daño tisular (Espectador Inocente). (1)

7.6. CÉLULAS TREG E INFECCIÓN

Las células Treg pueden limitar la magnitud de la respuesta inmunológica contra patógenos lo cual puede provocar una respuesta fallida a la infección. Sin embargo, estas células pueden ayudar a limitar el daño tisular causado por respuestas inmunológicas intensas contra patógenos. Las Treg se pueden activar por infección y por los productos derivados de la infección. Además, responden a estos productos, expresando receptores tipo Toll (toll-like receptors, TLR) en especial, TLR 4, 5, 7 y 8. Las condiciones creadas por los agentes infecciosos favorecen la llegada y la supervivencia de las Treg. (12)

7.7. MIMETISMO MOLECULAR Y VIRUS

Los virus son disparadores de enfermedades autoinmunes, pero hoy en día se desconoce la mayoría de los mecanismos mediante los cuales se inicia dicho proceso. El mimetismo molecular es la hipótesis más popular y propone que los antígenos virales comparten homología con antígenos propios, provocando una respuesta inmune que daña los tejidos del hospedero. El proceso autoinmune se puede potenciar con la exposición al sistema inmune de antígenos crípticos previamente secuestrados. Por otra parte, ciertos superantígenos que no se encuentran restringidos por el MHC al ser presentados y reconocidos pueden resultar en una marcada activación policlonal de células T. (13)

7.8. VIRUS

Para ser un buen candidato para un papel causal en enfermedades autoinmunes, un virus sospechoso debe tener las siguientes propiedades:

- Debe ser ubicuo para explicar la prevalencia mundial de las enfermedades autoinmunes.
- Las enfermedades autoinmunes tienen una evolución crónica con periodos de brotes; Por lo tanto, el virus debe persistir dentro del cuerpo durante toda la vida.
- Debe ser capaz de alterar o modificar la respuesta inmune del huésped
- capacidad de inhibición de la apoptosis, la limitación de la anergia o la tolerancia.
- La infección por virus debe preceder al desarrollo de los síntomas clínicos. (14)

Los virus comúnmente relacionados con el desarrollo de patologías autoinmunes son:

7.8.1. VIRUS DE LA HEPATITIS C

Se trata del virus de la hepatitis C (VHC), un virus con ARN de cadena simple de la familia de los Flaviviridae, identificado en 1989 y reconocido inicialmente como el principal causante de hepatitis crónica y carcinoma primario hepático

Frecuentemente Se encuentran manifestaciones extrahepáticas. Entre los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Muchas de estas manifestaciones son trastornos autoinmunes, con la morbilidad y mortalidad añadidas debido a la participación de múltiples órganos y Sistemas (15) en la actualidad se ha asociado a patologías como crioglobulinemia mixta «esencial» (16), síndrome de Sjögren (17), poliarteritis nudosa (18) y al lupus (19)

7.8.2. CRIOGLOBULINEMIA Y VHC

La primera descripción de la existencia de manifestaciones autoinmunes extrahepáticas asociadas al VHC la realizaron Pascual et al en 1990 en los que tuvieron en cuenta 19 pacientes con crioglobulinemia tipo II buscando los marcadores de infección por VHC realizaron estudios cuantitativos de anticuerpos y ARN del VHC en suero completo, crioprecipitados y sobrenadantes. Y concluyeron que había una fuerte asociación entre la crioglobulinemia tipo II y la infección concomitante por el VHC además de una alta tasa de falsas pruebas serológicas negativas. Los viriones del VHC y los complejos antígeno-anticuerpo del VHC se concentran en los crioprecipitados, más comúnmente en asociación con el tipo WA del factor reumatoide, lo que sugiere un papel para el VHC en la patogénesis de la crioglobulinemia mixta.

7.8.3. SÍNDROME DE SJÖGREN Y VHC

La relación del síndrome de Sjögren y la infección por VHC fue primeramente descrita por Haddad et en 1992 Después de observar el síndrome de Sjögren en varios pacientes infectados con el virus de la hepatitis C y describieron que Los cambios histológicos característicos del síndrome de Sjögren fueron significativamente más frecuentes en los pacientes infectados por el VHC (16 de 28, 57%) en comparación con los controles (20)

7.8.4. POLIARTRITIS NUDOSA Y VHC

LA poliartritis nudosa (PAN) y el VHC también han demostrado una fuerte relación siendo que el riesgo de desarrollo de PAN en un paciente con el VHC puede ser del 5% hasta el 12% (21) además el PAN relacionado con el VHC está asociado con una mayor tasa de remisión clínica en comparación a la PAN de otras etiologías. (22)

7.8.5. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) Y VHC

La infección por VHC y el LES pueden compartir Características clínicas y serológicas. Las manifestaciones extrahepáticas del VHC pueden simular un LES, con síntomas asociados. Como artralgia, mialgia, síndrome sicca y anticuerpos anti nucleares (ANA) positivos (23) un estudio sobre la Prevalencia de infección activa por VHC en pacientes con LES encontró que es la infección por VHC en pacientes con LES fue mayor que la de la población general. (24)

Otro estudio realizado en España con una muestra de 134 pacientes quienes cumplieron los criterios para LES del Colegio Americano de Reumatología. Concluyo que pacientes con LES y VHC positivos mostraron una menor frecuencia de características cutáneas de LES y anticuerpos anti-dsDNA, y una mayor prevalencia de afectación hepática, hipocomplementemia y crioglobulinemia. Por lo que recomendaron que las pruebas de VHC deben considerarse en el diagnóstico de LES, especialmente en pacientes que carecen de las características cutáneas típicas de LES o que tienen títulos bajos de autoanticuerpos, crioglobulinemia o compromiso hepático. (25)

7.8.6. VIRUS EPSTEIN BAAR HUMAN HERPES VIRUS TYPE 4

El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia Gammaherpesviridae, Infecta las células epiteliales de la mucosa humana y los linfocitos B, y la infección persiste durante toda la vida del huésped de manera intermitente, puede estar en estado de latencia o bien activarse dando como resultado la producción y liberación de viriones infecciosos. Esta capacidad para mantener una infección persistente se ve favorecida por la expresión del producto del gen viral del antígeno nuclear del EBV 1 (EBNA-1), que evita la respuesta de los linfocitos T citotóxicos al virus.

La infección inicial con EBV ocurre en la niñez o en la adultez temprana, de modo que a los veinte años, el 95% de la población se ha infectado. Posee un período de incubación es de 3 a 7 semanas.

El virus se elimina en la saliva, por lo que el contacto con las secreciones orales. La infección primaria puede ser asintomática o producir solo una enfermedad febril no específica leve, especialmente en niños más pequeños. En adultos jóvenes, es más probable que la infección primaria sea sintomática y en el 50% de los casos se produce un síndrome denominado mononucleosis infecciosa (IM). La IM se caracteriza por una constelación de hallazgos: fiebre (hasta 40 ° C), cefalea, linfadenopatía, esplenomegalia y faringitis (dolor de garganta). (26)

Las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y el síndrome de Sjögren primario (SSp) son trastornos multifactoriales en los que intervienen factores genéticos, ambientales, agentes físicos, agentes infecciosos incluidos los virus. El virus de Epstein-Barr (VEB) es un candidato plausible para desempeñar un papel en la fisiopatología de estas enfermedades.

7.8.7. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EBV

Varios estudios han revelado una conexión entre la infección de LES y EBV. Esencialmente, todos los pacientes adultos con LES están infectados con EBV (99.5%) Sin embargo también hay una gran proporción de adultos sanos infectados (95%). En población menor de 20 años la diferencia entre los pacientes con LES y los controles sanos es más evidente, siendo de 70%, mientras que prácticamente todos los pacientes pediátricos con LES están infectados con EBV (99,6%) (27)

Diversos estudios han encontrado un aumento significativo de la carga viral en las células mononucleares de sangre. (28, 29). Este aumento está asociado con una mayor actividad de la enfermedad en pacientes con LES y es independiente de la ingesta de medicación inmunosupresora (30).

