

INFECCIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO DISeminado

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Cano Giraldo GF. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso diseminado. *Rev Arg Med* 2020;8(3):262-267

Recibido: 18 de mayo de 2020.

Aceptado: 25 de junio de 2020.

¹ Médico clínico del Hospital Español de Buenos Aires. Rotante del servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas "José de San Martín", CABA.

INFECTIONS IN DISSEMINATED LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Gabriel Felipe Cano Giraldo¹

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la incidencia de infecciones que requirieron hospitalización entre los años 2013 y 2016 en los pacientes con lupus eritematoso diseminado atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas "José de San Martín". **Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo analítico con las historias clínicas del Hospital de Clínicas "José de San Martín" y se encontraron 80 pacientes con un total de 113 internaciones en un período de tres años. Los datos que se obtuvieron fueron la edad, el tiempo de diagnóstico, el sexo, la medicación y el tipo de infección. **Resultados.** La infección encontrada más veces fue la urinaria, seguida por la neumonía y las infecciones dérmica y abdominal.

PALABRAS CLAVE. Lupus eritematoso, infecciones.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the incidence of infections that required hospitalization in 2013-2016 in the population with disseminated lupus erythematosus treated at the Rheumatology Service of Hospital de Clínicas José de San Martín. **Methods.** A retrospective analytical study was conducted using the clinical records found in the rheumatology department of said Hospital, finding 80 patients with a total of 113 hospitalizations in the 4-year period. The data obtained were age, time of diagnosis, sex, medication and type of infection. **Results.** The most frequent infection was urinary, followed by pneumonia, dermal infection and abdominal focus.

KEY WORDS. Lupus erythematosus, infections.

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

CONTACTO PARA CORRESPONDENCIA

Av. Córdoba 2351, 8.º piso, C1120AAR CABA. Teléfono: 5950-8998. Correo electrónico: gabriel8884@hotmail.com.

Introducción

El lupus eritematoso diseminado (LED) es parte del espectro de enfermedades inflamatorias crónicas que muestran una evolución de recaídas y remisiones frecuentes. Es una enfermedad del tejido conectivo con características autoinmunitarias, que se asocia con la generación de autoanticuerpos, la activación de las células B policlonales, la disminución de las células T (supresoras y citotóxicas) y la alteración de las células dendríticas. Se cree que es el resultado de la unión de factores genéticos, ambientales y hormonales (1-3). Se hallaron más de 35 genes que forman parte del mecanismo predisponente para la aparición del lupus (4). En estos pacientes con base genética se ha encontrado que la exposición a la luz ultravioleta es uno de los principales factores desencadenantes (5-7).

El LED compromete sobre todo a las mujeres en edad fértil (8), es más frecuente en afrodescendientes e hispanos y su prevalencia es mayor en Italia, España, Martinica y el Reino Unido (9,10). Puede afectar cualquier órgano. Clínicamente varía desde un compromiso limitado a la piel hasta una enfermedad sistémica devastadora (11).

Su tasa de mortalidad se encuentra en descenso. Antes de 1955, la supervivencia a cinco años era inferior al 50%, debido principalmente a la progresión de la enfermedad. Hoy, la supervivencia a diez años supera el 90% y la mortalidad se debe a infecciones o eventos cardiovasculares (12,13).

Las infecciones son un factor importante de morbilidad, dados el amplio uso de corticoesteroides y la supervivencia del paciente. Existen factores inherentes a la enfermedad que potencian el riesgo de infecciones, tales como alteraciones en el sistema inmunitario con deficiencia en el sistema del complemento, trastornos hematológicos como neutropenia y linfopenia con disminución de linfocitos T CD4 (14-16).

Objetivo

Evaluar la incidencia de infecciones que requirieron hospitalización del año 2013 al 2016 en la población con LED atendida en el servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas “José de San Martín”.

Métodos

Se realizó un estudio analítico retrospectivo con datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de LED del servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), de enero de 2013 a diciembre de 2016. Se incluyó a pacientes que cumplieran al menos con cuatro de los criterios de clasificación establecidos por el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) en el año 2012 (tabla 1).

Las variables evaluadas fueron edad, sexo, tiempo de diagnóstico, medicamentos usados, criterios clínicos e inmunológicos y motivo de internación, y se diferenciaron los infectados de los no infectados. Posteriormente, se realizó un análisis con el *software* estadístico SPSS, en su versión número 23. Se evaluaron las tendencias centrales presentadas como media y desviación estándar, y para las variables como serología, frecuencia de síntomas y uso de medicación, se usaron porcentajes.

