

11244
16

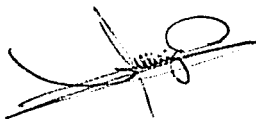
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

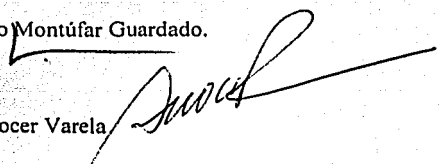
Departamento de Inmunología y Reumatología

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE INFECCIÓN Y ACTIVIDAD EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO. UTILIDAD DE
LOS REACTANTES DE FASE AGUDA**



TESIS EN OPCIÓN AL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

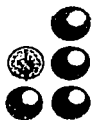
Presenta: Rubén Antonio Montúfar Guardado.



Tutor: Dr. Jorge Alcocer Varela

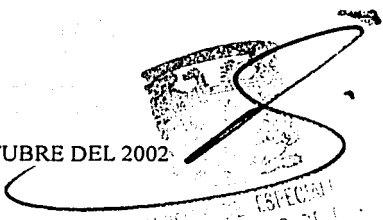
Co-tutor: Dr. J. Abraham Simón.

Colaboradores: Dr. Javier Cabiedes
Dr. Rafael Valdez
Dr. José Sifuentes
Dra. Florencia Vargas



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

MEXICO DF, OCTUBRE DEL 2002



SECRETARÍA DE ESPECIALIDAD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
MEXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso: Por haberme permitido realizar de una manera satisfactoria mis estudios de especialización, iluminando en todo momento mi caminar.

A la Virgen de Guadalupe: Por acompañarme siempre en todo momento y guiar mis pasos.

A mi esposa: Por todo su amor y comprensión y por estar siempre a mi lado de una manera abnegada y desinteresada.

A mi hijo José Rubén: Por ser mi motivación principal para seguir adelante, impulsándome cada día a esforzarme aún más.

A mis padres: Por todos sus consejos y su incomparable apoyo sincero e incondicional.

AGRADECIMIENTO

Un reconocimiento muy especial al Dr J. Abraham Simon por su dedicación y entrega para la elaboración de este proyecto, así como por su amistad y compañerismo.

Un agradecimiento al Dr Javier Cabiedes quien patrocinó los reactivos que se utilizaron para la realización de este estudio; además por el procesamiento de las muestras de suero utilizadas.

Un agradecimiento para el Dr. Jorge Alcocer por su apoyo, amistad y confianza

1. Marco teórico

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra epitopes de la cromatina, deficiencias en la fagocitosis y en el sistema de complemento, lo cual puede llevar al depósito de complejos inmunes y a la generación de daño a diferentes órganos [1]. Estas deficiencias del sistema inmune (además del tratamiento inmunosupresor) favorecen el que los pacientes con LEG sean especialmente susceptibles para el desarrollo de infecciones.

En las últimas cuatro décadas, el pronóstico de los pacientes con LEG ha mejorado de una manera significativa. En 1955, el porcentaje de pacientes que sobrevivían a 5 años era menor al 50% [2], estudios más recientes reportan una tasa de supervivencia a 10 años mayor al 90% [3,4]. Las causas de muerte en pacientes con LEG, según la mayoría de investigadores, tienen una tendencia bimodal, con muertes tempranas (< 2 años), más frecuentemente asociadas con actividad de la enfermedad y/o infecciones, y muertes tardía (>2 años) como resultado de exacerbación de la enfermedad así como causas no relacionadas al LEG (enfermedad vascular aterosclerótica e infecciones) [5,6]. *Rosner, et al* reportaron que la actividad del LEG y las infecciones eran las causas más frecuentes de muerte, sin embargo, ellos encontraron una baja incidencia de enfermedad vascular aterosclerótica [3]. Más recientemente, *Mahmoud Abu Shakra, et al* reportaron que la actividad del LEG (16%), las infecciones (32%) y la enfermedad aguda vascular (15.4%) eran las principales causas de muerte en LEG [5]. Es en base a todo lo anterior, que podemos afirmar que a pesar de los avances en el manejo y la supervivencia de pacientes con

LEG, las infecciones y la actividad de la enfermedad siguen siendo las dos principales causas de morbi mortalidad [3,5,6].

Sin embargo, tanto la actividad como las infecciones muchas veces comparten signos clínicos y de laboratorio como son fiebre, taquicardia, disnea, hipoxemia y alteración de varios reactantes de fase aguda, por lo que el diagnóstico de infección en el paciente con LEG, todavía representa un reto importante para el clínico [7]. Finalmente, las herramientas con las que se cuenta para el diagnóstico de infección, como son los estudios microbiológicos, suelen ser tardados, poco sensibles y poco específicos [7]. De tal manera, que contar con marcadores de rápido acceso y de alta especificidad resulta indispensable para el inicio de tratamiento temprano y con esto reducir la morbimortalidad asociada a las infecciones.

Es así, como en los últimos años se han explorado diferentes marcadores serológicos de actividad e infección, pero sin lograr llegar a resultados satisfactorios o concluyentes [8]. Dentro de las moléculas más estudiadas con esta finalidad se encuentran un grupo de proteínas conocidas como reactantes de fase aguda, las cuales representan una herramienta clave en el diagnóstico diferencial entre infección y actividad [8].

Proteína C reactiva: Es un reactante de fase aguda, formado de cinco subunidades de 23 Kda, unidos por enlaces no covalentes [9], del cual desconocemos su función biológica, pero que se ha asociado a fenómenos inflamatorios, infección y daño tisular [10]. Después de un estímulo inflamatorio agudo, la concentración de PCR puede alcanzar niveles máximos en 2-3 días y generalmente refleja la extensión del daño tisular y en

ausencia de un estímulo persistente, los niveles de PCR llegan a valores normales en aproximadamente 18 horas [11].