7.8.8. ARTRITIS REUMATOIDE Y EBV

Pacientes con serología para EBV tienen aproximadamente 5.47 veces más alto el riesgo de presentar AR que los individuos con EBV ADN negativo (31). La evidencia que vincula el VEB con la AR incluye datos serológicos, control mediado por células del VEB, reactividad cruzada entre las proteínas del VEB para ser más específicos las repeticiones de glicina / alanina en EBNA-1 se asemejan a las proteínas sinoviales propias del ser humano, además por medio de Las técnicas de hibridación y PCR in situ se han identificado antígenos EBV y material genético del VEB dentro de la membrana sinovial humana. (32)

7.8.9. ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EBV

El papel del VEB en la patogenia de la EM se ha estudiado durante los últimos 30 años (33). La mayoría de pacientes seropositivos para EBV no desarrollan EM, sin embargo la incidencia de la seropositividad al VEB es mayor en los pacientes con EM que en los controles sanos. Esto puede deberse a que hay un aumento o disminución de la respuesta inmune a los antígenos EBV en pacientes con EM aunque esto aún es motivo de estudio. (34)

7.8.9.1. SÍNDROME DE SJÖGREN (SJ) Y EBV

EBV está presente en las células epiteliales de las glándulas salivales de individuos sanos, y las respuestas inmunes exageradas contra el EBV podrían desempeñar un papel en la destrucción de las glándulas salivales en los individuos con SJ se ha encontrado niveles aumentados de ADN de EBV en Las biopsias de glándulas en pacientes con SS en comparación con las glándulas salivales normales, lo que indica reactivación viral e incapacidad de infiltrados linfoides para controlar la replicación de EBV en pacientes con SS. Debido a que las células epiteliales de las glándulas salivales

en pacientes con SS expresan altos niveles de antígenos HLA-DR y pueden presentar antígenos asociados al EBV a células T inmunes en pacientes con SS. Se presume que SS puede representar una situación en la que individuos genéticamente predispuestos (es decir, HLA-DR3-DQA4-DQB2) tiene una respuesta inmune de células T persistente pero ineficaz contra el EBV en su sitio de latencia. (35)

7.8.9.2. ZIKA VIRUS (ZIKV)

El virus Zika es un virus de ARN de cadena positiva transmitido por mosquitos de la familia Flaviviridae (género Flavivirus), Históricamente, se propagó hacia el este desde África ecuatorial y Asia a las islas del Pacífico desde finales de la década de 2000 hasta principios de la década de 2010, invadió el Caribe, América Central y América del Sur en 2015 y llegó a América del Norte en 2016. La infección por ZIKV generalmente no causa síntomas o solo una Enfermedad leve auto limitada, recientemente se ha relacionado con un número creciente de enfermedades neurológicas graves, que incluyen microcefalia cuando es adquirida por una mujer en estado de gestación, síndrome de Guillain-Barré y púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). (36, 37)

7.8.9.3. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA Y ZIKV

La PTI secundaria, aunque rara, es el segundo trastorno autoinmune relacionado con el ZIKV se han reportado casos en los que pacientes con purpura trombocitopenica idiopática tenían PCR positivos para ZIKV (38) fisiopatológicamente se debe a anticuerpos antiplaquetarios patológicos, megacariocitopoyesis deteriorada y destrucción de plaquetas mediada por células T, que producen en el paciente un sangrado excesivo que puede ser mortal 24

7.8.9.4. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y ZIKV

Hasta el momento se ha descrito el SGB como la complicación neurológica más frecuente. Con una tasa de 0,24 por 1000 infecciones por el virus del Zika, que podría ascender a un gran número de casos a medida que la epidemia continúa. Brasil, El Salvador, Colombia y Venezuela han informado aumentos en los casos de síndrome de Guillain-Barré que coinciden con sus epidemias de virus Zika, incluidas infecciones confirmadas por PCR. (39)

En Colombia un estudio publicado en octubre de 2016 evaluó Un total de 68 pacientes con el síndrome de Guillain-Barré en seis hospitales. Fueron evaluados clínicamente, y por medio de estudios serológicos 42 de los pacientes. Se realizaron ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para determinar la presencia de ZIKV en sangre, líquido cefalorraquídeo y orina, así como también ensayos de anticuerpos antilavivirus. Que dieron como resultado que el diagnóstico de infección por ZIKV se clasificó como: definitivo en 17 pacientes, probable en 18 pacientes y se sospechó en 33 pacientes. (40)

7.8.9.5. VIRUS DEL DENGUE (VD)

El vector principal del dengue es el femenino. Del mosquito aedes aegypti. Hay cuatro serotipos del virus del dengue (den - 1-4), (arn). Son antigénicamente estrechamente relacionados, pero mientras que la infección con un serotipo produce inmunidad de por vida a ese serotipo, la inmunidad a otros serotipos dura solo unos pocos meses. El dengue tiene un período de incubación de 3 a 14 días en los que la replicación viral tiene como blanco las células reticuloendotelial, tales como células

dendríticas, hepatocitos y células endoteliales que resultan en la producción de mediadores inmunes. La recuperación suele ser completa alrededor de los 7-10 días. (41)

El dengue es una enfermedad infecciosa producida por el virus del dengue (VD), que puede evolucionar hacia fiebre hemorrágica dengue y síndrome de choque por dengue. El VD es causante de la producción de autoanticuerpos contra células humanas. Una amplia variedad de factores han sido asociados al síndrome de activación de macrófagos, incluyendo infecciones, fármacos y enfermedades autoinmunes de base (lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. (42)

Se ha propuesto que el desbalance autoinmune que se presenta en la infección por VD se debe a que en presencia de anticuerpos reactivos no neutralizantes que se encuentran en la circulación de individuos infectados y una respuesta inadecuada de anticuerpos debido al polimorfismo que se presenta en varios tipos de leucocitos en cuya superficie se encuentran los receptores FC que son glucoproteínas las cuales facilitan la entrada viral de distintos serotipos de dengue a través del receptor FC, que empeora el estado del paciente mediante la síntesis de citocinas pro inflamatorias como lo son $\text{tnf-}\alpha$ e il-1 que perpetúan la respuesta inmunitaria además, Rajadhyaksha et al. Proponen que la viremia del dengue podría conllevar a un aumento de la formación de complejos inmunes en pacientes que están predispuestos a desarrollar una enfermedad autoinmune. Además, se puede sospechar que los anticuerpos anti-dengue Ns1 muestran reactividad cruzada con células endoteliales e inhiben la forma activa del plasminógeno por mimetismo molecular (41)43)

7.8.9.6. VD Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Tanto la infección por dengue y les tienen manifestaciones comunes como lo son: fiebre, artralgia, erupción cutánea, leucopenia con trombocitopenia y serositis. Sin embargo la gran diferencia entre estos es el tiempo de en el que las manifestaciones clínicas están presentes, entonces ante la presencia de infección con dengue y serología positiva con cronicidad o agravamiento de los síntomas es importante sospechar de la patología autoinmune (44)

En un reporte de caso realizado por Rajadhyaksha et al. En 2012 mencionan la teoría de susceptibilidad genética así como también que la presencia de un LES subclínico no diagnosticado se manifieste clínicamente debido a la infección por dv como desencadenante de una inmunidad disfuncional (41)

Talib sh et al en 2013 de también en un reporte de caso concluyen que esta relación puede estar dada por posibilidades principales relacionadas con la asociación de la fiebre del dengue con la nefritis lúpica y LES:

1. El caso podría estar relacionado con nefropatía p-anca positiva.
2. El caso tenía síndrome de lupus subclínico con nefritis por lupus y la aparición posterior de dengue provocó un brote de lupus.
3. La aparición de nefritis lúpica es una enfermedad de novo que se observa como una enfermedad viral post-dengue

Además, dan como recomendación extender las investigaciones para el reconocimiento de la enfermedad del lupus en todos los casos de dengue seropositivo, especialmente en las regiones

endémicas del dengue, para evitar el diagnóstico tardío no deseado del lupus eritematoso sistémico / nefritis y su manejo (44)

7.8.9.7. VD Y SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE (SGB)

El SGB es la causa más común de falla neuromuscular aguda a nivel mundial y se ha asociado a numerosas infecciones, Sin embargo, existen reportes de que el SGB asociado a dengue puede explicar hasta 30% de los casos de falla neuromuscular aguda, sobre todo en regiones endémicas. La primera vez que se asoció el virus del dengue al Síndrome de Guillain Barre data de 1990 sin embargo para ese entonces no estaban muy claros los mecanismos fisiopatológicos subyacentes los cuales no siguen siendo claros hoy día pero se atribuyen a la teoría de la mímica molecular (45)(46)

Clásicamente, el Síndrome de Guillain Barré es descrito como una enfermedad autoinmune postinfecciosa del sistema nervioso periférico, en la que los anticuerpos de reacción cruzada generados originalmente contra componentes de microorganismos infecciosos se unen a componentes de las células de Schwann, que conforman la mielina de los nervios periféricos; esto se resume en un modelo inmune conocido como mímica molecular mencionada anteriormente. Los complejos inmunes formados inician la activación de la cascada del complemento, lo que tiene serias consecuencias inmunopatogénicas como la formación del complejo de ataque a membrana sobre la mielina y el axón el cual es el responsable la degeneración vesicular y las alteraciones de la conductividad nerviosa que se presentan en esta enfermedad. (46)

Además, los fragmentos de complementos conocidos como anafilotóxicas (C4a y C5a) y liberados por la activación de la cascada zimógena son los responsables de la atracción quimiotáctica de células

inmunes inflamatorias como monocitos y linfocitos T, que amplificarán el proceso inflamatorio sobre el nervio, por liberación de citocinas como el TNF- α , la IL-1 β y la IL-6 (46)