Resultados

La cohorte analizada fue de 80 pacientes, con un total de 113 internaciones. En la población evaluada se encontró que el 91% de los sujetos (73) era de sexo femenino y el 9% (siete), de sexo masculino, con una edad entre los 10 años y los 83 (media de 34 años) (tabla 2). Para el diagnóstico de lupus se usaron los criterios del SLICC de 2012 y se encontró que la totalidad de los pacientes cumplían con cuatro o más criterios.

La duración de la enfermedad osciló entre cero y 35 años (media de 8,4 años). En los pacientes no infectados, la media de duración fue de 6,9 años y en los infectados, de 12,2 años. Se encontró una relación estadísticamente significa-

TABLA 1. CRITERIOS DEL SLICC DE 2012

Criterios clínicos	Criterios inmunológicos
Lupus cutáneo agudo/subagudo	FAN
Lupus cutáneo crónico	Anti-DNA
Úlceras orales/nasales	Anti-Sm
Alopecia no cicatrizante	Anticuerpos antifosfolípidos
Artralgias/artritis	Hipocomplementemia
Serositis	Prueba de Coombs directo positiva (en ausencia de anemia hemolítica)
Renal	
Neurológico	
Anemia hemolítica	
Leucopenia/ linfopenia	
Trombocitopenia	

TABLA 2. PROMEDIO DE EDAD

Edad	
Media	34,69
Desviación estándar	14,47
Mínimo	10,00
Máximo	83,00

tiva ($p = 0,0008$) entre la frecuencia de las infecciones y el tiempo de evolución del diagnóstico, y se infirió que, a mayor tiempo de evolución, mayor riesgo de infección (tabla 3). Los medicamentos utilizados fueron corticoesteroides, metotrexato, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato. 12 de los pacientes se encontraban sin tratamiento; 42, en monoterapia (el 33,33%, con corticoesteroides; el 64,28%, con hidroxicloroquina, y el 2,4%, con azatioprina); 38, con terapia dual; 16, con tres medicamentos, y dos, con cuatro fármacos. No se encontró una relación estadística respecto de la cantidad o el tipo de medicamento utilizado. Se halló significación estadística con respecto a la dosis de corticoesteroide, con una media de $16 \pm 12,4$ mg, en un rango de 2 a 60 mg. Se dividió a los pacientes según la dosis de corticoesteroides y se encontró una relación estadística significativa ($p = 0,0004$) con el riesgo de infección en pacientes con dosis superiores a 20 mg.

La mayoría de las internaciones fueron en otoño e invierno: el 33,6% (38), en otoño; el 27,43% (31), en invierno; el 24,7% (28), en primavera, y el 14,15% (16), en verano. En la cohorte de pacientes infectados, la distribución fue similar:

el 40,6% (13) fue internado en otoño; el 25% (ocho), en invierno; el 18,75% (seis), en primavera, y el 15,62% (cinco), en verano (Fig. 1).

Dieciocho pacientes tuvieron más de una internación: nueve de ellos fueron internados en dos ocasiones; cinco, en tres; tres, en cuatro, y un paciente, en seis ocasiones. Dieciséis de estas internaciones fueron por infecciones; 16, por reactivación lúpica; ocho, por control de embarazo, y 11, por diferentes razones (cirugía, vómitos, hipertiroidismo, infusión de medicamentos). Del total de internaciones, 32 fueron por infecciones; 36, por reactivación lúpica; 16, por control de embarazo; cuatro, por estudio y diagnóstico de lupus, y 25, por diversas causas.

De los 32 pacientes internados por infección, el 34% (11) fue diagnosticado con una infección del tracto urinario; el 31% (10), con neumonía adquirida en la comunidad; el 16% (cinco), con una infección dérmica; el 9% (tres), con una abdominal; el 3% (uno), con artritis séptica; el 3% (uno), con meningitis, y el 3% (uno), con un foco vascular (Fig. 2).