A diferencia de los episodios infecciosos, en el LEG no hay un incremento significativo en los niveles de PCR, a pesar del grado de inflamación tisular [10,12]. De tal manera que estas características plantean la posibilidad de que este marcador pudiera ser útil para diferenciar infección de actividad asociada a LEG. La mayoría de los estudios muestran que los niveles séricos de PCR se elevan en mayor proporción en pacientes infectados que en pacientes con actividad del LEG [13,14], y solo ciertas manifestaciones como la serositis tiene una estrecha relación con los niveles de PCR. Sin embargo, existen resultados contradictorios que muestran correlación de la PCR con actividad [15,16], lo cual ha limitado su utilización en la práctica clínica [17,18].

Ferritina: Otro reactante de fase aguda es la ferritina, una proteína sérica que se encuentra en la mayor parte de los tejidos, principalmente en el tejido cardíaco y hepático. Su principal componente es la apoferritina (con un peso molecular de 450 Kda) a la cual se encuentra unida el hierro [19]. Los niveles de ferritina sérica reflejan de una manera directa los depósitos de hierro del sistema reticuloendotelial; de tal manera, que cambios en las concentraciones de hierro en el sistema reticuloendotelial van seguidos de cambios en el nivel de ferritina sérica [20]. Los niveles de ferritina pueden elevarse en enfermedades por depósito de hierro, y lo contrario puede verse en pacientes con anemia ferropénica [21]. El incremento de los niveles de ferritina puede ocurrir ante la presencia de estímulos inflamatorios relacionados a las infecciones, al daño tisular y las neoplasias [20,22]. Existen algunos estudios que muestran que la ferritinemia puede ser un marcador

de actividad en pacientes con enfermedades generalizadas, como es el caso de la artritis reumatoide [23] y la enfermedad de Still [24,25], lo cual probablemente es debido a un incremento en la síntesis o un efecto directo de la inflamación [21].

En pacientes con LEG se ha encontrado que los niveles elevados de ferritina pueden relacionarse con diferentes manifestaciones de actividad, como son serositis y alteraciones hematológicas. Sin embargo, al igual que con la PCR, los estudios han mostrado resultados contradictorios [22,26].

Otros reactantes de fase aguda: La velocidad de sedimentación globular (VSG) es el resultado de la medición indirecta de la concentración de proteínas de fase aguda, particularmente el fibrinógeno. El resultado de esta prueba puede ser modificado principalmente por la concentración de proteínas séricas totales, así como por el número y/o morfología de los eritrocitos. En pacientes con LEG tanto la actividad como la infección pueden modificar el valor de la VSG y en la mayoría de los casos su comportamiento es errático, por lo que no se considera como un marcador capaz de predecir la presencia de infección en el contexto del LEG [9].

La hipocomplementemia (C3, C4) tradicionalmente ha sido considerada como un marcador de actividad en pacientes con LEG; sin embargo, se ha demostrado que estos mismo puede ocurrir durante la infección, como consecuencia de la activación de la cascada del complemento [27,28].

La lactoferrina (LF) es una proteína sérica encargada de la fijación del hierro extracelular y al igual que la transferrina, puede elevarse durante los episodios de anemia ferropénica. Además, se ha visto que tiene funciones bactericidas y es secretada como

resultado de la activación y degranulación de los granulocitos, por lo que puede ser detectada mediante anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) por inmunofluorescencia (IFI) y de una manera más precisa por ELISA. En los pacientes con LEG se ha descrito una prevalencia de ANCA de hasta un 12 %, sin lograr establecer asociación alguna con la actividad de la enfermedad. Debido a que una de las funciones biológicas de la LF tiene relación directa con el control de las infecciones, resulta un punto interesante de estudio para tratar de identificar infección en pacientes con LEG [29, 30, 31,32].

2. Justificación.

Los pacientes con LEG son susceptibles de sufrir infecciones graves, no solamente por los defectos que pueden tener en la fagocitosis y en el sistema de complemento, sino también porque la mayoría de ellos están expuestos a fármacos inmunosupresores. Por otro lado, pueden sufrir episodios graves de actividad que en ocasiones son difíciles de diferenciar de las infecciones.

Hoy en día no se cuenta con marcadores serológicos de fácil y rápido acceso que nos permitan diferenciar entre infección y actividad; además, los estudios de microbiología son complejos y tardados. De tal forma que identificar un marcador de infección sensible y específico, pudiera evitar retrasos en el inicio del tratamiento antimicrobiano y con esto tener un impacto positivo en la sobrevida de los pacientes con LEG.

3. Hipótesis.

Los reactantes de fase aguda son útiles en el diagnóstico diferencial entre actividad e infección en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

4. Objetivo

Evaluar la utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico diferencial de actividad e infección en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

5. Diseño del estudio:

Propósito: Comparación

Grupo de comparación: Paralelo.

Asignación de Maniobra: Observacional

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Prolectivo

Medición: Ciega.

6. Material y Métodos:

Se llevó a cabo un estudio transversal, en el cual incluimos 30 pacientes con diagnóstico de LEG (> 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología) (Apéndice 1)[33], atendidos en el departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre septiembre del 2001 y julio del 2002, quienes tuvieron evidencia clínica y/o microbiológica de infección (Infección fue definido como un fenómeno microbiológico caracterizado por una

respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión del tejido normal del huésped por microorganismos (Apéndice 2) [34]). Estos pacientes fueron evaluados por el mismo reumatólogo, para determinar el grado de actividad del LEG mediante la escala Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (Apéndice 3) [35]. De igual manera se les realizó: citometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, VSG, PCR, ferritina, lactoferrina y las proteínas del complemento 3 y 4. Como grupo control incluimos 60 pacientes con LEG sin evidencia de infección (al interrogatorio, exploración física o por exámenes de laboratorio), los cuales para su análisis fueron divididos en 2 subgrupos: treinta pacientes con enfermedad inactiva, grupo 2a (SLEDAI < 2) y 30 con enfermedad activa, grupo 2b (SLEDAI > 4).