7.8.9.8. CHINKUNGUNYA (CHIKV)

Virus Chikungunya (CHIKV) es un virus transmitidos por artrópodos, o arbovirus, transmitida por *Aedes albopictus* y *Aedes aegypti* mosquitos, Desde 1999, el chikungunya ha (re) emergido epidémicamente en áreas tropicales y subtropicales de todo el mundo y, más recientemente, ha tenido como objetivo las Américas, causando un estimado de 1,675,000 casos desde principios de 2014 en adelante, además en la mayoría de los casos de enfermedad aguda tuvo un impacto a largo plazo en la salud en una proporción considerable de los afectados. El debut típico la enfermedad cursa con fiebre elevada de 3 a 10 días, añadiéndose en la mitad de pacientes dolor y/o derrame articular ¹ que se inicia de 2 a 5 días después de la fiebre (47)

Los mecanismos fisiopatológicos de las secuelas a largo plazo de la infección por CHIKV son aún desconocidos, Couderc et al. en su estudio detectó CHIKV principalmente en los fibroblastos del tejido conectivo en músculos, articulaciones y piel de ratones infectados, pero también en humanos. Además mostraron el papel crucial de IFN en la fisiopatología del CHIKV en modelos de ratón. Los ratones con IFN menos funcional tenían una mayor carga viral y una enfermedad más grave. (48)

La relación de la infección con el desarrollo de enfermedades autoinmunes se ha descrito anteriormente, se cree que debido a una reacción cruzada de autoanticuerpos contra antígenos específicos de virus es la responsable de este fenómeno. Los antígenos del CHIKV podrían desencadenar específicamente anticuerpos autoinmunes y de esta manera desarrollar patologías como Artritis Reumatoide y Síndrome de Guillain Barre. (47)(49)

7.8.9.9. CHIKV Y ARTRITIS

En particular, la respuesta inflamatoria durante la infección por alfavirus en la articulación es muy similar a la de la artritis reumatoide, con un patrón similar de infiltración de leucocitos, producción de citoquinas y activación del complemento. Se ha descrito que durante la infección La severidad de la sintomatología en las etapas iniciales de la infección por CHIKV podrían determinar el tiempo de resolución y el riesgo de desarrollar una artritis de larga evolución los mecanismos que pueden llevar a la cronificación de la artritis no han sido bien establecidos. Sin embargo, la presencia de ARN de CHIKV en líquido sinovial en la fase aguda ha sido solamente demostrada en modelos animales. Asimismo, se ha demostrado un papel central de la activación de los macrófagos de la sinovial en la inflamación articular persistente (48) (50) (51)

Moro et al. Evaluaron 132 pacientes con dolor articular persistente 4 a 5 meses después de la fase aguda de una infección por CHIKV. De estos, 44 (33,3%) recibieron el diagnóstico de artritis, 13 (9,8%) tenosinovitis, 12 (9,1%) fibromialgia, 65 (49,2%) síndrome de artralgia, 17 (12,9%) un diagnóstico diferente y uno no recibió diagnóstico (52)

Otro estudio realizado por Yaseen et al, de una muestra de 403 pacientes CHIKV positivo, 57 de los pacientes positivos a CHIKV (14.1%) reportaron artritis secundaria a la infección por el virus (53)

Essackjee et al. Incluyeron 173 pacientes con CHIKV +, 9 de los cuales (5%) cumplieron con los criterios de una versión modificada del Colegio Americano de Reumatología, 27.5 meses después de la fase aguda. (54)

7.8.9.9.1. CHIKV Y GUILLAIN BARRE (SGB)

La asociación entre estas 2 entidades aún no ha sido descrita totalmente. Entre los mecanismos fisiopatológicos se menciona que los monocitos son las células involucradas en la diseminación viral y están relacionadas con la aparición de complicaciones crónicas en los pacientes, puesto que estas pueden ayudar a transportar los virus a otros tejidos con poco acceso celular, como el cerebro y los nervios. Este proceso inflamatorio puede persistir más de un año después de los síntomas iniciales y afectar músculos, articulaciones y nervios periféricos provocando la patología, (55)

A nivel mundial son pocos los casos reportados sobre esta asociación, el más reciente publicado por Ledmar J. et al. En Colombia paciente con síntomas, signos y serología positiva para Enfermedad por chikungunya con déficit motor de novo progresivo, asociado a paresias y parálisis en las extremidades de manera simétrica, con arreflexia generalizada, Se realizó electromiografía y se determinó la velocidad de conducción nerviosa, en las que se documentó disminución de la conducción nerviosa y ausencia de ondas F que comprometía las raíces de C6 hasta S1 e indicaba una polirradiculoneuropatía mixta (axonal y desmielinizante). Compatible con SGB. (55)

8- MARCO CONCEPTUAL

Inmunidad: calidad de no ser susceptible o no verse afectado por una enfermedad o proceso. (56)

Autoinmunidad: proceso anormal en el que el cuerpo reacciona contra sus propios tejidos. . (56)

Antígenos: sustancia generalmente proteica, que da lugar a la formación de un anticuerpo con el que reacciona específicamente. . (56)

Anticuerpos: inmunoglobulina esencial en el sistema inmunitario producido en el tejido linfoide en respuesta a bacterias, virus, u otras sustancias antigénicas. . (56)

Virus: microorganismo diminuto, mucho más pequeño que una bacteria, que al no poseer una actividad metabólica independiente solo puede reproducirse dentro de una célula animal o vegetal viva. . (56)

Sistema inmunológico: Complejo bioquímico que protege el organismo frente a los gérmenes patógenos y otros cuerpos extraños. . (56)

Antígeno: Sustancia generalmente proteica que da lugar a la formación de un anticuerpo con el que reacciona específicamente. . (56)

Patógeno: Cualquier microorganismo capaz de producir una enfermedad. . (56)

Inmunidad innata: Inmunidad natural. . (56)

Inmunidad adaptativa: Mecanismo de la inmunidad adquirida que se genera por la función dominante de los linfocitos T. (56)

Enfermedades autoinmunes: Cualquiera de los componentes de un gran grupo de procesos caracterizados por la degeneración o alteración de las funciones del sistema inmunitario del organismo.

. (56)

Carcinoma: neoplasia epitelial maligna que tiende a invadir los tejidos circundantes y metastatizar en regiones distantes del organismo. . (56)

Médula ósea: sustancia blanda especializada que rellena los espacios del hueso esponjoso de la epífisis La Medula Amarilla, grasa, se encuentra en el hueso compacto de la mayoría de las epífisis del adulto, mientras que La Medula Roja se encuentra en muchos huesos del lactante y del niño y en el tejido óseo de las epífisis proximales del humero, fémur, esternón, costillas y cuerpos vertebrales del adulto. . (56)

Hongo: organismo heterótrofo similar a los vegetales pero que se diferencia de estos por carecer de clorofila. (56)

Gen: unidad biológica de material genético y de herencia biológica. (56)

Organismo: todo ser vivo animal o vegetal capaz de desempeñar funciones a través de órganos u orgánulos mutuamente dependientes. (56)

Bacteria: cualquier microorganismo unicelular de la clase Esquizomicetos. . (56)

Microorganismos: cualquier organismo diminuto, habitualmente microscópico, capaz de realizar procesos vitales. . (56)

Infección: invasión del organismo por microorganismos patógenos que se producen y multiplican causando un estado morbozo por lesión celular local, secreción de una toxina o al provocar una reacción antígeno-anticuerpo en el huésped. (56)

Síntoma: índice subjetivo de una enfermedad o cambio de estado tal como lo percibe el paciente. . (56)

Cefalea: dolor de cabeza debido a múltiples causas. (56)

Esplenomegalia: aumento de tamaño del vaso que se relaciona con hipertensión portal, anemia hemolítica, enfermedad de Niemann-Pick, paludismo y muchas otras enfermedades. . (56)

Diabetes: trastorno caracterizado por la excesiva excreción de orina. . (56)

Faringitis: inflamación o infección de la faringe que suele producir dolor local. . (56)

Sistema linfático: Red amplia y compleja de capilares, vasos de pequeño calibre, válvulas, conductos, ganglios y órganos que contribuyen al mantenimiento del medio líquido interno de la totalidad del organismo, produciendo, filtrando y conduciendo linfa y diversas células sanguíneas. . (56)

Linfocitos: Tipo de leucocito agranulocítico de pequeño tamaño que se origina a partir de las células germinales fetales y se desarrolla en la médula ósea. . (56)

Monocitos: leucocito mononuclear grande, con núcleo ovoide o arriñonado, que contiene material cromatinico lineal suelto. (56)

Macrófagos: Célula fagocítica del sistema reticuloendotelial como las células de Kupffer del hígado, los esplenocitos del bazo y los histocitos del tejido conjuntivo laxo. . (56)

