

RELACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO Y LA FRECUENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Elsa Barrantes-Castillo^{1,2,a}, Moisés Barrantes – Cabrera.^{3,b,c,d}

¹Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

²Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud

³Escuela de Post grado, Universidad Nacional de Trujillo

^aMédico Residente de Tercer año de Reumatología

^bMédico especialista en Medicina Interna y Reumatología

^cDocente

^dVicepresidente de la Sociedad Peruana de Reumatología

- **Fuente de financiamiento:** autofinanciado
- **Declaración de conflictos de interés:** los autores niegan algún conflicto de interés
- **Autor corresponsal:** Elsa Barrantes Castillo
- **Correo:** elsabc2014@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre el número de factores de riesgo y la frecuencia de infecciones en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. **Paciente y método:** Se realizó un estudio transversal y retrospectivo en 214 pacientes con LES del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, divididos en 2 grupos, según número de factores de riesgo: grupo de pacientes con ≥ 5 FR (n=107) y < 5 FR (n=107). Para determinar si existen diferencias en la presencia de infección entre ambos grupos, empleamos la prueba de χ^2 . Para calcular la asociación, utilizamos un riesgo relativo con 95% de intervalo de confianza. Evaluamos la relación entre cada variable de estudio (variables independientes) y la presencia de infección (variable dependiente), utilizando la prueba de χ^2 . **Resultados:** La presencia de infección fue altamente significativa en el grupo con ≥ 5 FR en comparación con < 5 FR (91.6% Vs 59.8%; $p < 0.001$). Se realizó un análisis bivariado en el grupo de pacientes con ≥ 5 FR, identificándose a la infección previa como único factor de riesgo significativo para infección ($p=0.000$). Se encontró diferencia estadística significativa a favor del grupo con ≥ 5 FR para infecciones oculares ($p=0.011$), piel y partes blandas ($p=0.025$), tracto digestivo ($p=0.006$) y vías urinarias ($p=0.007$). Los sitios de infección más frecuentes fueron: vías respiratorias (36.9%), vías urinarias (36.5%) y piel, uñas y partes blandas (19.6%). **Conclusiones:** Se concluyó que a mayor número de factores de riesgo en pacientes con LES, mayor será el riesgo para desarrollar infecciones, principalmente, a partir de 5 factores de riesgo (RR:1.53). Los factores de riesgo más frecuentes fueron: hospitalización previa, terapia inmunosupresora y tiempo de enfermedad mayor de 5 años; sin embargo, la infección previa fue el único factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo de infecciones. Las infecciones más frecuentes son las respiratorias, urinarias y cutáneas y de partes blandas.

Palabras clave: Factores de riesgo; Frecuencia de infecciones; Lupus eritematoso sistémico (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between the number of risk factors and the frequency of infections in patients with systemic lupus erythematosus. **Patient and method:** A cross-sectional and retrospective study was conducted in 214 patients with SLE of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, divided into 2 groups, according to the number of risk factors: group of patients with ≥ 5 FR (n = 107) and <5 FR (n = 107). To determine if there are differences in the presence of infection between both groups, we used the χ^2 test. To calculate the association, we used a relative risk with a 95% confidence interval. We evaluated the relationship between each study variable (independent variables) and the presence of infection (dependent variable), using the χ^2 test. **Results:** The presence of infection was highly significant in the group with ≥ 5 FR compared to <5 FR (91.6% Vs 59.8%, $p < 0.001$). A bivariate analysis was performed in the group of patients with ≥ 5 FR, identifying the previous infection as the only significant risk factor for infection ($p = 0.000$). A statistically significant difference was found in favor of the group with ≥ 5 FR for ocular infections ($p = 0.011$), skin and soft tissues ($p = 0.025$), digestive tract ($p = 0.006$) and urinary tract ($p = 0.007$). The most frequent sites of infection were: respiratory tract (36.9%), urinary tract (36.5%) and skin, nails and soft tissues (19.6%). **Conclusions:** It was concluded that the greater the number of risk factors in patients with SLE, the greater the risk of developing infections, mainly from 5 risk factors (RR: 1.53). The most frequent risk factors were: previous hospitalization, immunosuppressive therapy and disease time greater than 5 years; however, previous infection was the only highly significant risk factor for the development of infections. The most frequent infections are respiratory, urinary and cutaneous and soft tissue infections.

Keywords: Risk factors; Frequency of infections; Systemic lupus erythematosus (source: DeCS BIREME)

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inmunológica de gran impacto dentro de las enfermedades difusas del tejido conjuntivo por su patogenia y manifestaciones clínicas.¹

El LES es una enfermedad autoinmune, multisistémica, crónica, de etiología desconocida y patogénesis compleja, resultado de interacciones entre genes, hormonas y el medio ambiente.² El LES es más frecuente en las mujeres en una proporción que varía entre las poblaciones, pero es en promedio 9:1, siendo la edad de diagnóstico más frecuente, de 15 a 44 años.³ Esta enfermedad puede afectar a diversos órganos y tejidos, siendo los más comúnmente afectados: músculos y articulaciones, cerebro y sistema nervioso periférico, pulmones, corazón, riñones, piel, membranas serosas, y los componentes de la sangre.⁴

El LES es una enfermedad susceptible de presentar una gran variedad de complicaciones, entre ellas las infecciones.

Las infecciones incrementan la morbilidad^{5,6} y la mortalidad^{7,8} de esta enfermedad.⁹

Las infecciones ocurren tanto al inicio de la enfermedad como en etapas tardías, y son causa directa de muerte en 30% a 60% de los casos y motivo de hospitalización hasta de 30%.¹⁰ La prevalencia de las infecciones parece ser más alta dentro de los primeros 5 años de inicio de la enfermedad.^{9,11} Cabe destacar que las tasas de morbimortalidad por infección no han disminuido en los últimos 30 años.¹⁰ La incidencia de infecciones puede variar ampliamente de estudio a estudio (26-78%).¹² Las razones de la alta tasa de infecciones vista en pacientes con LES son multifactoriales pero muchas son también modificables. El deterioro de las defensas del sistema inmunológico puede ser causado por enfermedad activa, disfunción de la inmunidad innata y adquirida, o por medicamentos inmunosupresores utilizados para tratar el LES. Además, los pacientes tienen una mayor exposición a agentes patógenos infecciosos, particularmente los farmacorresistentes, desde la proximidad a otros pacientes hasta el contacto con el personal de salud en las visitas dentro o fuera del ambiente del paciente.¹³