Técnicas de Laboratorio: La PCR y las proteínas del complemento fueron determinadas por nefelometría, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante (The binding site, TBS, Minineph Human C reactive protein kit, Minineph Human C3 Kit y Minineph Human C4 Kit). La ferritina y la LF fueron determinadas mediante la técnica de ELISA con base a las recomendaciones del fabricante (Orgentec Diagnostika GMBH). La VSG fue medida mediante la prueba del tubo de Wintrobe. Los puntos de corte fueron establecidos con base a una curva ROC, utilizando los 30 pacientes con LEG infectados y los 60 pacientes con LEG no infectados. Los ensayos de laboratorio fueron realizados por uno de los autores (JC) quien estuvo ciego a la condición clínica de los pacientes.

Análisis estadístico: Para evaluar la utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico diferencial entre actividad e infección se utilizaron los valores de

sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) y razón de verosimilitud. Las variables continuas fueron expresadas en medias y desviación estándar, las dicotómicas con frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado se realizó con las pruebas χ^2 con corrección de Yates o Fisher exacta en el caso de las variables dicotómicas y con las pruebas t-Student o U Mann-Whitney en el caso de las variables continuas, según correspondió. Para la comparación de mas de dos medias se utilizó la prueba de ANOVA o Kruskal-Wallis. El valor significativo de p se estableció en 0.05.

7. Resultados:

Incluimos 30 pacientes infectados (26 mujeres), con edad media (\pm DE) de 31.9 ± 10.6 años (intervalo 18-68) y con tiempo de evolución del LEG de 51.7 ± 72.7 meses (intervalo 0-299) (tabla 1). Al momento de la evaluación, con duración promedio del episodio infeccioso de 3.4 (intervalo 0-20) días, SLEDAI de 8.1 ± 7.3 puntos (0-25) y con dosis promedio de los siguientes medicamentos: prednisona 12.4 ± 19.9 mg/día (intervalo 0-60), azatioprina 12.5 ± 26.8 mg/día (intervalo 0-100), cloroquina 23.3 ± 61.1 (intervalo 0-150) mg/día, metotrexate 0.25 ± 1.6 (intervalo 0-7.5)(figura 1).

Los sitios más frecuentes de infección fueron las vías respiratorias inferiores (41.4%) y vías urinarias (24.1%) (Figura 2). Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron *Enteroco sp*, *E coli* y *Pseudomona sp* (figura 3). Las características de los grupos control fueron similares en edad, género y tiempo de evolución del LEG (tabla 1).

Infección vs. No Infección: Para evaluar las variables de mayor asociación con infección comparamos el grupo de pacientes infectados (grupo 1) con el grupo de pacientes no infectados, incluyendo tanto los inactivos (grupo 2a) como los activos (grupo 2b). La presencia de infección tuvo una fuerte asociación con anemia (RM 18.4, IC95% 4.0-84.9, $p<0.0001$), leucocitosis (RM 5.5, IC95% 1.6-18.0, $p=0.002$), complemento sérico bajo (RM 16.4, IC95% 5.3-43.4; $p<0.0001$), y proteinuria (RM 2.4, IC95% 1.0-6.0, $p=0.004$). Con respecto a los reactantes de fase aguda, la presencia de infección se asoció con niveles altos de PCR (RM 6.5, IC95% 2.5-17.2, $p<0.0001$) y ferritina (RM 6.4, IC95% 2.4-17.0, $p<0.0001$). En el 53% de los pacientes infectados ($n=16$), encontramos valores de LF y PCR por arriba del punto de corte establecido y en forma simultánea,

encontrándose principalmente asociado con infecciones pulmonares y de tejidos blandos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la VSG y la lactoferrina (tabla 3).

Infectados vs. Activos: Con el objeto de evaluar si las diferencias encontradas entre los pacientes infectados y no infectados, eran independientes de la variable actividad, realizamos un subanálisis comparando los pacientes infectados (grupo 1) con los no infectados activos (grupo 2b) (tabla 4). Las variables que tuvieron mayor asociación con infección fueron anemia (RM 5.5, IC 95% 1.0-29.4, $p=0.03$), hipocomplementemia (RM 10.8, IC95% 3.3-35.3, $p=0.005$) y leucocitosis (RM 4.5, IC95% 1.0-18.5 $p=0.05$). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre los neutrófilos y linfocitos totales. Con respecto a los reactantes de fase aguda, la PCR y la ferritina tuvieron una fuerte asociación con la presencia de infección (RM 4.6, IC95% 1.5-13.8, $p=0.009$ y RM 3.5, IC95% 1.2-10.6, $p=0.03$ respectivamente). Además, consideramos relevante hacer notar que en ambos grupos se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis peritoneal continua ambulatoria (un paciente en cada grupo). En el grupo de los pacientes infectados encontramos un promedio mayor de retención azoada, la cual solamente en la minoría de los pacientes estaba asociada a actividad ($n = 1$; 0.03%; $p > 0.05$) y fue reversible en el 62.5% de los casos.

Infectados activos vs. infectados inactivos. Finalmente, debido a que el grupo de pacientes infectados fue heterogéneo con respecto a la actividad, evaluamos si la variable actividad tuvo algún impacto en las variables estudiadas. Para esto el grupo de pacientes

infectados fue dividido en infectados activos vs. infectados inactivos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas, excepto en los títulos de los anticuerpos anti-DNAc los cuales fueron superiores en el grupo de pacientes con infección y actividad que en aquellos infectados sin actividad (756 ± 546 vs 325 ± 428 ; $p = 0.03$).