Neutrófilos: leucocito polimorfonuclear que se tiñe con facilidad con colorantes neutros. Son los leucocitos circulantes esenciales para la realización de la fagocitosis y proteólisis, procesos en los que se eliminan y destruyen bacterias, restos celulares y partículas sólidas. (56)

Eosinófilos: leucocito granulocítico, bilobulado, algo mayor que el neutrófilo que se caracteriza por la presencia de un gran número de gránulos citoplasmáticos gruesos y refráctiles que se tiñen con la tinción ácida eosina. Los eosinófilos constituyen del 1 al 3 de los leucocitos del organismo. . (56)

Basófilos: leucocito granulocítico caracterizado por poseer un núcleo segmentado que contiene gránulos que se tiñen de azul cuando se exponen a un tinte básico. Los basófilos representan el 1% o menos del recuento total de leucocitos que aumenta en las enfermedades mielo proliferativas y disminuye en las reacciones alérgicas graves. . (56)

Mastocitos: constituyente celular del tejido conjuntivo que contiene grandes gránulos basófilos portadores de heparina, serotonina, bradiquina e histamina. . (56)

Citolisina: anticuerpo que disuelve células antigénicas. Algunos tipos son bacteriolisina, la hemolisina. . (56)

9- MARCO LEGAL

La Constitución Nacional define la atención en salud y la seguridad social como servicios públicos de carácter obligatorio a cargo del Estado, que deben ser prestados conforme a los principios de eficiencia, universalidad y solidaridad. Esto implica una responsabilidad indelegable para el Estado, que no se altera por la facultad que le confiere la Constitución de delegar la prestación de servicios en entidades privadas, sobre las cuales existe un deber de vigilancia y control y quienes deben asumir la prestación de los servicios de salud con criterios de responsabilidad social(57).

DERECHO A LA SALUD-Flexibilización del juicio de procedibilidad de la acción de tutela cuando se trata de sujetos de especial protección constitucional(57)

Este tribunal ha advertido que el juicio de procedibilidad del amparo debe ser menos estricto cuando se trata de sujetos de especial protección constitucional. Precisamente, ha señalado que “existen situaciones especiales en las que el análisis de procedencia de la acción debe desatarse de manera más amplia y permisiva, en atención a la especial naturaleza de las personas que solicitan la protección de sus derechos constitucionales fundamentales”. Así las cosas, el fallador debe valorar las condiciones específicas del beneficiario del amparo, por cuanto la presencia de sujetos de especial protección constitucional como los niños y niñas, las personas que padecen alguna discapacidad, las mujeres embarazadas y los adultos mayores, entre otros, flexibiliza el examen general de procedibilidad de la acción, como lo ha sostenido la jurisprudencia constitucional. (57)

PRINCIPIO DE SUBSIDIARIEDAD EN MATERIA DE SALUD-Mecanismo jurisdiccional que se ejerce ante la Superintendencia de Salud no ha sido reglamentado y por tanto, no es idóneo y eficaz para la defensa de los derechos de los usuarios(57)

FUNDAMENTALIDAD DEL DERECHO A LA SALUD-Principios rectores como eficiencia, universalidad y solidaridad(57)

La fundamentalidad del derecho a la salud se hace efectiva a partir del cumplimiento de los principios de continuidad, integralidad y la garantía de acceso a los servicios, entre otros. Con base en ello, está constitucionalmente prohibido, salvo las excepciones previstas en la sentencia C-800 de 2003, que una entidad abandone el tratamiento al que se somete a una persona, su evolución diagnóstica y la búsqueda de alternativas para confrontar la enfermedad. (57)

Ley Estatutaria No. 1751

Por Medio de la cual se Regula el Derecho Fundamental a la Salud y se Dictan Otras Disposiciones.

El Congreso de Colombia Decreta:

Capítulo

I

Objeto, Elementos Esenciales, Principios, Derechos y Deberes

Artículo 1º. Objeto. La presente ley tiene por objeto garantizar el derecho fundamental a la salud, regularlo y establecer sus mecanismos de protección.

Artículo 2°. Naturaleza y contenido del derecho fundamental a la salud. El derecho fundamental a la salud es autónomo e irrenunciable en lo individual y en lo colectivo.

Comprende el acceso a los servicios de salud de manera oportuna, eficaz y con calidad para la preservación, el mejoramiento y la promoción de la salud. El Estado adoptará políticas para asegurar la igualdad de trato y oportunidades en el acceso a las actividades de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y paliación para todas las personas. De conformidad con el artículo 49 de la Constitución Política, su prestación como servicio público esencial obligatorio, se ejecuta bajo la indelegable dirección, supervisión, organización, regulación, coordinación y control del Estado.

Artículo 3°. Ámbito de aplicación. La presente ley se aplica a todos los agentes, usuarios y demás que intervengan de manera directa o indirecta, en la garantía del derecho fundamental a la salud.

Artículo 6°. Elementos y principios del derecho fundamental a la salud. El derecho fundamental a la salud incluye los siguientes elementos esenciales e interrelacionados:

a) Disponibilidad. El Estado deberá garantizar la existencia de servicios y tecnologías e instituciones de salud, así como de programas de salud y personal médico y profesional competente;

b) Aceptabilidad. Los diferentes agentes del sistema deberán ser respetuosos de la ética médica así como de las diversas culturas de las personas, minorías étnicas, pueblos y comunidades, respetando sus particularidades socioculturales y cosmovisión de la salud, permitiendo su participación en las decisiones del sistema de salud que le afecten, de conformidad con el artículo 12 de la presente ley y responder adecuadamente a las necesidades de salud relacionadas con el género y el ciclo de vida.

Los establecimientos deberán prestar los servicios para mejorar el estado de salud de las personas dentro del respeto a la confidencialidad;

c) Accesibilidad. Los servicios y tecnologías de salud deben ser accesibles a todos, en condiciones de igualdad, dentro del respeto a las especificidades de los diversos grupos vulnerables y al pluralismo cultural. La accesibilidad comprende la no discriminación, la accesibilidad física, la asequibilidad económica y el acceso a la información.

d) Calidad e idoneidad profesional. Los establecimientos, servicios y tecnologías de salud deberán estar centrados en el usuario, ser apropiados desde el punto de vista médico y técnico y responder a estándares de calidad aceptados por las comunidades científicas. Ello requiere, entre otros, personal de la salud adecuadamente competente, enriquecida con educación continua e investigación científica y una evaluación oportuna de la calidad de los servicios y tecnologías ofrecidos. (58)

SENTENCIA T-014/17

DERECHO A LA SALUD DEL ADULTO MAYOR-Protección reforzada por ser sujeto de especial protección constitucional

DERECHO FUNDAMENTAL A LA SALUD-Carácter autónomo e irrenunciable

DERECHO A LA SALUD Y A LA VIDA DIGNA-Suministro de medicamentos y elementos esenciales para sobrellevar un padecimiento o enfermedad que afecte la calidad y la dignidad de la vida.

Artículo 11. Sujetos de especial protección. La atención de niños, niñas y adolescentes, mujeres en estado de embarazo, desplazados, víctimas de violencia y del conflicto armado, la población adulta

mayor, personas que sufren de enfermedades huérfanas y personas en condición de discapacidad, gozarán de especial protección por parte del Estado. Su atención en salud no estará limitada por ningún tipo de restricción administrativa o económica. Las instituciones que hagan parte del sector salud deberán definir procesos de atención intersectoriales e interdisciplinarios que le garanticen las mejores condiciones de atención.

En el caso de las mujeres en estado de embarazo, se adoptarán medidas para garantizar el acceso a los servicios de salud que requieren durante el embarazo y con posterioridad al mismo y para garantizar que puedan ejercer sus derechos fundamentales en el marco del acceso a servicios de salud.(59)

10- OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

TABLA 1: VARIABLES

NUMERO	NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	NATURALEZ A DE LA VARIABLE	INDICADO RES
1	Edad	Años cumplidos a la fecha del estudio	Cuantitativa	Años
2	Sexo	Pertenencia a género femenino o masculino	Cualitativa	masculino-femenino
3	Régimen de salud	Afiliación a la que pertenece cada individuo	Cuantitativa	contributivo-subsubsidado-especial

11- METODOLÓGÍA

11.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

11.2. POBLACION OBJETO DE ESTUDIO

La población objeto de estudio en este proyecto investigativo son 25 pacientes de ambos sexos entre las edades de 40 a 70 años que fueron diagnosticados con una enfermedad autoinmune y presentan un antecedente patológico de una enfermedad infecciosa y acudieron a la clínica Cartagena del de la ciudad de Cartagena, Bolívar en el año 2017 y 2018.

11.3. TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS

La recolección de los datos que realizamos será a través de una fuente secundaria, debido a que ejecución del estudio se realizara por medio de las historias clínicas de los pacientes que reposan en el archivo de la clínica Cartagena del Mar de la ciudad de Cartagena, Bolívar, durante los años 2017 y 2018 y de la ayuda de fuentes bibliográficas como Clinical Key, Scopus, Scielo, para la ejecución del marco teórico. Posteriormente procederemos a aplicar los criterios de inclusión y exclusión para escoger los datos objetos de estudios ya predefinidos.