Los factores de riesgo de infecciones en el lupus eritematoso sistémico dependen de las características clínicas del paciente, de los trastornos derivados de la propia enfermedad y también del tratamiento que reciben los pacientes.^{10,14}

En el primer caso podemos mencionar: infección previa, asplenia, insuficiencia renal. Entre los trastornos derivados de la propia enfermedad se encuentran: tiempo de enfermedad largo, actividad de la enfermedad, proteinuria, nefritis lúpica, alteraciones inmunológicas intrínsecas del lupus como hipoalbuminemia, hipocomplementemia, trastorno en la síntesis de inmunoglobulinas, citopenias, déficit funcionales celulares, así como alteraciones en la opsonización, fagocitosis y quimiotaxis, así como la necesidad de hospitalización reiterada. Entre los factores de riesgo dependiente del tratamiento podemos mencionar a la terapia con glucocorticoides e inmunosupresores, junto a otras terapias como transfusiones, recambio plasmático.^{12,15}

Factores de riesgo para desarrollar una infección

- 1. Características clínicas del paciente:** Algunos estudios refieren que hasta el 50% de pacientes con infecciones pueden presentar otros episodios de éstas, alcanzando entre dos y nueve episodios por paciente.^{10,16} Por otro lado, los pacientes con LES tienen un defecto en la remoción de los complejos inmunes circulantes por el bazo, lo que determina una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones severas, especialmente por bacterias capsuladas.^{10,17}

Ciertos estudios han reportado que los pacientes lúpicos con síndrome nefrótico o falla renal asociada, presentan una disminución de la inmunidad y alta prevalencia de infecciones. Además, los pacientes con LES y falla renal en terapia con diálisis presentan *per se* una disminución de los mecanismos de defensa contra patógenos bacterianos, lo que se acentúa por la presencia de catéteres vasculares o peritoneales.^{10,18}

- 2. Trastornos derivados de la propia enfermedad:** La asociación entre el LES y genes defectuosos del complemento se ha visto no sólo en relación a infecciones, sino también en la patogénesis misma de la enfermedad. El 30% de los pacientes desarrollan

autoanticuerpos contra C1q, reduciendo la capacidad de opsonización y contribuyendo así a la inmunosupresión. También el déficit de otros componentes como el C3, C5-C9, se relacionan con alta frecuencia de infecciones recurrentes, especialmente la enfermedad meningocócica.^{10,19}

Por otro lado, la proteína sérica lectina se une a la manosa de la pared bacteriana lo que permite la activación del sistema del complemento. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con LES y deficiencia homocigota de esta proteína tienen cuatro veces más incidencia de infecciones graves, que requieren hospitalización.^{10,20} Además, en los adultos la respuesta inmune a antígenos polisacáridos bacterianos es predominantemente de tipo IgG2. Esta inmunoglobulina es importante para la opsonización del microorganismo. La presencia del alelo R131 del receptor Fcγ RIIa (con baja afinidad a IgG 2) se asocia a un aumento de las infecciones bacterianas.^{10,21}

3. Drogas empleadas en su tratamiento

Existen drogas como la ciclofosfamida, mofetil micofenolato y azatioprina, que se usan para el tratamiento del LES grave.²² Sin embargo, se estima que la combinación de estas drogas aumenta aún más el riesgo de infección.¹⁰ Tal es el caso de la ciclofosfamida que aumenta el riesgo de infección en una relación lineal entre la dosis de este fármaco y frecuencia de infección;^{9,23} siendo las infecciones más frecuentes por herpes zóster y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.¹⁰ En el caso de mofetil micofenolato se ha descrito mayor frecuencia de herpes zóster en los pacientes tratados con este medicamento.^{10,24}

Igualmente con rituximab (droga biológica que produce una depleción total de linfocitos B en la sangre periférica y puede afectar también a los órganos linfoides), algunos estudios describen reacciones adversas como pancitopenia e infecciones oportunistas.^{10,25} Finalmente, los glucocorticoides que frecuentemente son utilizados como terapia para las exacerbaciones del LES, bloquean la activación de linfocitos y macrófagos, interfiriendo así con la producción de interleuquinas y factor de necrosis tumoral, lo que inhibe la proliferación de células T, células T citotóxicas, actividad microbicida y respuesta inmune antígeno específica, produciendo un compromiso importante de la respuesta inmune celular. Todo esto trae como consecuencia un aumento del riesgo de patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*, virus de la familia herpes y *Pneumocystis jirovecii* o de otros patógenos como *Listeria* y *Nocardia*.¹⁰

Un amplio espectro de infecciones ha sido reportado en pacientes con LES, la mayoría son infecciones bacterianas. La mayoría de las infecciones menores comprometen el tracto urinario y de la piel, mientras que las infecciones mayores más comúnmente afectan el SNC y el tracto respiratorio (neumonía).^{12,14,26-28} Éstas últimas son la primera causa de mortalidad por infección.^{15,29}

En la atención de pacientes hospitalizados en el Servicio de Reumatología del HNERM de EsSalud, una de las patologías de mayor frecuencia corresponde a lupus eritematoso sistémico, en pacientes con diversas complicaciones, entre ellas infecciosas, quienes presentaban factores de riesgo para infección. No contamos con información sobre la relación entre los factores de riesgo con la presentación de infección en los pacientes con LES, y esto lo consideramos importante pues de la observación de los pacientes en el hospital, pensamos que a mayor número de factores de riesgo, mayor es frecuencia de infecciones en los

pacientes con lupus eritematoso sistémico. Por ello el objetivo principal del estudio es determinar la relación entre el número de factores de riesgo y la frecuencia de infecciones en los pacientes con lupus eritematoso sistémico; de esta manera vamos a identificar las infecciones que más afectan a los pacientes y los factores de riesgo presentes.

PACIENTES Y MÉTODO

Desarrollamos un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) atendidos durante el periodo de enero a diciembre de 2016. Se incluyeron pacientes hospitalizados en el servicio de Reumatología con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que cumplieron con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1997³⁰, de ambos géneros, de 16 años de edad o más^{3,31}, con infección documentada.