Reactantes de fase aguda y su utilidad para el diagnóstico de infección en pacientes con LEG. Para evaluar la utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico diferencial entre actividad e infección, comparamos los resultados encontrados entre los pacientes infectados (grupo 1) y los pacientes no infectados con actividad (grupo 2b). Si bien la presencia de actividad se asocia a un incremento en los niveles de ferritina y PCR, este incremento fue superior en el grupo de pacientes infectados (figura 4). Los restantes reactantes de fase aguda, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes grupos. Por otro lado, la ferritina y la PCR fueron los reactantes de fase aguda de mayor utilidad para el diagnóstico de infección (tabla 5), con una sensibilidad del 73 y 66 %, especificidad de 70 y 76 %, VPP de 55 y 58 %, VVN de 84 y 82, y razón de verosimilitud de 4.5 y 3.6 respectivamente. Finalmente, evaluamos si la combinación de PCR y ferritina pudiera mejorar la utilidad diagnóstica de infección en pacientes con LEG y encontramos que si bien disminuyó la sensibilidad hasta el 53% mejoró la especificidad hasta el 90% y los valores de la razón de verosimilitud hasta 5.3.

Además establecimos la correlación de los anticuerpos anti-DNAc con la actividad del LEG, inicialmente en pacientes activos y luego en los infectados, encontrando una correlación adecuada con la actividad de la enfermedad ($r=0.350$ $p=0.002$ y $r=0.462$

p=0.01 respectivamente)(Figura 5). Por otro lado los niveles de complemento sérico mostraron una correlación inversa con la actividad ($r=-0.352$ p=0.15)

Modelo de regresión logística. Con el objeto de evaluar la variable de mayor impacto para diagnóstico de infección en pacientes con LEG, llevamos a cabo un modelo de regresión logística no condicionada, en el cual utilizamos como variable dependiente la presencia de infección y como variables independientes las concentraciones de PCR, ferritina y leucocitos, y encontramos que la variable de mayor impacto fue la PCR ($p=0.001$).

8. Discusión

Los pacientes con lupus son susceptibles de sufrir infecciones graves por los defectos que pueden tener en el sistema inmune y porque habitualmente están expuestos a tratamiento inmunosupresor. Al momento no existen marcadores sensibles y específicos que nos permitan detectar de una manera oportuna la presencia de infección en el paciente con LEG; al respecto se han investigado diferentes proteínas y anticuerpos entre los que podemos mencionar: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, 3 nitrotirosina, leucina aminopeptidasa, procalcitonina, TNF α , IL-1, IL-6, IL-10, antagonistas del receptor de IL-1 y otros más, sin lograr una solución al problema propuesto. Es así como decidimos evaluar la utilidad combinada de diferentes reactantes de fase aguda con la finalidad de diseñar un modelo que nos permita diferenciar entre infección y actividad en el paciente con LEG.

En el presente trabajo encontramos que las concentraciones elevadas de PCR y de ferritina pueden relacionarse con la actividad del LEG, sin embargo en presencia de infección este incremento es mayor. Encontramos además, que la combinación de ambos reactantes puede incrementar la especificidad del diagnóstico de infección hasta un 90%. Los demás reactantes de fase aguda como la LF y la VSG, no demostraron ser útiles para el diagnóstico de infección. Otra variable que tuvo una fuerte asociación con infección fue la presencia de leucocitosis. Con relación a los anticuerpos anti-DNA dc , encontramos que aún en presencia de infección, estos anticuerpos pueden ser útiles como marcadores biológicos de actividad. Finalmente, la hipocomplementemia fue mas frecuentes en el grupo de pacientes infectados, al compararlos con los activos.

La utilidad de la PCR como marcador de infección en pacientes con LEG ha sido previamente demostrada en diferentes estudios, en donde se pudo encontrar que si bien la actividad puede modificar las concentraciones de PCR, estos cambios son mínimos, aun en presencia de enfermedad muy activa [5,12,13,15]. Por otro lado, la correlación entre las concentraciones de PCR y actividad del LEG parece depender de manifestaciones aisladas, principalmente serositis [16]. De igual manera, tanto la actividad del LEG, como las infecciones pueden relacionarse con el incremento en las concentraciones de ferritina, pero su utilidad para el diagnóstico diferencial entre ambas no había sido explorada [20,21,25]. Finalmente, la utilidad de los anticuerpos anti-cromatina como marcadores de actividad del LEG, a pesar que ha sido ampliamente demostrada, tampoco había sido estudiada en el contexto de infección.

Las aportaciones más importantes de este estudio fueron en primer lugar, la evaluación de reactantes de fase aguda, como la ferritina, en el diagnóstico diferencial entre infección y actividad en pacientes con LEG, que en la población estudiada demostró ser un marcador útil para este fin. Por otro lado, demostramos que la combinación de dos pruebas como es la medición de PCR y ferritina pueden mejorar la especificidad para el diagnóstico de infección hasta el 90%. Otra aportación interesante, es que a pesar de que la citometría hemática es un estudio de rutina en el escrutinio de pacientes infectados, su utilidad en los pacientes con LEG no había sido demostrada. Es así como la presencia de leucocitosis aún en casos con actividad del LEG es una variable que debe motivar a la búsqueda de una infección coexistente. Con este objetivo en mente, es que están en marcha determinaciones de IL-6 y procalcitonina para ampliar aún mas nuestros resultados. Finalmente es importante recordar que la presencia de infección no excluye la

posibilidad de coexistencia con actividad, situación en la cual los anticuerpos anti-cromatina pudieran ser de utilidad para apoyar la coexistencia de actividad.