11.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos, sin restricción etaria, que hayan padecido una patología de etiología viral y/o una enfermedad autoinmune que hayan consultado a la clínica Cartagena del mar entre el periodo del primer trimestre del 2017 y el último trimestre de 2018

11.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

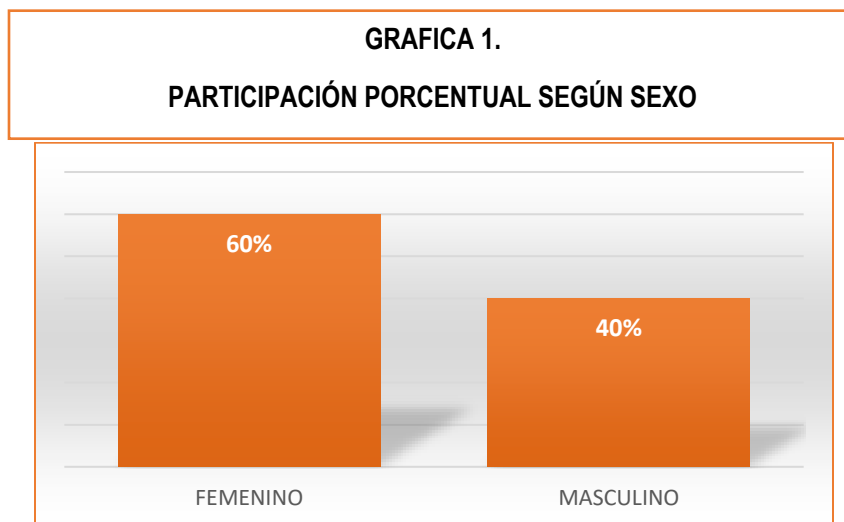
Pacientes que se encuentren hospitalizados, que tengan alguna patología diferente a las antes mencionadas, pacientes con déficit cognitivo y antecedentes de patologías cerebrales.

12- RESULTADOS

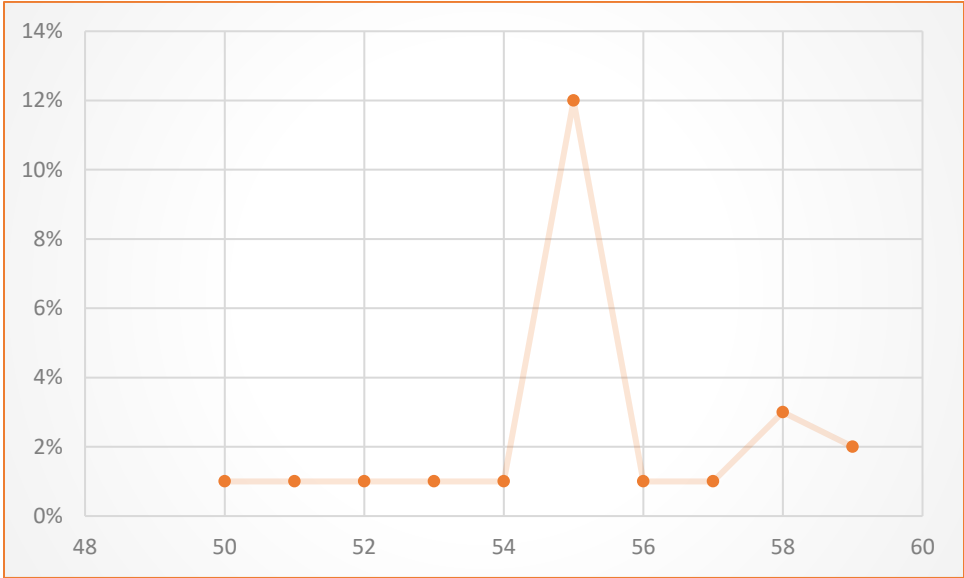
Después de recibir la base de datos facilitada por la Clínica Cartagena del Mar, se realizó la revisión de un total de 300 historias clínicas, de estas se excluyeron 200 historias clínicas por presentar patologías diferente a las de estudios, 64 registros de historias clínicas con patologías cerebrales que son indicador de exclusión de dichos pacientes y 11 historias clínicas de pacientes con déficit cognitivo, quedando para el análisis final un total de 25 pacientes de ambos sexos, entre las edades de 40 a 70 años con antecedentes de enfermedad viral o una enfermedad autoinmune y que hayan acudido por primera vez a las instalaciones de la Clínica Cartagena del Mar durante el periodo comprendido entre el 2017 y 2018.

TABLA 2. PARTICIPACIÓN PORCENTUAL SEGÚN SEXO		
SEXO	Ni	Fi
FEMENINO	15	60%
MASCULINO	10	40%
Total	25	100.00%

Tabla 1. PARTICIPACION PORCENTUAL SEGÚN SEXO.



GRAFICA 2
PARTICIPACIÓN PORCENTUAL SEGÚN EDAD

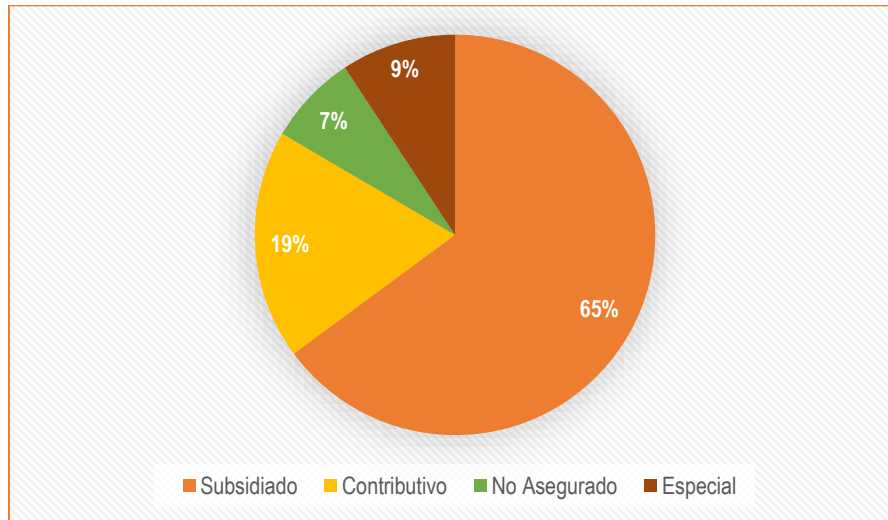


La mediana de edad para la población de estudio, fue de 55 años con recorrido intercuartílico (RI) entre 40 y 70 años. El 60% correspondió al sexo femenino y el 40% al sexo masculino. (Ver tabla 2) (Gráfica 1).

TABLA 3. PORCENTAJE SEGÚN AFILIACIÓN		
RSSS	Ni	Fi
SUBSIDIADO	14	56%
CONTRIBUTIVO	4	16%
ESPECIAL	2	8%
NO ASEGURADO	5	6,3%
TOTAL	25	100,0%

Tabla 2. PORCENTAJE SEGÚN AFILIACIÓN.

**GRAFICA 3.
PORCENTAJE SEGÚN AFILIACION**



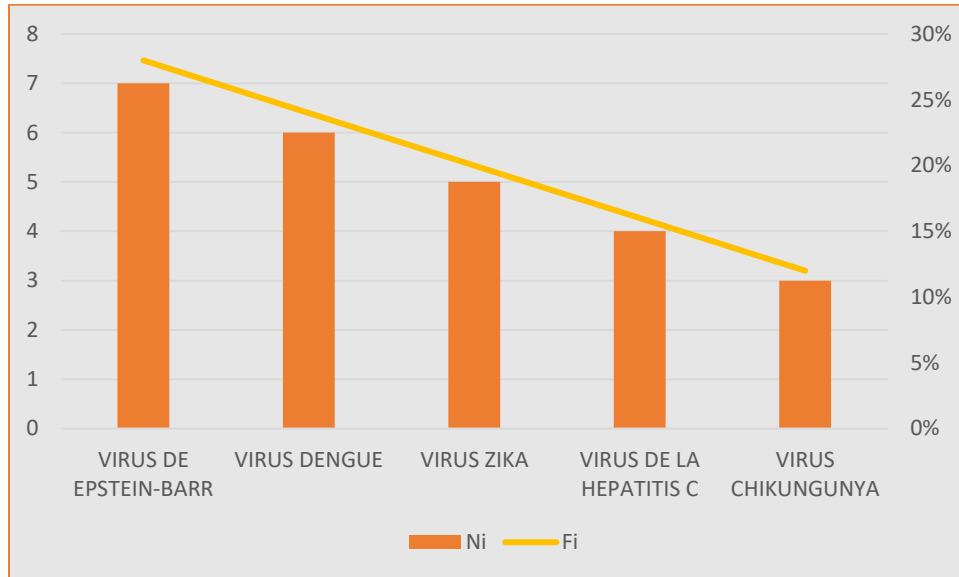
Una de las variables demográficas que se estudio fue el Régimen de Seguridad Social en Salud del cual el más frecuente fue el subsidiado con 56%, seguido del contributivo 16%; esta variable se determinó para investigar si era posible que por mala atención prestada al paciente esto se convirtiera en factor de riesgo para mala resolución de una enfermedad viral y posteriormente una patología debido a eso, es de pleno conocimiento que el régimen contributivo tiene mejores beneficios en promoción y prevención de determinadas patologías. (ver tabla 3) (gráfica 2).