Se excluyeron pacientes que además presentaban otra enfermedad del tejido conectiva, con neoplasias, con diabetes mellitus, con alguna forma de inmunodeficiencia congénita o adquirida, o uso de terapia inmunosupresora por otros motivos.

El número de pacientes a estudiar fue determinado mediante la fórmula:

Se estableció niveles de confianza de 95% ($\alpha=0.05$, dos colas; $Z_{\alpha}=1.96$) y de precisión de 80% ($\beta=0.8$; $Z_{\beta}=0.84$). Dado que no existe en la literatura revisada estudios que informen sobre la presentación de infecciones en pacientes con LES según número de factores de riesgo, realizamos un estudio piloto, siendo la proporción de pacientes con factores de riesgo menores de 5 de 90% ($p_1=0.90$), y en el grupo de pacientes con 5 o más factores de 78% ($p_2=0.78$), con lo que se obtuvo un tamaño muestral de 106 pacientes, pero para disminuir cualquier error en la toma de muestra, se consideró, finalmente, 107 pacientes en cada grupo.

Recolección de datos: Trabajamos con 2 grupos de pacientes, el grupo A conformado por 107 pacientes con LES con 5 o más factores de riesgo de infección; y el grupo B, conformado por 107 pacientes con LES con menos de 5 factores de riesgo, los cuales fueron incluidos en el estudio mediante una ficha de recolección de datos, en la que se detalla datos sociodemográficos, factores de riesgo para infección y tipo de infecciones.

En la operacionalización de las variables de estudio categorizamos variables cuantitativas como al número de factores de riesgo en < 5 y ≥ 5 ; porcentaje de infecciones, tiempo de enfermedad en < 5 y ≥ 5 ^{9,11}; actividad de la enfermedad, mediante el score SLEDAI-2k (incluye manifestaciones neurológicas, vasculares, musculo esqueléticas, renales, mucocutáneas, serosas, e inmunológicas)³², en inactividad (0 - 2 pts), leve (3 - 4 pts), moderada (5 - 7 pts), o severa (≥ 8 pts)³³; corticoterapia en dosis baja (≤ 10 mg/d), dosis media (>10 y ≤ 30 mg/d) o dosis alta (>30 mg/d)³⁴. A esto le sumamos las variables cualitativas como inmunosupresores, terapia biológica, enfermedad renal crónica, asplenia, transfusiones, trasplante renal, infecciones anteriores, y hospitalizaciones reiteradas (se consideró ≥ 2), para categorizarlas como Si o No.

Procesamiento y análisis de datos:

Se aplicó estadística descriptiva univariante para las variables de estudio, empleando medidas de tendencia central y dispersión o frecuencias relativas, según el caso. Para determinar si existen diferencias, se utilizó la prueba Z, para variables cualitativas; y la prueba t, para variables cuantitativas.

Para calcular si existen diferencias en la presencia de infección entre ambos grupos, empleamos la prueba de χ^2 .

Se realizó un análisis bivariado para:

- a) Examinar si existen diferencias de las variables de estudio entre los grupos, utilizando las pruebas de χ^2 para variables cualitativas, y la t-student para variables cuantitativas, dependiendo de su distribución. Para calcular la asociación se utilizó un riesgo relativo con 95% de intervalo de confianza.
- b) Evaluar la relación entre las distintas variables de estudio (variables independientes) y la presencia de infección (variable dependiente), utilizando la prueba de χ^2 .

Se consideraron valores de p como significativos si $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el soporte del software SPSS v. 22.0.

Aspectos éticos:

Para la presente investigación, se solicitaron las historias clínicas al personal de la Oficina de Registro de historias clínicas, con la autorización de la Oficina de Capacitación del HNERM. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HNERM.

RESULTADOS

Realizamos un estudio en 214 pacientes hospitalizados con LES del HNERM, divididos en 2 grupos, según número de factores de riesgo: grupo de pacientes con ≥ 5 FR (n=107) y grupo de pacientes con < 5 FR (n=107). En la **tabla 1**, presenta el análisis univariado donde se muestran las características clínicas de los pacientes lúpicos según número de factores de riesgo, identificándose al SLEDAI actividad leve, corticoterapia a dosis baja, enfermedad renal crónica, infección previa, hospitalización previa, terapia inmunosupresora, terapia biológica y transfusiones como factores de riesgo estadísticamente significativos para el grupo de pacientes con ≥ 5 FR.

La **tabla 2 y el gráfico 1** muestran la presencia de infección en cada grupo, siendo altamente significativo en el grupo con ≥ 5 FR en comparación con los < 5 FR (91.6% Vs 59.8%; $p < 0.001$), con un riesgo relativo (RR) de 1.53.

La **tabla 3** presenta el análisis bivariado en el grupo de pacientes con 5 o más factores de riesgo, identificándose a la infección previa como único factor de riesgo altamente significativo para infección ($p=0.000$).

En la **tabla 4 y gráfico 2** se muestran los sitios de infección en cada grupo de estudio, con diferencia estadística significativa a favor del grupo con ≥ 5 FR para las infecciones oculares ($p=0.011$), de piel y partes blandas ($p=0.025$), del tracto digestivo ($p=0.006$) y de vías urinarias ($p=0.007$).

En la **tabla 5 y gráfico 3** presentamos las frecuencia de infecciones en pacientes con LES. Dentro de las infecciones más frecuentes se encuentran las de vías respiratorias (36.9%), vías urinarias (36.5%) y piel, uñas y partes blandas (19.6%).

La **tabla 6** muestra los agentes causales de infección en pacientes lúpicos. En primer lugar se encuentran las bacterias, seguido de hongos y virus. En el grupo de las bacterias, el patógeno más frecuente fue *E. coli* (n=64); mientras que en el grupo de los virus, *Herpes zoster* (n=14); y dentro del grupo de hongos, *Candida spp* (n=8).

DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica y, potencialmente enfermedad fatal, autoinmune, caracterizada por exacerbaciones y remisiones impredecibles con manifestaciones clínicas variables. Si bien el compromiso de diversos órganos guarda relación con la morbilidad y mortalidad, también las infecciones son una de las principales causas de estas complicaciones³⁵, representando el 14-45% de las muertes relacionadas con el LES^{36,37}. En la cohorte de Euro Lupus, el 36% de los pacientes presentaron infecciones durante el seguimiento.⁹ Así mismo, las infecciones fueron también una de las principales causas de hospitalización en la cohorte de Hopkins Lupus y en la cohorte del Colegio Universitario de Londres.^{5,38,39} Los pacientes con LES parecen tener un riesgo intrínsecamente aumentado de infección, que puede representar el 11-23% de todas las hospitalizaciones de pacientes con esta enfermedad^{5,37,40}, y hasta la mitad de todos los pacientes con LES desarrollan infecciones importantes durante el curso de la enfermedad^{14,37}. En nuestro estudio, el 75.7% de los pacientes presentaron infecciones.

Los factores de riesgo para infección difieren en varios reportes^{14,23,41,42}. Preocupados de la frecuencia de los factores de riesgo para infección en lupus, nosotros presentamos las características clínicas de pacientes con LES divididos en 2 grupos: ≥ 5 factores de riesgo y < 5 factores de riesgo (**tabla 1**).

En nuestro estudio, planteamos que el grupo con 5 o más factores de riesgo, tienen mayor riesgo de infección en comparación al grupo con menos de 5 factores. Así en el estudio (**tabla 2 y gráfico 1**) demostramos que la presencia de infección tuvo diferencia estadísticamente significativa en el grupo de pacientes lúpicos con 5 o más factores de riesgo en comparación con los que tienen menos de 5 factores (91.6% Vs 59.8%), con RR de 1.53.

Varios factores están asociados con la infección en el LES, estos incluyen: edad avanzada, tiempo de enfermedad largo, anticuerpos anti-ds DNA positivos, número de manifestaciones de la enfermedad, dosis de prednisona, uso de fármacos inmunosupresores, actividad de la enfermedad y disminución de la función renal³⁷. Otros factores como asplenia, anomalías en la expresión de receptores de complemento y deficiencia del factor del complemento, también, contribuyen al riesgo de infección⁴³. Los factores de riesgo predisponentes y la naturaleza de las complicaciones en los pacientes con LES varían entre grupos étnicos y geográficos^{37,44}.

La actividad de la enfermedad ha sido identificada como factor de riesgo independiente para la ocurrencia de infecciones en pacientes con LES.⁴⁰ Un SLEDAI por encima de 8 en el momento de la hospitalización fue el factor más sensible y específico para predecir el desarrollo de infecciones³⁸. Un estudio retrospectivo de pacientes con LES hospitalizados del Toronto Lupus Cohort encontró que las infecciones fueron significativamente asociada con actividad de la enfermedad. Un estudio prospectivo dentro del Hopkins Lupus Cohort, identificó la actividad de la enfermedad como un factor predictor.^{5,38}

Asimismo, Zonana-Nacach et al. analizaron los factores de riesgo para infecciones leve/moderadas en un estudio cohorte prospectivo de 200 pacientes con LES, en el cual solo el SLEDAI por encima de 4 fue factor de riesgo independiente.^{12,38}

El uso de glucocorticoides y agentes inmunosupresores constituyen factores de riesgo potencial serio para infecciones.³⁸

Los glucocorticoides están asociados con infecciones tanto leves como severas. El potencial de glucocorticoides para incrementar la susceptibilidad a las infecciones en pacientes con LES fue sugerido por un estudio de casos y controles dentro del Toronto Lupus Cohort. Los autores encontraron que el uso de esteroides estuvo fuertemente asociado con infecciones (OR:3.0; IC95%:1.15-9.31).^{38,45} Se ha reportado que una dosis diaria equivalente a 10mg de prednisona incrementa 10 veces el riesgo de infección, y que una dosis diaria equivalente a 20mg de prednisona por más de 30 días es un factor de riesgo significativo para infección.³⁸

En un estudio retrospectivo de 100 pacientes con LES tratados con ciclofosfamida, los autores reportaron 45 infecciones.^{38,46}

El efecto del micofenolato de mofetilo y la azatioprina en la infección ha sido comparado en estudios clínicos recientes de pacientes con nefritis lúpica, el “micofenolato Vs azatioprina para la terapia de mantenimiento de nefritis lúpica” (MAINTAIN). Luego de un seguimiento de 48 meses, se encontró un número más alto de infecciones en el grupo del micofenolato.^{38,47} Por otro lado, en el Apreva Lupus Management Study (ALMS) durante un seguimiento de 36 meses, las infecciones leves o severas fueron los efectos adversos más frecuentes. Las infecciones severas fueron infrecuentes con ambos tratamientos.^{38,48}

El grupo de estudio español BIOGEAS reportó la tasa y factores de riesgo para infecciones severas en pacientes tratados con agentes biológicos. En esta serie de 344 pacientes, 41% con LES (80% recibieron rituximab), la tasa de infecciones severas fue de 62.7 eventos/1000 personas-año; sin embargo, la tasa de infecciones severas para los pacientes tratados con RTX fue 112.5 eventos/1000 personas-año.^{38,49} Así mismo, en el registro alemán de pacientes con enfermedades autoinmunes (GRAID), el cual incluyó 370 pacientes que recibieron RTX (23% de ellos con LES), reportaron una tasa de infecciones serias de 5.3/100 personas-año.^{38,50}

Nosotros realizamos análisis bivariado para el grupo de pacientes con 5 o más factores de riesgo, encontrando que la infección previa fue el único factor de riesgo significativo

($p=0.000$) para el desarrollo de infección en pacientes lúpicos, por lo cual no fue posible realizar el análisis multivariado.

Además, presentamos los sitios de infección en ambos grupos (**tabla 4 y gráfico 3**), encontrando mayor número de infecciones en el grupo de 5 o más factores de riesgo (excepto en las infecciones ginecológicas, donde se presentaron 4 casos en el grupo de $<5FR$ y solo 3 en el grupo de $\geq 5FR$). Hubo diferencia estadística significativa en las infecciones oculares ($p=0.011$), de piel y partes blandas (0.025), así como del tracto digestivo ($p=0.006$) y vías urinarias ($p=0.007$).