9. Conclusiones:

La determinación simultánea de ferritina y PCR son capaces de diferenciar infección de actividad con una alta especificidad, por lo que pudieran ser útiles como estudios de escrutinio ante la sospecha de infección en pacientes con LEG.

10. Bibliografia

1. Amoura Z, Piette JC, Bach JF et al. The key role of nucleosomes in lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:833-43
2. Gladman D. Indicators of disease activity, prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:487-95
3. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64
4. Ginzler EM, Schorn K: Outcomes and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:67-78
5. Shakra Mahmoud Abu, Urowitz Murray B, Gladman Dafna D., et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22:1259-64
6. Shakra Mahmoud Abu, Urowitz Murray B, Gladman Dafna D., et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22:1265-70
7. Kraus A. Fever in systemic lupus erythematosus. *Klippel of Rheumatology. Editorial Mosby. Second Edition 1998. Pags 7.8.3*

8. Gabay Cem and Kushner Irving. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl J. Med.* 1999; 340; 6:448-454
9. Rudy Shaund, Harris Edward, Sledge Clement. Laboratory evaluations of inflammations. *Kelley's textbook of Rheumatology.2001.698-703*
10. Borg Evert J. ter; Hors Gerda t, Limburg Pieter C. et al C reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J. Rheumatol* 1990;17:1642-48
11. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine* 1989; 68:141-50
12. Pepys MB: Serum C reactive protein, serum amyloid P- component and serum amyloid A protein in autoimmune disease. *Clin Immunol Allergy* 1981;1:77-101
13. Honig S, Gorevic P, Weissmann G. C reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1977;20:1065-70
14. Vigushin David M., Pepys Mark B, Hawkins Philip N.. Metabolic a scintigraphic studies of radioiodinated human c reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1993 ; 90:1351-57

15. Becker GJ, Waldburger M, Hughes GRV. Value of serum c reactive protein measurement in the investigation fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980;39:50-2
16. Morrow WJW, Iseberg DA, Parry HF, et al. C reactive protein in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981; 8: 599-604
17. Liou. L.B. Serum and in vitro production of IL-1 receptor antagonist correlate with C-reactive protein levels in newly diagnosed untreated lupus patients. *Clinical and experimental Rheumatology* 2001; 19:515-23
18. Linares LF, Gomez Reino JJ, Morillas L. C reactive protein levels in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1986;5(1):66-9
19. Higashi S. Biochemical analysis of ferritin subunits in sera from adult Still's disease patients. *Rheumatol Int.* 1995 ; 15:45-50
20. Path Jacobs F., Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and Biochemical implications. *N. Engl J Med.* 1979 ; 18:951-56
21. Reeth Christine van, le Moel Gisele, Lasne Yves et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21:890-9

22. Nishiya K, Hashimoto K. Elevation of serum ferritin levels as a marker for active systemic lupus erythematosus. *Clin and Exp Rheumatol* 1997; 15: 39-44
23. Blake DR, Bacon PA. Serum ferritin and rheumatoid disease. *Br. Med J.* 1981; 282:1273-4
24. Ota T, Higashi, S, Suzuki, H, Eto. Increased serum levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987; i: 562-3
25. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Pezzutto A. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:683-5
26. Lim MK, Lee CK, Ju YS et al. Serum ferritin as a serological marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2001; 20(3):89-9
27. Swaak AJ, Groenwold J, Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti ds-DNA in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(5):359-66
28. Spronk Peter E., Limburg Pieter C, Kalleberg Cees GM. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 86-94
29. Fauci Anthony, Martin Joseph B., Wilson Jean D. *Harrison's principles of internal medicine. 15 edition. Cap. 62,150,305.*

30. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD. Anti neutrophil cytoplasmic antibodies in European patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(5): 541-6
31. Audrain MA, Gourbil A, Muller J. Anti lactoferrin antibodies. *J Autoimmun* 1996; 9(4) :569-74
32. Adeyemi EO, Campos LB, Loizou S. Plasma lactoferrin and neutrophil elastase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1990; 29(1):15-2
33. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
34. ACCP/SCCMCC. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:854-74
35. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35:630-40

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con LEG

Característica	Grupo 1	Grupo 2a	Grupo 2b
	n=30	n=30	n=30
Género. H/M. n.	4 / 26	4 / 26	1 / 29
Edad *. Años	31.9 ± 10.6	31.8 ± 9.5	29.0 ± 9.7
Duración del LEG *. Meses	51.7 ± 72.7	67.2 ± 61.6	43.8 ± 57.2
Tiempo de seguimiento*. Meses	44.1 ± 63.3	46.5 ± 47.9	43.7 ± 43.1
Número de criterios ACR-LEG*.	7.2 ± 1.7	6.0 ± 1.7	6.3 ± 1.7
SLEDAI	8.1 ± 7.3	0.1 ± 0.3	10.4 ± 3.9

* Media ± DE.

LEG: Lupus eritematoso generalizado. **ACR:** Colegio Americano de Reumatología.

SLEDAI: Systemic lupus erythematosus disease activity index.

Tabla 2. Tratamiento inmunosupresor en los pacientes con LEG.

Tratamiento	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Prednisona (mg. / día)	12.4 ± 19.9	13.4 ± 21.6	23.5 ± 20.4
Azatioprina (mg. / día)	12.5 ± 26.8	24.1 ± 40.2	38.3 ± 54.4
Cloroquina (mg. / día)	23.3 ± 61.1	87.5 ± 86.7	45 ± 76.9
Metotrexate (mg. / semana)	0.25 ± 1.6	0.25 ± 1.3	0 ± 0

* Un paciente de los grupos 1 y 2 y dos pacientes del grupo 3, recibían bolos mensuales de ciclofosfamida a una dosis de 1gr / mes. Al momento del estudio el porcentaje de pacientes que recibían los diferentes tratamientos se detalla en la figura 1.