TABLA 4. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON LAS DIFERENTES INFECCIONES EN ESTUDIO

ANÁLISIS DE MUESTRA	Ni	Fi
VIRUS DE EPSTEIN-BARR	7	28%
VIRUS DENGUE	6	24%
VIRUS ZIKA	5	20%
VIRUS DE LA HEPATITIS C	4	16%
VIRUS CHIKUNGUNYA	3	12%
TOTAL	25	100,0%

Tabla 4. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON LAS DIFERENTES INFECCIONES EN ESTUDIO.

GRAFICO 4. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON LAS DIFERENTES INFECCIONES EN ESTUDIO



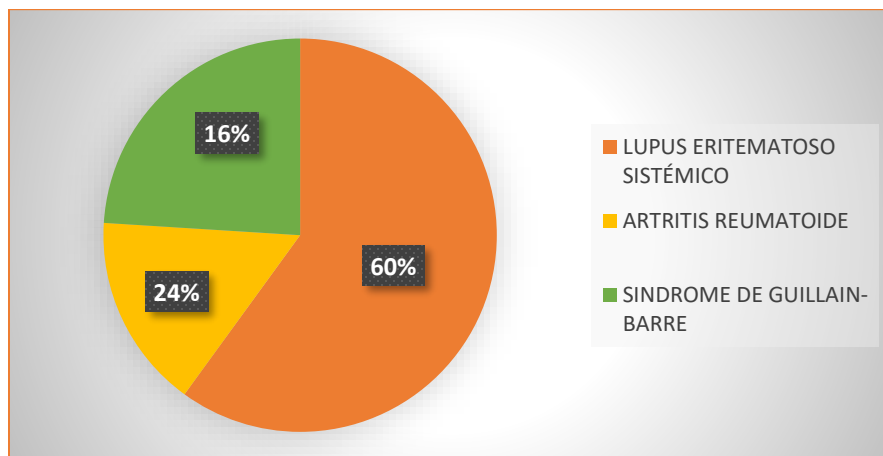
Siendo las infecciones virales el mayor factor de este estudio, se evidencio que cada paciente en estudio de la Clínica Cartagena del Mar. Se determinó que un 28% fueron pacientes que padecían de Virus de Epstein-Barr y fue complementado por Virus Dengue con un 24%. La muestra restante fue de Virus de la Hepatitis C con 16%, Virus Zika con un 12% y con 12% el Virus Chikungunya para dar un total del 100% de la muestra de pacientes. (ver tabla 4) (gráfica 3).

TABLA 5. PATOLOGIAS AUTOINMUNES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES

PATOLOGIA AUTOINMUNE	Ni	Fi
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	15	60%
ARTRITIS REUMATOIDE	6	24%
SINDROME DE GUILLAIN-BARRE	4	16%
TOTAL	25	100,0%

Tabla 5. PATOLOGIAS AUTOINMUNES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES.

GRAFICO 5.
PATOLOGIAS AUTOINMUNES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES AGUDA

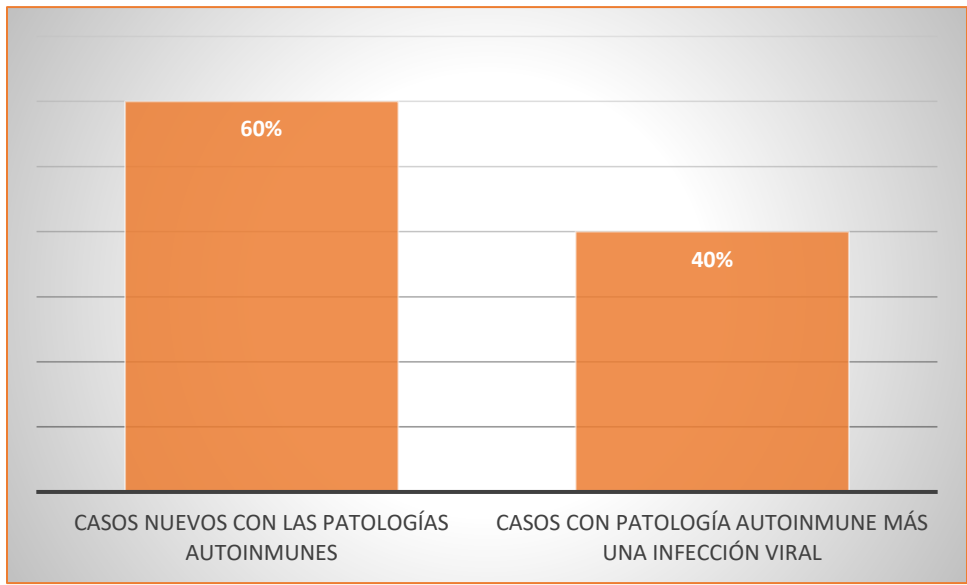


Al identificar las infecciones virales presentadas por el total de número de casos estudiados se debió establecer las patologías autoinmunes que posteriormente presentaron este grupo de pacientes. (ver tabla 5) (gráfica 4).

TABLA 6.		
PROPORCION DE LA CONDICION DE INGRESO DE LOS PACIENTES		
CONDICION DE INGRESO	Ni	Fi
CASOS NUEVOS CON LAS PATOLOGÍAS AUTOINMUNES	15	60%
CASOS CON PATOLOGÍA AUTOINMUNE MÁS UNA INFECCIÓN VIRAL	9	40%
TOTAL	25	100,0%

Tabla 6. PROPORCION DE LA CONDICION DE INGRESO DE LOS PACIENTES.

GRAFICA 6.
PROPORCION DE LA CONDICION DE INGRESO DE LOS PACIENTES

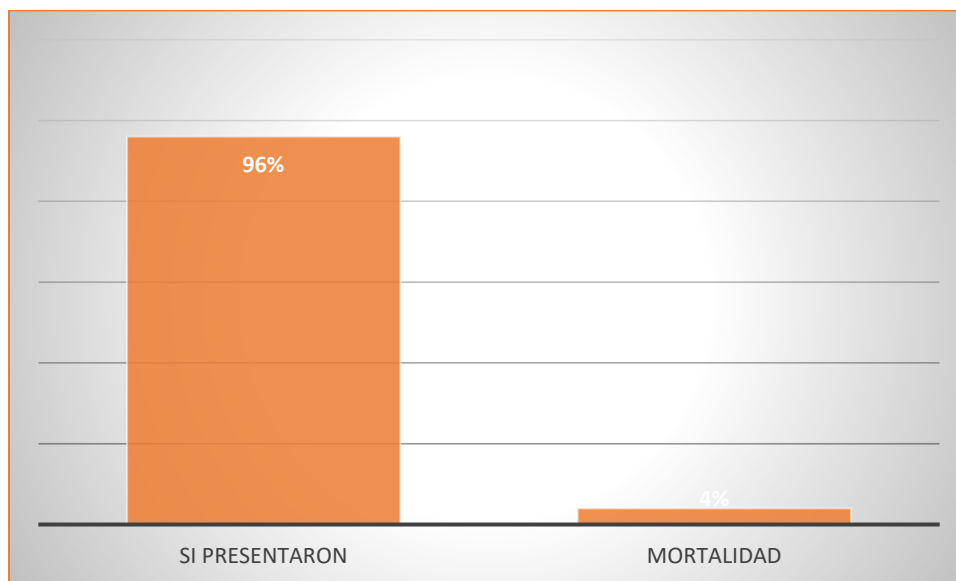


La condición de los pacientes al ingreso fue casos nuevos con las patologías autoinmunes en estudio teniendo un porcentaje del 60%, además se identificó un 28% de pacientes con patología autoinmune más una infección viral y 12% de los pacientes estudiados no presentó ninguna patología autoinmune de ingreso o egreso. (ver tabla 6) (gráfica 5).

TABLA 7.		
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON PATOLOGÍAS AUTOINMUNES		
PATOLOGÍAS AUTOINMUNES	Ni	Fi
SI PRESENTARON	24	96%
MORTALIDAD	1	4%
TOTAL	25	100%

Tabla 7. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON PATOLOGIAS AUTOINMUNES.