Reportes previos han demostrado que las infecciones de las vías urinarias, respiratorias y de la piel y tejidos blandos causan más de las dos terceras partes de las infecciones en LES.^{23,46,51} En nuestro trabajo, obtuvimos que, efectivamente, las infecciones más frecuentes fueron las de vías respiratorias (36.9%) y urinarias (36.5%), seguidas de piel y partes blandas (19.63%) (**tabla 5 y gráfico 4**). Las infecciones respiratorias son las más frecuentemente vistas en pacientes hospitalizados^{35,37-39}, lo cual ha sido corroborado en nuestro estudio, presentándose como el grupo de infecciones más frecuentes en pacientes hospitalizados y siendo respaldado, además, por estudios de Navarro-Zarza *et al*⁵² y Dias *et al*⁵³; mientras que las infecciones urinarias y de piel son más prevalentes en pacientes ambulatorios.^{6,12,37-39,46}

Las bacterias son los agentes más frecuentes, seguido de los virus y hongos.^{23,38,54} Con respecto a los microorganismos causales, no varían sustancialmente de los encontrados en la población general. *S. pneumoniae* es la bacteria más frecuentemente comprometida en las infecciones de las vías respiratorias; nosotros no pudimos corroborarlo, ya que el diagnóstico de neumonía lo hacemos mediante radiografía de tórax e inusualmente como hallazgo microbiológico. *S. aureus* es otro agente gram positivo causante de infecciones, principalmente piel y tejidos blandos, además infecciones en hueso y articulación.^{38,55} Los gérmenes gram negativos están más, comúnmente, comprometidos en infecciones de vías urinarias, siendo la *E. coli* de lejos, el patógeno más frecuente. *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas spp.* son menos comunes, pero han sido reportados en diversas series.^{12,38,56} Nosotros confirmamos dichos resultados, presentando 64 casos con infección por *E. coli*, 2 casos por *Pseudomonas* y 1 caso por *Klebsiella* (**tabla 6**).

La tasa de tuberculosis (TB) parece ser alta en pacientes con LES en comparación a la población general, pero la incidencia actual varía dependiendo del área geográfica. La prevalencia de TB ha sido estimada alrededor del 5% en pacientes con LES que viven en áreas endémicas.^{38,57} Algunas series reportaron que TB pulmonar fue el sitio más frecuente, aunque la frecuencia de TB extrapulmonar y la severidad de la infección fue más alta que en la población general.^{38,57,58} En nuestro estudio, encontramos 5 casos con TB pulmonar, 3 casos con TB pleural, 1 caso de TB renal y 1 caso de TB mediastínica (**tabla 6**).

Herpes zoster (HZ) es el agente viral más frecuente en pacientes lúpicos, seguido por citomegalovirus (CMV) y virus del papiloma humano (VPH).^{38,45} Otras infecciones virales han sido reportadas, como: Parvovirus B19, hepatitis B y C e influenza; sin embargo, el impacto clínico real de esos agentes no han sido bien establecidos.³⁸ Similar a los hallazgos de estudios previos, encontramos: 14 casos con infección por HZ, 2 casos

por CMV, 4 casos por VHC y 3 casos con por VHB. No se registró ningún caso de de infección por VPH (probablemente porque se excluyeron pacientes con neoplasia) ni por parvovirus B19 (**tabla 6**).

Las infecciones fúngicas son con frecuencia causadas por *Candida spp.*, *Pneumocystis jirovecii* y *Cryptococcus neoformans*.^{12,38} Nosotros obtuvimos 8 casos de infección por *Candida spp.* No se registraron casos de infección por *Cryptococcus neoformans* pero hubieron casos con sospecha de infección por *Pneumocystis jirovecii*, radiológicamente compatibles pero no fueron confirmados por laboratorio (**tabla 6**).

En este estudio se concluye que a mayor número de factores de riesgo en pacientes con LES, mayor es el riesgo para desarrollar infecciones, principalmente, a partir de 5 factores de riesgo, con un riesgo de 1.5 veces mayor; el 75.7% de nuestros pacientes presentó infecciones. Los factores de riesgo más frecuentes fueron: hospitalización previa, terapia inmunosupresora y tiempo de enfermedad mayor de 5 años; sin embargo, la infección previa fue el único factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo de infecciones. Entre estas infecciones la mayoría fueron respiratorias y urinarias, seguidas por las cutáneas y de partes blandas. Por otro lado, los agentes infecciosos más frecuentes son bacterias, seguidos de virus y hongos, y el germen predominante fue *E. coli*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) EULAR. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Feature. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 2012. p. 476-521.
- 2) Sapeta S. Advances in systemic lupus erythematosus. In: Medicine. Elsevier; 2014; 42(3):126-131.
- 3) Askanase A, Shum K & Mitnick H. Systemic Lupus Erythematosus: An Overview. Social Work in Health Care. 2012; 51:576-586.
- 4) Lahita R. Systemic Lupus Erythematosus. In: Rose N & Mackay I. The Autoimmune Diseases, Fifth edition. USA: Elsevier; 2014. p.451-461.
- 5) Petri M, Genovese M. Incidence and risk factors for hospitalization in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1992; 19:1559-1565.
- 6) Gladman DD. Prognosis of systemic lupus erythematosus and factors that affect it. Curr Opin Rheumatol. 1992; 4:681-687.
- 7) Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus: II. causes of death. Arthrit Rheum. 1982; 25:612-617.
- 8) Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. Arthrit Rheum. 1995; 38:1492-1499).
- 9) Cervera R, Khamashta M., Fond J, Sebastiani GD, Gil A, Levilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. Medicine (Baltimore). 2003; 82:299-308.
- 10) Enberg M, Kahn M, Goity C et al. Infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Rev Med Chile. 2009; 137: 1367-1374.