Tabla 3. Variables asociadas a infección.

Característica	Infectados	No infectados	Razón de Momios	Valor de
	n=30	n=60	(IC 95%)	P*
	(%)	(%)		
Anemia	93	43	18.4 (4.0 – 84.9)	< 0.0001
Hipocomplementemia	100	44	16.4 (5.3 – 43.6)	< 0.0001
Leucocitosis	33	12	5.5 (1.6 – 18.0)	0.002
Proteinuria	53	31	2.4 (1.0 – 6.0)	0.04
Elevación de PCR	66	23	6.5 (2.5 – 17.2)	< 0.0001
Elevación de ferritina	73	30	6.4 (2.4 – 17.0)	< 0.0001
Linfopenia	10	31	0.24 (0.06 - 0.91)	0.03

* χ^2 con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher.

IC: Intervalo de confianza al 95%. PCR: Proteína C Reactiva.

Tabla 4. Actividad vs. Infección.

Característica	Infectados	Activos	Razón de Momios	Valor de
	n=30	n=30	(IC 95%)	P*
	(%)	(%)		
Anemia	93	66	5.5 (1.0 – 29.4)	0.03
Hipocomplementemia	100	54	10.8 (3.3 – 35.3)	0.005
Elevación de PCR	66	30	4.6 (1.5 – 13.8)	0.009
Elevación de ferritina	33	10	3.5 (1.2 – 10.6)	0.03
Leucocitosis	10	31	4.5 (1.0 – 18.5)	0.05

* χ^2 con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher.

IC: Intervalo de confianza al 95%. PCR: Proteína C Reactiva.

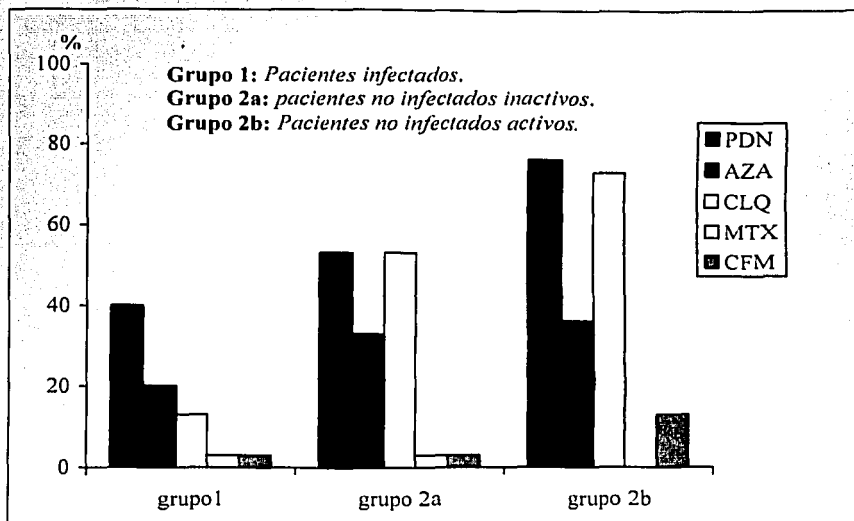
Tabla 5. Utilidad de los reactantes de fase aguda para el diagnóstico diferencial entre actividad e infección.

RFA	SN	EP	VPP	VPN	RV
Ferritina	73	70	55	84	4.5
PCR	66	76	58	82	3.6
Lactoferrina	33	76	41	69	1.3
VSG	40	76	46	71	1.6
Ferritina + PCR.	53	90	73	79	5.3

La utilidad de los RFA se evaluó comparando los pacientes activos (n=30) con los pacientes infectados (n=30)

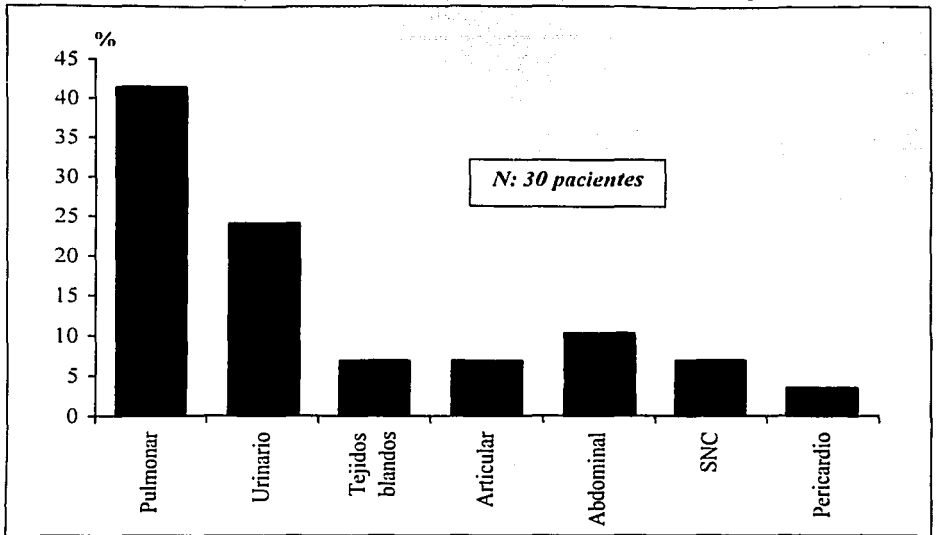
RFA: Reactantes de fase aguda. **SN:** Sensibilidad. **SP:** Especificidad. **VPP:** Valor predictivo positivo. **VPN:** Valor predictivo negativo. **RV:** Razón de verosimilitud. **PCR:** Proteína C reactiva.

Figura 1. Frecuencia de ingesta de diferentes inmunosupresores al momento del estudio.



