

11227

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

45



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y  
NUTRICION, SALVADOR ZUBIRAN.

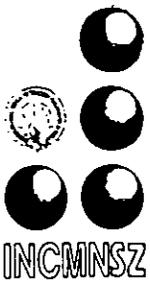
NEUMONIA EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO GENERALIZADO EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN, 1990 - 1998.

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A :  
**DR. HUGO LOPEZ GATELL RAMIREZ**

TUTOR: DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MEDICO

292683



MEXICO, D. F.

2001



## **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 está 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.

## Índice

I.	Antecedentes	2
	Fisiopatogenia del LEG	2
	Pronóstico	3
	Lupus e infecciones	4
	Evidencias clínicas	6
II.	Justificación	8
III.	Objetivos	10
IV.	Pacientes y métodos	11
	Diseño	11
	Lugar de realización	11
	Pacientes	11
	Criterios de inclusión	11
	Criterios de exclusión	12
	Criterios de eliminación	12
	Integración de la cohorte y clasificación de casos	12
	Recolección de la información	14
	Evaluación de los casos	15
	Variables de estudio	16
	Independientes	16

Demográficas	16
Clínicas	17
Paraclínicas	20
Dependientes	22
Primarias	22
Secundarias	26
Análisis Estadístico	27
Tamaño de la muestra	27
Análisis de datos	28
V. Consideraciones éticas	29
VI. Resultados	30
Cohorte de pacientes con LEG	30
Selección de la cohorte	33
Descripción de la cohorte	30
Pacientes con neumonía	31
Características generales	31
Características de los episodios neumónicos	34
Presentación de los episodios neumónicos	35
Curso clínico	35
Evolución	36
Etiología	37

Tratamiento	39
Eventos adversos y desenlace	41
<b>VII. Discusión y conclusiones</b>	43
Bibliografía	48
Apéndice 1. Tablas	55
Apéndice 1. Gráficos	68

## Resumen

El comportamiento clínico y la mortalidad de los pacientes con LEG han cambiado sustancialmente en los últimos veinte años en todo el mundo. Para este grupo de pacientes aún se reconocen a las infecciones graves como una de las tres primeras causas de desenlaces fatales, particularmente durante los primeros cinco años de la enfermedad. En este grupo de pacientes con LEG las neumonías son la forma clínica de infección que con mayor frecuencia condicionan requerimiento de hospitalización y desenlaces fatales. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es un hospital público de referencia en el que se atiende, de manera regular, a una población mayor a 1300 pacientes con lupus eritematoso generalizado. En esa institución Anualmente se hospitaliza aproximadamente la décima parte de este grupo por diferentes causas. Entre 33 a 40% de estos pacientes presentan infecciones como causa de su internamiento o como fenómeno agregado durante la hospitalización. En nuestro medio, aún no se ha precisado la magnitud en que contribuyen las infecciones sobre la morbilidad, mortalidad y requerimientos de hospitalización en los pacientes con LEG.

En el presente estudio descriptivo se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes con LEG que recibieron atención médica en el INCMNSZ de 1990 a 1998. Se identificaron 1277 pacientes. Posteriormente se analizaron los casos de neumonía que se presentaron en ese periodo. Se registraron 101 casos de neumonía. Se obtuvo información suficiente de 70 (81.4%) de ellos. Se analizaron las características de presentación, la evolución clínica y el desenlace de 49 (48.5%) de los casos.

Se identificó una incidencia acumulada de 77 neumonías por 1000 pacientes con LEG. Se encontró una frecuencia de 1.17 episodios neumónicos por paciente. La mortalidad fue menor al 5% en este periodo. Las principales complicaciones fueron insuficiencia respiratoria, derrame pleural y sepsis.

## I. Antecedentes

### *Fisiopatogenia del Lupus Eritematoso Generalizado*

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología aún desconocida que se caracteriza, entre otros aspectos, por la generación de auto anticuerpos, formación de complejos inmunes y activación del complemento. Es el prototipo de la enfermedad autoinmune no-órgano específica<sup>1</sup>.