- 11) Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J: Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995, 22:1259-1264.
- 12) Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P. et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus.* 2001; 10:505-510.
- 13) Kamen D. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus?. *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11:129.
- 14) Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998; 24: 423-56.
- 15) Aguilar José: Lupus eritematoso sistémico. En: Bases de inmunología clínica. Sociedad Peruana de Inmunología. Primera Edición. Lima-Perú; 2013. p.237-303.
- 16) Massardo L, Martínez ME, Baro M, Figueroa F, Rivero S, Jacobelli S. Infecciones en lupus eritematoso Generalizado. *Rev Med Chile.* 1991; 119:1115-22.
- 17) Piliero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1990; 20:185-9.
- 18) Altieri P, Sau G, Cao R, Barracca A, Menneas A, Micchittu B et al. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:2-9.
- 19) Mandell G, Bennet J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.
- 20) Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun.* 2001; 2:442-50.
- 21) Salmon JE, Pricop L. Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:739-50.
- 22) Gescuk BD, Davis JC. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 4:515-21.
- 23) Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15:528-34.
- 24) Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41:876-82.
- 25) Sfrikakis P, Boletis J, Tsokos G. Rituximab anti-B cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17:550-7.
- 26) Lee P, Urowitz MB, Bookman AA et al. Systemic lupus erythematosus: a review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Q J Med.* 1977; 46:1-32.
- 27) Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, Gordon RS Jr. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthrit Rheum.* 1974; 17:1-10.
- 28) Platt JL, Burke BA, Fish AJ, Kim Y, Michael AF. Systemic lupus erythematosus in the first two decades of life. *Am J Kidney Dis.* 1982; 2(Suppl 1):212-222.
- 29) Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19:1419-24.
- 30) Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31(2):245-54.
- 31) O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2010; 24:841–855.
- 32) Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.

- 33) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(6):630-40.
- 34) Medina JA. Glucocorticoides. En: Calvo J, Cuadrado MJ, Freire MM y col. *Manual SER de enfermedades reumáticas.* Sociedad Española de Reumatología. Madrid: Elsevier;2014.p.157-162.
- 35) Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, Martínez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C: Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11:R109.
- 36) Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 25:318-36.
- 37) Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JH et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2009; 41:268-274.
- 38) Danza A and Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013; 22:1286-94.
- 39) Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: Hospitalizations and mortality. *Lupus.* 2009; 18:682-689.
- 40) Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med.* 1985; 55:271-87.
- 41) Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin in Rheumatol.* 2011; 23:358-365.
- 42) Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity.* 2005; 38:473-485.
- 43) Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2002; 16(2):281-291.
- 44) Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, Sobki S, Rizvi S, Tariq M. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus.* 2007; 16:755-63.
- 45) Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2002; 11:234-239.
- 46) Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, Ingelmo M and Front J. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006; 15:584-589.
- 47) Houssiau FA, D´Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: Results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:2083-2089.
- 48) Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1886-1895.
- 49) Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Gracia-Hernandez FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off label. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13:R112.
- 50) Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: Experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R75.

- 51) Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, Maaloul I, Kaddour N, Bahloul. Infectious complications in systemic lupus erythematosus: A series of 146 patients. *La Revue de médecine interne*. 2008; 29:626-631.
- 52) Navarro-Zarza JE, Álvarez-Hernández E, Cassasola-Vargas JC, et al. Prevalence of community-acquired and nosocomial infections in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19:43-48.
- 53) Dias AM, do Couo MC, Duarte CC, et al. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173:103-107.
- 54) Chen D, Xie J, Chen H, Yang Y, Zhan Z, Liang L, Yang X. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. *J Rheumatol First Release* 2016;43:9.
- 55) Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Multiple avascular necrosis of bone and polyarticular septic arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2005; 25:72-76.
- 56) Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Alonso J, de Dios Luna J, et al. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:431-437.
- 57) Yun JE, Lee SW, Kim TH, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20:127-132.
- 58) Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol*. 2002; 31:296-300.

ANEXOS

Características	≥ 5 FR n=107 n (X \pm S o %)	< 5 FR n=107 n (X \pm S o %)	<i>p</i>
	107	107	
Edad (años)	(40.28 \pm 14.76)	(41.09 \pm 16.02)	0.700
T.E. > 5 años	73 (12.71 \pm 6.44)	26 (13.50 \pm 6.78)	0.597
SLEDAI			
0-2	28 (0.68 \pm 0.90)	22 (0.46 \pm 0.86)	0.386
3-4	18 (3.78 \pm 0.43)	12 (4.00 \pm 0)	0.044
5-7	22 (6.14 \pm 0.56)	13 (6.00 \pm 0.41)	0.438
≥ 8	39 (12.23 \pm 3.41)	60 (12.42 \pm 4.71)	0.816
Corticoterapia			
≤ 10mg/d	45 (6.83 \pm 2.89)	55 (4.18 \pm 4.25)	0.004
>10 y ≤ 30mg/d	36 (21.11 \pm 6.45)	32 (21.88 \pm 6.22)	0.619
>30mg/d	26 (48.65 \pm 12.13)	20 (51.00 \pm 11.07)	0.502
Sexo			
Masculino	10 (9.4)	11 (10.3)	1.000
Femenino	97 (90.6)	96 (89.7)	1.000
ERC	20 (18.7)	4 (3.7)	0.001
Asplenia	1 (0.9)	0 (0)	1.000
Infección previa	65 (60.8)	11 (10.3)	0.000
Hospitalizaciones previas	98 (91.6)	39 (36.5)	0.000
Terapia inmunosupresora	92 (86.0)	52 (48.6)	0.000
Terapia biológica	15 (14.0)	0 (0)	0.000
Transfusiones	64 (59.8)	20 (18.7)	0.000

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con LES, según número de factores de riesgo

Tabla 2. Presencia de infección en pacientes con LES, según N° de factores de riesgo

Grupos	Con infección n (%)	Sin infección n (%)	Tot al
≥ 5 FR	98 (91.6)	9 (8.4)	107
< 5 FR	64 (59.8)	43 (40.2)	107