GRAFICA 7.
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON PATOLOGIAS AUTOINMUNES

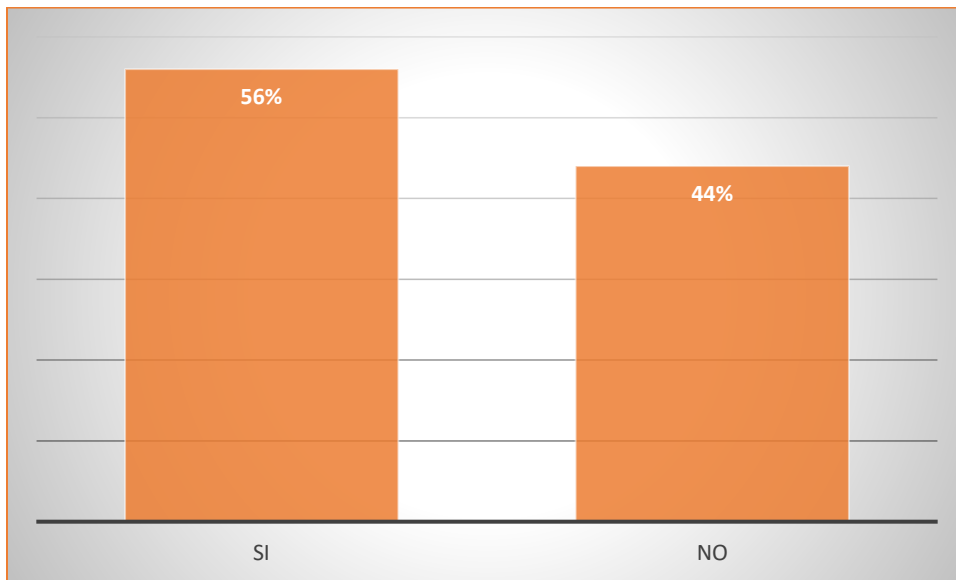


La proporción de pacientes que presentaron patologías autoinmunitarias que asistieron a la Clínica del mar fue de 68%, la mortalidad fue de 4% correspondientes a los pacientes con patologías autoinmunes complicadas, un 28% de los pacientes no presentaron estas patologías autoinmunes en estudio y se le realizó estudio y seguimiento a todas las historias clínicas. (ver tabla 7) (gráfica 6).

TABLA 8.		
PACIENTES QUE PRESENTARON DEPLECION DEL ESTADO DE SALUD		
PRESENTO CAMBIOS	Ni	Fi
SI	14	56%
NO	11	44%
TOTAL	25	100,0%

Tabla 8. PACIENTES QUE PRESENTARON DEPLECION DEL ESTADO DE SALUD.

GRAFICO 8. PACIENTES QUE PRESENTARON COMPLICACIONES DEL ESTADO DE SALUD

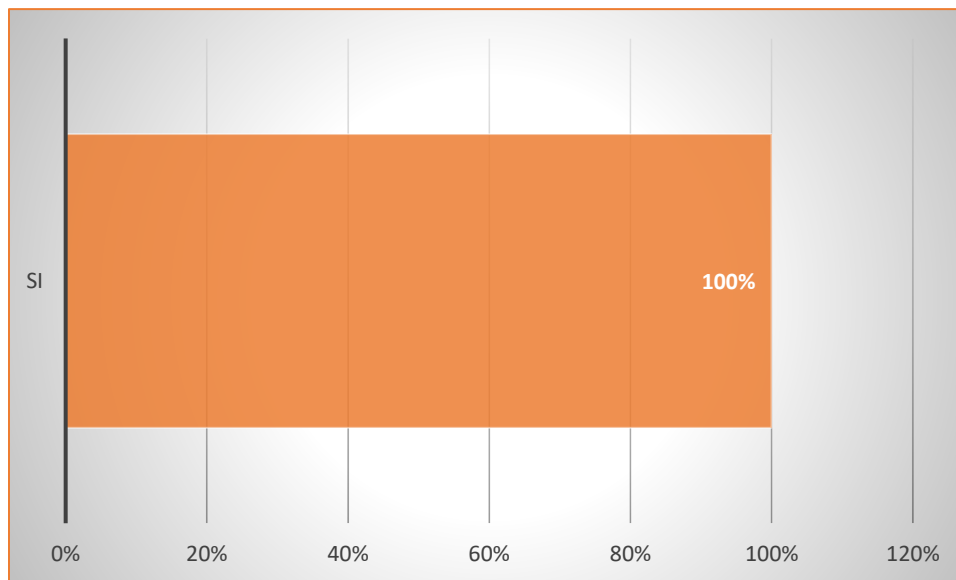


La complicación del estado de salud después de presentar la infección viral, es la disminución del buen estado de salud y consecuentemente menor tiempo de no enfermedad, más del 56% de los pacientes de la Clínica Cartagena del Mar presentaron este factor. (ver tabla 8) (gráfica 8).

TABLA 9. PACIENTES QUE DESARROLLARON ENFERMEDAD AUTOINMUNE RELACIONADA CON LAS INFECCIONES VIRALES		
	Ni	Fi
SI	25	100%
TOTAL	25	100,0%

Tabla 9. PACIENTES QUE DESARROLLARON ENFERMEDAD AUTOINMUNE RELACIONADA CON LAS INFECCIONES VIRALES.

GRAFICO 9. PACIENTES QUE DESARROLLARON ENFERMEDAD AUTOINMUNE RELACIONADA CON LAS INFECCIONES VIRALES



Teniendo en cuenta todas las variables analizadas se puede decir que el 100% de los pacientes de grupo etario entre 40 – 70 años de edad del servicio de la Clínica Cartagena del Mar en el periodo del año 2017 - 2018, desarrollaron patologías autoinmunitarias.

13- CONCLUSIONES

Como resultado de la investigación realizada, se puede concluir que, si hay una relación entre las enfermedades de etiología viral con la presentación de patologías autoinmunes, sin embargo, no significa que por el hecho de presentar una enfermedad viral consecuentemente se desarrolle una patología autoinmune, esto depende de otros factores tales, como los antecedentes personales y familiares, la edad, el sexo y las complicaciones asociadas o no a la carga viral.

Los resultados de las variables que se desarrollaron en el presente trabajo evidenciaron el sexo femenino es el más afectado (60%) en relación con el masculino de un 40%, otra variable fue la edad, en donde se escogieron pacientes entre las edades de 40 a 70 años, arrojándonos una edad promedio de 52,09 años, en cuanto al régimen de salud, el subsidiado fue el más afectado. además de esto, las enfermedades virales más comunes fueron por virus del Epstein Bar (28%) dengue (24%) y zika (20%) y las patologías autoinmunes que más se desarrollaron fueron lupus eritematoso sistémico, seguido de la artritis reumatoide confirmando que la mayoría de los pacientes (72%) si tuvieron un desenlace con patología autoinmune.

14- RECOMENDACIONES

Durante el proceso investigativo se evidencio de manera clara que un gran número de las historias clínicas provistas por la clínica Cartagena del mar tenían una baja calidad en la redacción, debido a que en la mayoría se encontraron falencias en cuanto a la información plasmada en la enfermedad actual y aún más falencias en la minuciosidad de los antecedentes tanto personales como familiares; Motivo por el cual hacemos las siguientes recomendaciones:

- Mejorar el proceso de descripción de cada uno de los síntomas presenta el paciente teniendo en cuenta, gravedad, cronología y demás parámetros semiológicos que ayuden a proveer una imagen más clara del cuadro clínico del paciente.
- Indagar de forma perspicaz y con mayor énfasis los antecedentes personales y familiares, de quien consulta teniendo en cuenta que el paciente muchas veces niega por desconocimiento u olvido una patología previa y/o actual
- En el futuro y para investigaciones próximas tener en cuenta no solo la base de datos de pacientes hospitalizados sino también las bases de la consulta externa, debido a que a muchos pacientes se les da de alta con el compromiso de llevar los resultados de los análisis por la consulta externa, por lo que el diagnostico no se hace inmediato sino posteriormente.