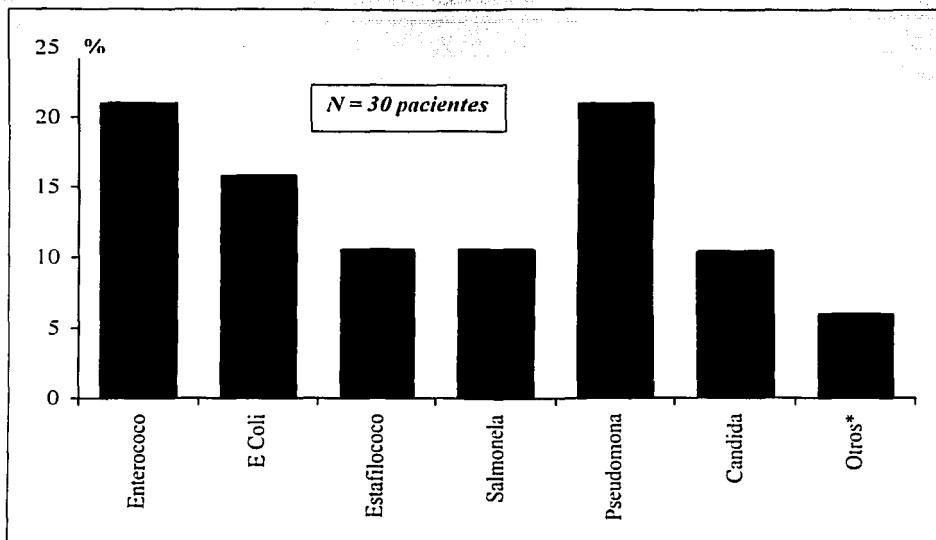
PDN: Prednisona. **AZA:** Azatioprina. **CLQ:** Cloroquina. **MTX:** Metotrexate. **CFM:** Ciclofosfamida.

Figura 2. Sitios más frecuentes de infección en los pacientes con LEG infectados



SNC: Sistema nervioso Central

Figura 3. Gérmenes encontrados en los pacientes infectados.



* Incluye un paciente con *Micobacteria* y uno con *listeria*.

Figura 4. Comparación de los títulos de los reactantes de fase aguda entre los pacientes con LEG infectados (grupo 1) y no infectados inactivos (grupo 2a) y activos (grupo 2b)

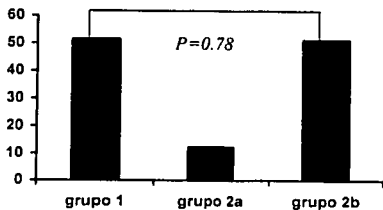
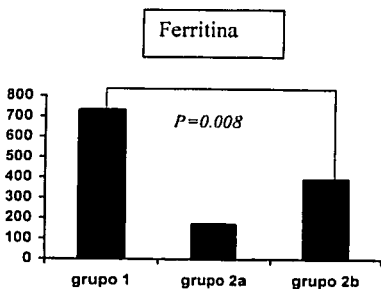
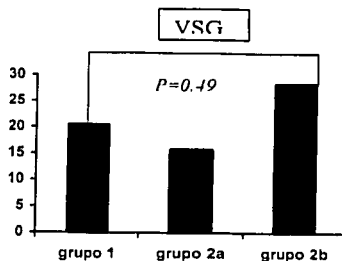
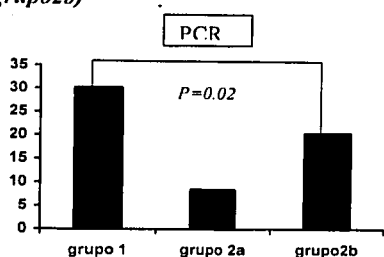
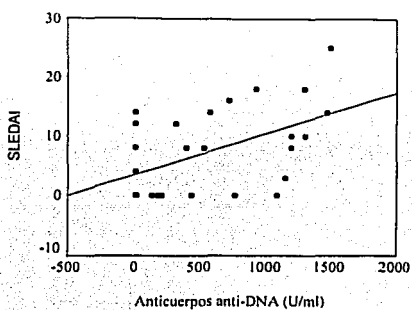
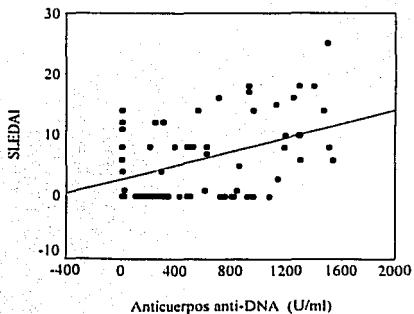


Figura 5. Correlación de los anticuerpos anti-DNA con la actividad del LEG en pacientes infectados y no infectados activos.



Infectados
 $r = 0.46$ $p = 0.01$



No infectados activos
 $r = 0.350$ $p = 0.002$

ANEXOS

Apéndice 1

Criterios para la clasificación de Lupus Eritematoso Generalizado [33]