$\chi^2= 29.366$

$p<0.001$

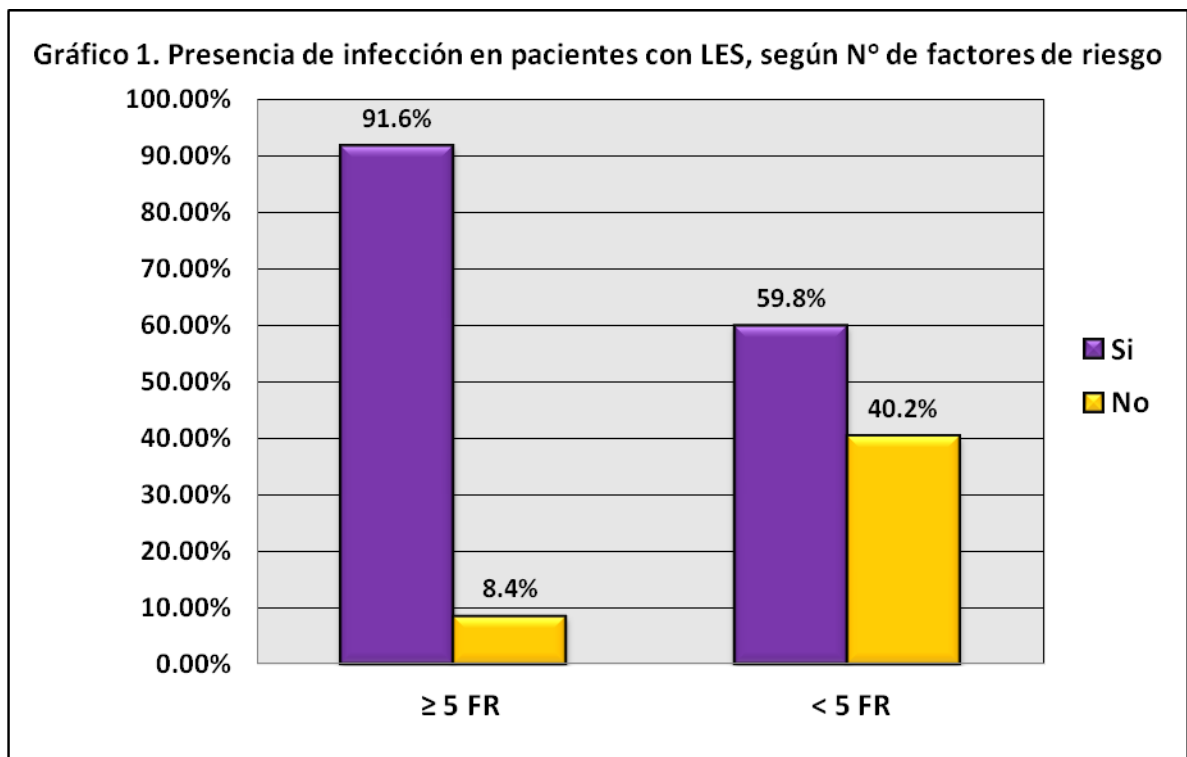


Tabla 3. Presencia de infección en el grupo de pacientes lúpicos con 5 o más factores de riesgo, según factor de riesgo

T.E.	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
> 5 años	65	8	73	0.1641
≤ 5 años	33	1	34	
Total	98	9	107	

SLEDAI	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
< 8	64	4	68	0.213
≥ 8	34	5	39	
Total	98	9	107	

Corticoterapi a	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
≤ 10mg	42	3	45	0.579
> 10mg	56	6	62	
Total	98	9	107	

ERC	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
Si	17	3	20	0.239
No	81	6	87	
Total	98	9	107	

Asplenia	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
Si	1	0	1	0.760
No	97	9	106	
Total	98	9	107	

Infección previa	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
Si	64	0	64	0.000
No	34	9	43	
Total	98	9	107	

Hospitalización previa	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
Si	89	9	98	0.342
No	9	0	9	
Total	98	9	107	

Terapia inmunosupresora	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
Si	83	9	92	0.205
No	15	0	15	
Total	98	9	107	

Terapia biológica	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
Si	13	2	15	0.458
No	85	7	92	
Total	98	9	107	

Transfusiones	Presencia de infección			<i>p</i>
	Si	No	Total	
Si	61	3	64	0.090
No	37	6	43	
Total	98	9	107	

Tabla 4. Sitios de infección en pacientes con LES, según N° de factores de riesgo

Infecciones	≥ 5 FR	< 5 FR	<i>p</i>
	n=107 n (%)	n=107 n (%)	
Cavidad oral	8 (7.5)	2 (1.9)	0.105
Ojo	8 (7.5)	0 (0.0)	0.011
Piel, anexos, partes blandas	28 (26.2)	14 (13.1)	0.025
Vías respiratorias	45 (42.1)	34 (31.8)	0.156
Corazón	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000
ORL	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000
Tracto digestivo	20 (18.7)	6 (5.6)	0.006
Vías urinarias	49 (45.8)	30 (27.1)	0.007
Ginecológicas	3 (2.8)	4 (3.7)	1.000
Osteoarticulares	3 (2.8)	0 (0.0)	0.244
Sistema nervioso	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000
Sistémicas	7 (6.5)	5 (4.7)	0.766