15- REFERENCIAS

1. Jadue N., Gonzáles I. Immunopathogenesis of autoimmune diseases. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Vol 23, pags 464-472- 2012
2. Pollard K., Hultman P., Kono D. Immunology and genetics of induced systemic autoimmunity *Autoimmun Rev*, pp. 282-288. 2005
3. Blasco Patiño F.. La infección como origen y desencadenante de enfermedades autoinmunes. *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2002 Ene [citado 2019 Mayo 20]; 19(1): 44-48. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000100011&lng=es.
4. Descamps FJ, van den Steen PE, Nelissen I, van Damme J, Opdenakker G. *Remnant epitopes generate autoimmunity: from rheumatoid arthritis and multiple sclerosis to diabetes*. *Adv Exp Med Biol* 2003;535:69-77.
5. Palmezano-Díaz JM y col.. Prevalence and characterization of autoimmune diseases in patients older than 13 years in a hospital of Colombia. *Med Int Méx*. 2018
6. Cervera Segura R, et al. enfermedad autoinmune e infección: una relación bidireccional. *rev clin esp* 2003;203(4):167-9
7. Zitelli J, Davis R. Alergia e inmunología. *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*. Cap 4, pag101-135. Séptima edición. 2018
8. López A, Chávez C, Granados J. Función biológica del Complejo principal de histocompatibilidad. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Revista de investigación clínica*. Vol 57, Núm 2. 2005
9. Gebe JA, Swanson E, Kwok WW. HLA class II peptide-binding and autoimmunity. *Tissue Antigens* 2002;59:78-87
10. Vásquez G. Complejo Mayor de Histocompatibilidad y Autoinmunidad. *Revista Colombiana de Reumatología*. Vol 6, núm 3.
11. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry?. *Nature Publishing Group*. Vol 2, Núm 9. 2001
12. Jaramillo F, Gómez L, Anaya J. Regulatory T cells, Infection and Autoimmunity. Therapeutic implications. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2006

13. Vogel A, Manns MP, Strassburg CP. *Autoimmunity and viruses*. Clin Liver Dis 2002;6:451-465.
14. Toussirot Éric MD PhD, Roudier Jean MD PhD, Epstein-Barr virus in autoimmune diseases, Best Practice & Research: Clinical Rheumatology, Volume 22, Issue 5, 2008
15. Implications Zeynel A. Sayiner, MD, Uzma Hepatitis C Virus Infection and Its Rheumatologic Implications Gastroenterology & Hepatology Volume 10, Issue 5 May 2014
16. Agnello V, C. R. (1992). A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*.
17. Mario García-Carrasco, Manel Ramos, Ricard Cervera, Josep Font, Josep Vidal, Francisco J Muñoz, Carles Miret, Gerard Espinosa, Miguel Ingelm. Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjogren's syndrome: Prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. (1997). *Annals of the Rheumatic Diseases*.
18. Carson CW, C. D. (1993). Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol*, 20:304.
19. Karakoç, Y., Dilek, K., Güllülü, M., Yavuz, M.Ç., Ersoy, A., Akalyn, H., & Yurtkuran, M. (1997). Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 56 9, 570-1.
20. D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339:321-3.
21. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2):616-626.
22. Saadoun D, Terrier B, Semoun O, et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011
23. Fessler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21(1):81-98
24. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, et al. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2006;
25. Ramos-Casals M1, Font J, García-Carrasco Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum*. 2000 Dec;43

26. James William D. MD, Elston Dirk M. MD, - Viral Diseases, Andrews' Diseases of the Skin (Thirteenth Edition), 2020, Pages 362-420.e8, ISBN 978-0-323-54753-6,
27. Anette Holck Draborg, Karen Duus, Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus Clin Dev Immunol. 2012
28. Kang I, Quan T, Nolasco H, et al. Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *Journal of Immunology*. 2004; 172(2):1287–1294
29. Moon UY, Park SJ, Oh ST, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Research & Therapy*. 2004
30. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *Journal of Immunology*. 2005
31. J.G., Krimmel M., Steidle M., et al: Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: pp. 1485-1496
32. Toussiro E. y Roudier J. vínculos fisiopatológicos entre la artritis reumatoide y el virus de Epstein-Barr: una actualización. *Columna vertebral de los huesos* 2007 Oct; 74
33. Fernandez-Menendez S, Fernandez-Moran M, Fernandez-Vega I, et al: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. *J Neurol Sci* 2016; 361: pp. 213-219
34. Allen Carl, Rooney Cliona M. - Infectious Mononucleosis and Other Epstein-Barr Virus–Associated Diseases, *Hematology: Basic Principles and Practice* (Seventh Edition), , 2018, Pages 747-759,
35. Fox R.I., Luppi M., Pisa P., et al: Potential role of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 1992;
36. Canción BH 1, Yun SI 1, Woolley M 1, Lee YM 2. Virus Zika: Historia, epidemiología, transmisión y presentación clínica. *J Neuroimmunol*. 2017
37. Monsalve Diana M., Pacheco Yovana, Acosta-Ampudia Zika virus and autoimmunity. One-step forward, *Autoimmunity Reviews*, Volume 16, Issue 12, 2017
38. Sharp TM1, Muñoz-Jordán J1, Perez-Padilla J1 Zika Virus Infection Associated With Severe Thrombocytopenia *Clin Infect Dis*. 2016
39. Smith David W, Mackenzie John, Zika virus and Guillain-Barré syndrome: another viral cause to add to the list, *Lancet, The*, Volume 387, Issue 10027, 2016,
40. Parra B, Lizarazo J, A. Jiménez-Arango J, Zea-Vera A, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. Vol. 375. 2016

41. A.Rajadhyaksha and S Mehra Dengue fever evolving into systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report ,Lupus (2012)
42. Morel Zoilo,Ramírez Andrea, Respuesta autoinmune en niños con dengue. Reporte de casos, Reumatología Clínica, Volume 10, Issue 4, 2014, Pages 257-259
43. García G.: Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. Int J Infect Dis 2011
44. Talib, Sh et al. "Fiebre del dengue que desencadena el lupus eritematoso sistémico y la nefritis por lupus: reporte de un caso". Informes internacionales de casos médicos, revista vol. 6 71-5. 31 de octubre de 2013
45. Medina-González Ramón,Chávez-García Ricardo, Chiquete Erwin, Paredes-Casillas Patricia, Navarro-Bonnet Jorge, Ruiz-Sandoval José Luis Síndrome de Guillain-Barré asociado a dengue. Reporte de caso Revista Mexicana de Neurociencia o Junio, 2011
46. GONZALEZ M, Guillermo; GALVAN M, Angel; ZABALETA O, Mario Alberto and VARGAS P, Nicolas. Síndrome de Guillain Barré causado por el virus del dengue: a propósito de dos casos. *Acta Neurol Colomb*. [online]. 2015, vol.31
47. van Aalst Mariëlle,Nelen Charlotte Marieke,Goorhuis Abraham,Stijnis Cornelis,Grobusch Martin Peter, Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review, Travel Medicine and Infectious Disease, Volume 15, 2017, Pages 8-22
48. Couderc T., and Lecuit M.: Focus on Chikungunya pathophysiology in human and animal models. *Microb Infect* 2009; 11: pp. 1197-120
49. Vargas Rodríguez Ledmar J.,Agudelo Sanabria Milena B.,Márquez Rosales Benjamín A.,Rozo Ortiz Edward J.,Vega Sepúlveda Ana C., Síndrome de Guillain Barré de variante descendente asociado a infección por chikungunya, Neurología Argentina, Volume 10, Issue 4, 2018, Pages 241-244
50. . Burt Felicity,Chen Weiqiang,Mahalingam Suresh, Chikungunya virus and arthritic disease, *Lancet Infectious Diseases*, The, Volume 14, Issue 9, 2014, Pages 789-790,
51. Castro-Domínguez Francisco,Salman-Monte Tarek Carlos,Ojeda Fabiola,Corzo Patricia,Carrión-Barberá Irene,García-Duitama Ivan Camilo,Monfort Jordi, Artritis erosiva por virus Chikungunya, caso y revisión de la literatura, Reumatología Clínica
52. Moro ML, Grilli E., Corvetta A., Silvi G., Angelini R., Mascella F., y otros: manifestaciones clínicas de infección por chikungunya a largo plazo después de un brote en Italia: un estudio de cohorte de pronóstico. *J Infect* 2012; 65: pp. 165-17

53. Yaseen H.M., Simon F., Deparis X., and Marimoutou C.: Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. BMC Musculoskelet Disord 2014
54. . Essackjee K., Goorah S., Ramchurn S.K., Cheeneebash J., and Walker-Bone K.: Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. Postgrad Med J 2013; 89: pp. 440-447
55. Vargas Rodríguez Ledmar J., Agudelo Sanabria Milena B., Márquez Rosales Benjamín A., Roza Ortiz Edward J., Vega Sepúlveda Ana C., Síndrome de Guillain Barré de variante descendente asociado a infección por chikungunya, Neurología Argentina, Volume 10, Issue 4, 2018, Pages 241-244,
56. Diccionario de Medicina Océano Mosby .Grupo océano. 2012
57. Constitución Política de Colombia
58. Ley Estatutaria No. 1751
59. Sentencia T-014/17

16- ANEXOS

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	DÍAS	ISEMESTRE 2019		
		FEBRERO	MARZO	ABRIL
Revisión de tema	20			
Elaboración de objetos	22			
Elaboración de introducción y justificación	27-28			
Diseño marco teórico	4			
Elaboración de marco teórico	7-8-11			
Elaboración de marco conceptual	12			
Elaboración de marco legal	13			
Diseño y elaboración de la metodología	14			
Criterios de inclusión y exclusión	15			
Análisis de resultados	30			