1. *eritema malar* eritema fijo, con borde plano o elevado y con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos
2. *lupus discoide* eritema elevado en parches con descamación fina y taponamiento folicular; cicatrices atróficas pueden ocurrir en las lesiones antiguas
3. *Fotosensibilidad* eritema en piel resultante de una reacción anormal secundaria a la exposición al sol, por historia del paciente o por examen físico
4. *úlceras orales* úlceras orales o nasofaríngeas, poco dolorosas y observadas por el médico
5. *Artritis* artritis no erosiva que compromete 2 o más articulaciones periféricas, caracterizado por hiperalgesia, edema o derrame articular
6. *Serostits:*
 - a) *Pleuritis:* historia convincente de dolor pleural o presencia de soplos a la auscultación y/o evidencia de derrame pleural
 - b) *Pericarditis:* documentado por electrocardiograma o evidencia clínica de derrame pleural
7. *Alteración renal*
 - a) *Proteinuria persistente mayor a 0.5 gr/día o mayor a 3+ en muestra al azar*
 - b) *Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, granulares, tubulares o mixtos.*
8. *neurológicos*
 - a) *Convulsiones: en ausencia de un fármaco responsable o algún trastorno metabólico conocido: uremia, cetoacidosis o trastorno hidroelectrolítico.*
 - b) *Psicosis: en ausencia de un fármaco responsable o algún trastorno metabólico conocido: uremia, cetoacidosis o trastorno hidroelectrolítico.*
9. *hematológicos*
 - a) *Anemia hemolítica con reticulocitosis*
 - b) *Leucopenia < 4000/ mm³ en dos o más ocasiones*
 - c) *Trombocitopenia < 100,000 en ausencia de un fármaco responsable*
10. *inmunológicos*
 - a) *Células LE positivas*
 - b) *Anti-DNA: anticuerpos contra el DNA nativo en títulos anormales*
 - c) *Anti Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm*
 - d) *VDRL falso positivo por al menos 6 meses y confirmado por FTA-ABS*
11. *AAAN[†]* Títulos anormales de anticuerpos anti nucleares por inmunofluorescencia o su equivalente, en la ausencia de fármacos conocidos y asociados con el "síndrome de lupus-like"

* La clasificación propuesta está basada en 11 criterios. Con el propósito de identificar pacientes en ensayos clínicos, se dice que una persona tiene LEG si tiene 4 o más de los 11 criterios propuestos, de una manera aislada o simultáneamente, durante algún intervalo de tiempo. † Anticuerpos antinucleares

Apéndice 2

Definiciones operacionales de infección.

Se tomarán en cuenta aquellos procesos infecciosos que por sus características provoquen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [34], y se definirá cada entidad de la siguiente manera:

- a) *Neumonía.* Cuadro clínico compatible, con radiografía de tórax que demuestre un infiltrado alveolar y cultivo positivo de un patógeno relacionado.
- b) *Bacteremia.* Pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en quienes se hayan documentado hemocultivos positivos con un microorganismo patógeno.
- c) *Infección complicada de vías urinarias,* pielonefritis y absceso renal con cultivo positivo.
- d) *Infección complicada de piel y tejidos blandos,* es decir que tenga compromiso de planos profundos (fascia, músculo o espacio articular).
- e) *Neuroinfección.* Datos clínicos de irritación meníngea con análisis de líquido cefalorraquídeo compatible con infección.

Apéndice 3

Escala de medición de actividad de la enfermedad en LEG (SLEDAI) [35]

Valor	Puntaje	Variable	Definición
8		Convulsiones	De reciente inicio, se excluyen causas metabólicas, infecciosas o secundarias a fármacos
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función normal debido a alteraciones graves en la percepción de la realidad, incluye ilusiones, alucinaciones, incoherencia, falta de asociación, falta de estructura del contenido del pensamiento, pensamiento lógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluye uremia y aquéllas causadas por fármacos
8		Síndrome Orgánico Cerebral	Función mental alterada con orientación, memoria u otra función intelectual afectada, con inicio rápido y características clínicas fluctuantes. Incluye obnubilación de la conciencia con capacidad reducida para enfocar el pensamiento e incapacidad para sostener la atención en el medio, más al menos dos de los siguientes: trastorno en percepción, lenguaje incoherente, insomnio o letargo por la mañana, actividad psicomotriz aumentada o decaída. Excluye causas metabólicas, infecciosas o secundarias a fármacos.
8		Trastorno visual	Cambios en retina por LEG. Incluya cuerpos cetoideos, hemorragia retiniana, exudados serosos o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluya hipertensión, infección o cambios secundarios a fármacos
8		Alteración en pares craneales	Neuropatía sensorial o motora de reciente inicio que afecta pares craneales
8		Cefalea por LEG	Cefalea intensa, persistente; puede ser migrañosa, pero debe de ser refractaria a analgésicos narcóticos
8		EVC	De reciente inicio, descartar aterosclerosis
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astillas o demostración histopatológica o por arteriografía de vasculitis
4		Artritis	Más de dos articulaciones con dolor o signos de inflamación (hipersensibilidad, inflamación o derrame)
4		Miositis	Debilidad o dolor muscular proximal, asociado con CPK o aldolasa alta o cambios electromiográficos o histológicos de miositis.
4		Cilindruria	Cilindros granulosos o eritrocitarios
4		Hematuria	> 5 eritrocitos en campo de alta resolución. Excluye infección o litiasis
4		Proteinuria	> 0.5 gr/24 horas. Inicio reciente o incremento de la ya conocida en > 0.5 gr/24 horas
4		Piuria	> 5 leucocitos en campo de alta resolución. Excluya infección
2		Nuevo rash	Inicio o recurrencia de un eritema de tipo inflamatorio
2		Alopecia	Inicio o recurrencia de pérdida de cabello, en parches o difusa
2		Úlceras en mucosas	Inicio o recurrencia de úlceras nasales u orales
2		Pleurésia	Dolor torácico pleurítico con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, o confirmación electro o ecocardiográfica
2		Complemento bajo	Disminución en C3, C4, CH59 por debajo del límite normal.
2		DNA elevado	> 25% de captación por Farr o por encima del valor normal de la prueba usada en el laboratorio
1		Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas
1		Leucopenia	< 3000 leucocitos por mm ³ . Excluir efecto de fármacos
1		Fiebre	> 38°. Excluir infección

Nota de Agradecimiento

"Este trabajo de Investigación fue patrocinado con una beca otorgada por el Gobierno de Mexico a través del Instituto Mexicano de Cooperación Internacional (IMEXCI) de la Secretaría de Relaciones Exteriores"