Se encontraron 25 pacientes con enfermedad renal –15 en el grupo de no infectados y 10 en el de los infectados–, pero

TABLA 3. RELACIÓN DEL TIEMPO DE ENFERMEDAD CON LA FRECUENCIA DE INFECCIÓN

Duración de la enfermedad	Total	Infectado	No infectado	p
Media	8,41	12,28	6,88	0,0008
Desviación estándar	7,58	8,10	6,82	
Mínimo	0	1	0	
Máximo	35	32	35	

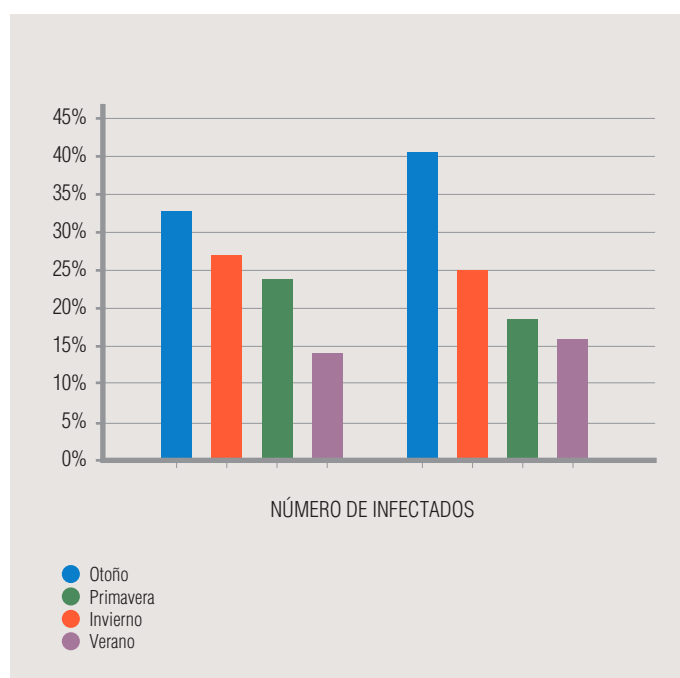


Figura 1. Total de infectados.

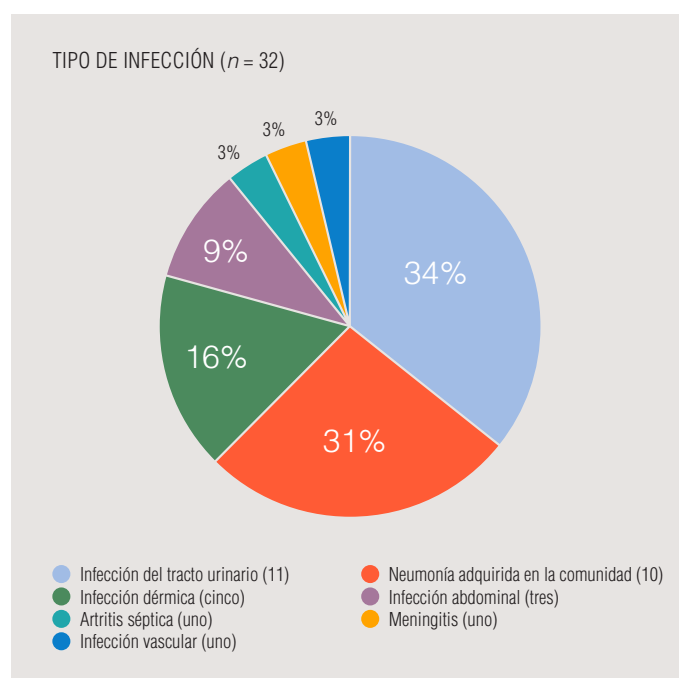


Figura 2. Tipo de infección.

no se halló una relación estadística entre la enfermedad renal y el riesgo de infección.

Discusión

El LED es una enfermedad crónica progresiva. El objetivo principal en su tratamiento es retardar su progresión y evitar las reagudizaciones con el objeto de disminuir las lesiones permanentes en los órganos afectados. La terapia principal, tanto para el manejo agudo como para el crónico (en pacientes con compromisos de órganos vitales), son los glucocorticoesteroides. Esto se debe a su rápido efecto, ya que logran una disminución de la respuesta inflamatoria con una reducción de la permeabilidad capilar y la supresión de la actividad de las células polimorfonucleares. Si bien estos efectos son el objetivo del control de la enfermedad, generan un aumento del riesgo de infecciones. Las principales variables que encontramos en este estudio para esta predisposición fueron la duración de la enfermedad y la dosis de corticoesteroide utilizada. Es de vital importancia comprender esta asociación para, así, disminuir el tiempo de uso de glucocorticoesteroides y continuar dando importancia al rol de la hidroxicloroquina para el tratamiento crónico. El estudio LUMINA demostró

su valor en la disminución de las reagudizaciones y en el aumento de la supervivencia de los pacientes. Los objetivos principales en el tratamiento crónico del LED son la disminución de las reagudizaciones, el uso concomitante de agentes ahorradores de corticoides, el de la monoterapia con agentes alquilantes del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el generar estrategias de prevención como la vacunación, entre otras.