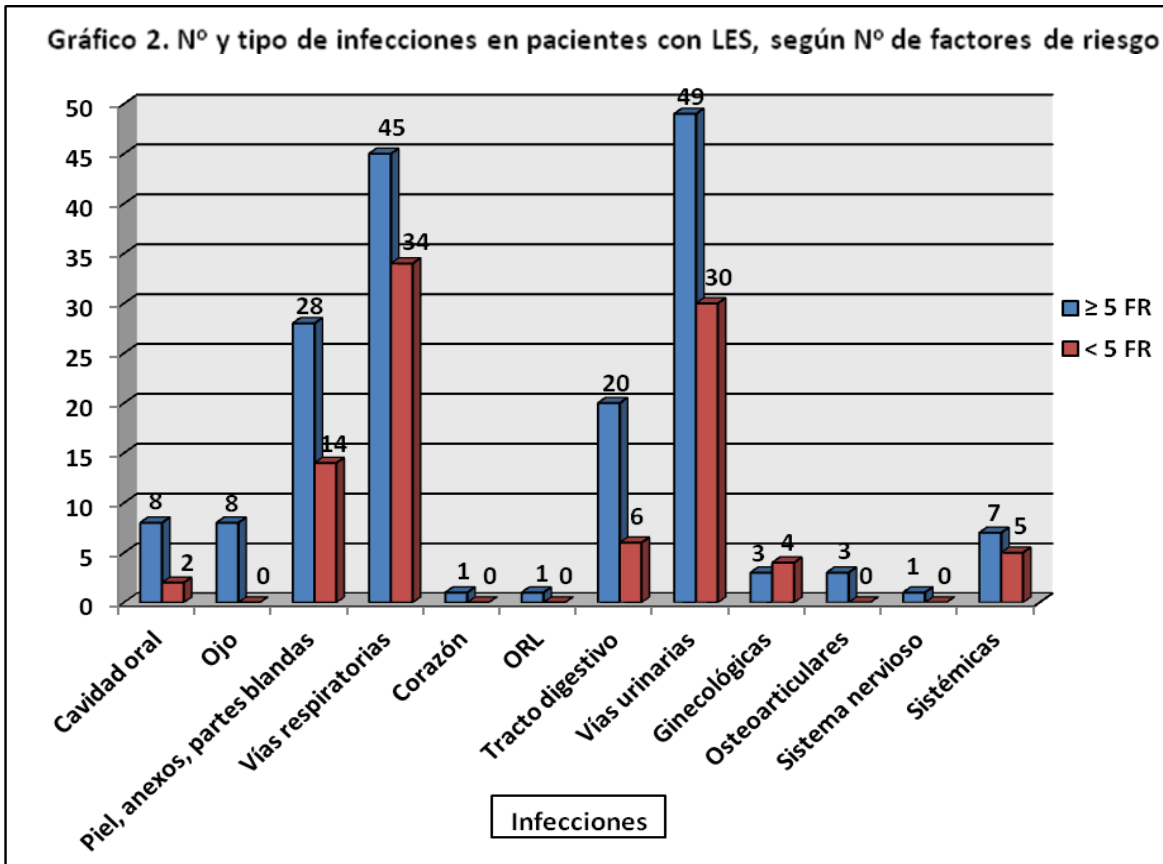


Tabla 5. Frecuencia de infecciones en pacientes con LES

Infecciones	N° pacientes (n=214)	%
Vías respiratorias	79	36.9
Vías urinarias	78	36.5
Piel, uñas y partes blandas	42	19.6
Tracto digestivo	26	12.2
Sistémica	12	5.6
Cavidad oral	10	4.7
Ojo	8	3.7
Ginecológicas	7	3.3
Osteoarticulares	3	1.4
Corazón	1	0.5
ORL	1	0.5
Sistema nervioso	1	0.5

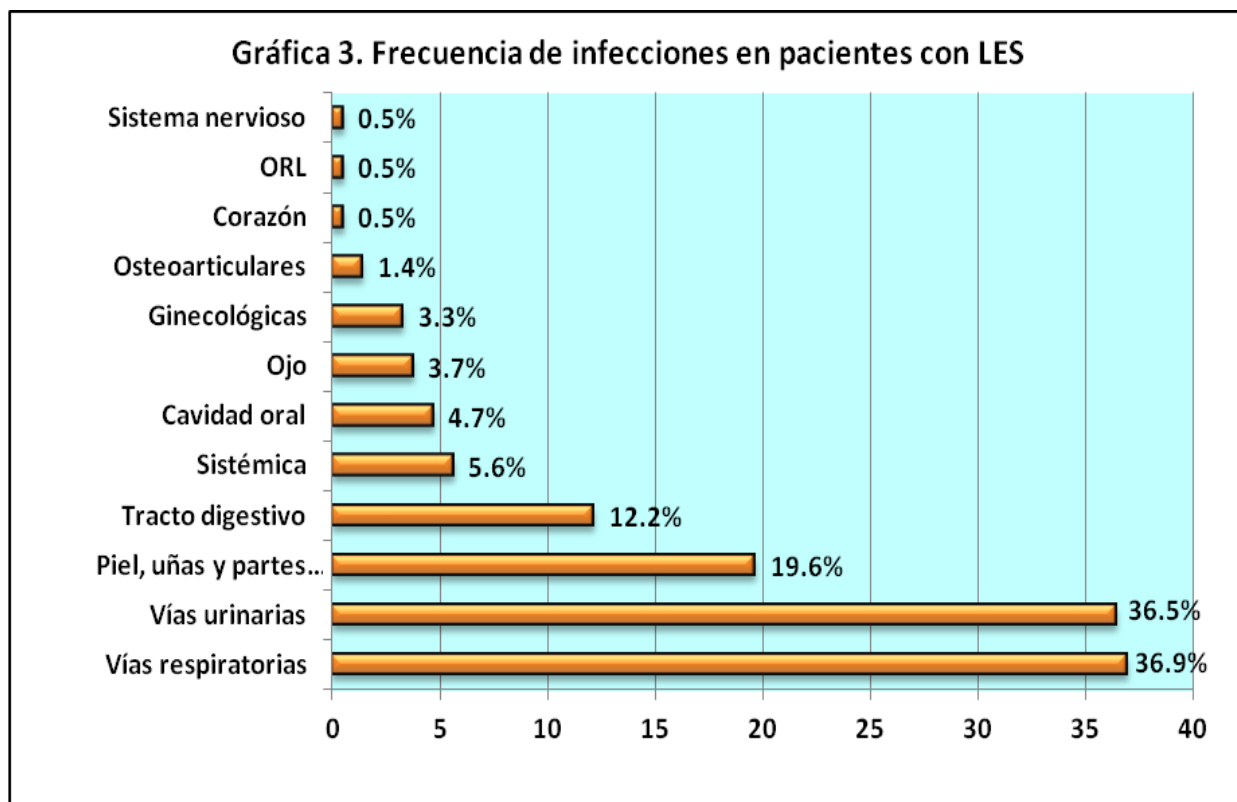


Tabla 6. Agentes causales más frecuentes de infección en pacientes con LES

Bacterias	▪ Vías respiratorias: se desconoce
	▪ Vías urinarias: E. coli (n=64), P. aeruginosa (n=2), Klebsiella spp (n=1)
	▪ Piel y partes blandas: se desconoce
	❖ TB pulmonar (n=5) ❖ TB extrapulmonar: pleural (n=3), renal (n=2), mediastínica (n=1)
Virus	▪ HZ* (n=14)
	▪ CMV* (n=2)
	▪ VHC* (n=4)
	▪ VHB* (n=3)
	▪ VPH* (n=0)
	▪ Parvovirus B19 (n=0)
Hongos	▪ Candida spp (n=8)
	▪ Cryptococcus spp (n=0)
	▪ P. jirovecii (se desconoce)

***HZ:** Herpes zoster, **CMV:** Citomegalovirus, **VHC:** Virus de la Hepatitis C, **VHB:** Virus de la Hepatitis B, **VPH:** Virus del Papiloma Humano.