Limitaciones

Se encontró que la base de datos de Reumatología del Hospital de Clínicas “José de San Martín” se limitaba a los pacientes internados en el servicio o a las interconsultas recibidas de otros servicios, por lo que excluía a pacientes internados en otras áreas del hospital. Además, se evidenció una escasa cantidad de pacientes tratados con micofenolato y ciclofosfamida, insuficiente para evaluar la incidencia de cistitis hemorrágica y herpes zóster, la relación de la infección del tracto urinario con la ciclofosfamida o la neumonía adquirida en la comunidad con micofenolato, así como las infecciones con herpes zóster, la relación de ITU con ciclofosfamida o NAC con micofenolato. [RAM](#)

TABLA 4. RELACIÓN DE SEXO Y EDAD CON INFECCIÓN					
Variable	No infectado		infectado		p
	n	%	n	%	
Sexo	(n = 55)		(n = 25)		0,657
Femenino	49	89	24	96	
Masculino	6	11	1	4	
Edad	(n = 55)		(n = 25)		0,063
<18	5	9	0	0	
18-50	42	76	20	80	
>50	8	15	5	20	

TABLA 5.				
Variable	χ^2	RR	Intervalo de confianza del 95%	p
Sexo	0,179			0,672
Femenino		0,974	0,871-1,090	
Masculino		1,383	0,303-6,305	
Edad				
<18				
18-50				
>50				
MEDICACIÓN				
Corticoesteroide	3,604			0,058
SÍ		0,727	0,558-0,947	
NO		1,975	0,98-3,981	
Metotrexato	0,358			0,550
SÍ		0,658	0,167-2,595	
NO		1,053	0,914-1,173	
Hidroxicloroquina	0,020			0,886
SÍ		0,978	0,726-1,319	
NO		1,042	0,595-1,824	
Azatioprina	0,84			0,772
SÍ		1,2	0,347-4,149	
NO		0,979	0,855-1,122	
Ciclofosfamida	0,038			0,845
SÍ		0,79	0,074-8,413	
NO		1,007	0,938-1,081	
Micofenolato	1,416			0,234
SÍ		0,461	0,168-1,266	
NO		1,124	0,940-1,345	
Cantidad de medicación				
Sin tratamiento	1,655	4,346	0,585-32,297	0,198
Monoterapia	1,070	1,449	0,785-2,674	0,301
Dual	4,508	0,558	0,349-0,890	0,034
Triple	0,101	1,185	0,413-3,404	0,750
Cuádruple	0,472	0,395	0,025-6,127	0,492
Enfermedad renal	1,482	0,593	0,298-1,179	0,223

TABLA 6.

Variable	No infectado		Infectado		p
	n		%		n
Medicación	(n = 81)		(n = 32)		
Corticoesteroide	37	67	22	88	0,050
Metotrexato	5	9	3	12	0,294
Hidroxicloroquina	30	55	16	64	0,364
Azatioprina	7	13	3	12	0,392
Ciclofosfamida	1	2	1	4	0,217
Micofenolato	5	9	5	20	0,097
Cantidad de medicación					
Sin tratamiento	12	15	3	9	0,205
Monoterapia	33	41	9	28	0,100
Dual	23	28	15	47	0,078
Triple	12	15	4	13	0,373
Cuádruple	1	1	1	3	0,288
Enfermedad renal	12	22	8	32	0,090

TABLA 7.

Dosis de corticoesteroides	>20 mg	<20 mg	p
Media	25	5,54	0,0002
Varianza	116,67	23,21	

Referencias bibliográficas

- Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1714-24
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358(9):929-39
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369(9561):587-96
- Sestak AL, Fümrohr BG, Harley JB, et al. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1:i37-43
- Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(12):683-92
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365(22):2110-21
- Hu W, Ren H. A meta-analysis of the association of IRF5 polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Int J Immunogenet* 2011;38(5):411-7
- Blank M, Shoenfeld Y, Perl A. Cross-talk of the environment with the host genome and the immune system through endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18(13):1136-43
- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15(5):308-18
- Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(2):159-68
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):299-308
- Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309-17
- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60(2):221-5
- Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus* 2003;12(9):672-6
- Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11(4):234-9
- Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2503-11