Los mecanismos fisiopatogénicos del LEG continúan siendo motivo de estudio. Uno de los principales y más tempranos es alteración de las interacciones entre células B y T que condiciona incremento de la actividad en los linfocitos T4 (efectores) y disminución en los T8 (supresores)<sup>2</sup>. De ello resulta, por activación de células B, en hipergamaglobulinemia policlonal tanto de anticuerpos naturales como patogénicos.

En los linfocitos de pacientes con LEG, especialmente en aquellos que se encuentran con actividad de la enfermedad, se ha identificado déficit en la producción y respuesta a ciertas citocinas como IL-23. En contraste, algunas evidencias experimentales demuestran que otras citocinas como IL-10, se producen en niveles elevados en los pacientes con LEG, lo que se relaciona estrechamente con la activación de linfocitos B y la síntesis de distintas clases de inmunoglobulinas, incluyendo los autoanticuerpos<sup>4</sup>.

Desde la perspectiva de la inmunogenética, se ha reconocido una importante asociación entre los estados de completa deficiencia de complemento y el desarrollo de LEG con una proporción superior al 90% en los individuos en esta circunstancia<sup>5</sup>; sin embargo, esto no explica más que una parte de la fisiopatología de esta enfermedad ya que los pacientes lúpicos con deficiencias completas de complemento son minoritario.

Entre los mecanismos de daño reconocidos en este síndrome, son particularmente importantes las lesiones vasculares localizadas y generalizadas que se manifiestan como vasculitis y trombosis, tanto micro como macrovascular. La activación de células endoteliales y sus interacciones moleculares con las células mononucleares son determinantes en este tipo de alteraciones<sup>6</sup>.

### *Pronóstico*

El pronóstico de los pacientes con LEG se ha modificado considerablemente en el curso de los últimos cincuenta años como consecuencia, entre otros elementos, de cambios en las estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones. De acuerdo con estudios realizados en países industrializados, en 1950 la supervivencia a 5 años era sólo del 50%; en la actualidad se acerca a 90% la expectativa de supervivencia a 10 años y alcanza 70% en el plazo de 20 años<sup>7,8</sup>.

La mortalidad asociada con LEG ocurre en una forma bimodal. La proporción de muerte es más alta al inicio y en las fases avanzadas de la enfermedad. Los decesos iniciales son por causas relacionadas con la enfermedad y los fallecimientos tardíos se vinculan con complicaciones crónicas del lupus o del tratamiento<sup>7,9</sup>.

Con mayor precisión: los desenlaces fatales que se asocian con actividad, insuficiencia renal e infecciones suceden en los primeros cinco años, mientras que las pérdidas al cabo de doce o más años son principalmente por causas cardiovasculares<sup>10</sup>, que se han relacionado con la aterogénesis resultante del uso de esteroides durante el tratamiento inmunosupresor con esteroides<sup>11</sup>.

### *Lupus e infecciones*

La relación entre lupus e infecciones tiene, cuando menos, dos sentidos importantes. En uno de ellos se ha intentado atribuir el LEG a uno o más agentes infecciosos: virales, bacterianos, micobacterianos, etc. como resultado de complejas secuencias de activación del sistema inmune por antígenos externos<sup>12</sup>. En apoyo de esta hipótesis trabajos experimentales con modelos animales ilustran que la administración parenteral de componentes de la pared de bacterias Gram negativas induce activación policlonal de células B, lo que resulta una respuesta auto inmune generalizada que semeja al lupus humano<sup>13</sup>. También se han informado interesantes asociaciones clínicas y epidemiológicas que parecen fortalecer la idea de una posible relación causal entre LEG y ciertos gérmenes, específicos como parvovirus B 19<sup>14,15</sup> y más recientemente virus Epstein - Barr<sup>16,17</sup>.

El otro campo en el que se relacionan lupus e infecciones es en la connotada susceptibilidad que tiene este grupo de pacientes para contraer y desarrollar infecciones. El tipo y causa éstas suele ser muy diverso, sin embargo, diferentes series coinciden en la alta frecuencia de bacteremias por bacilos Gram negativos y sepsis grave por encapsulados así como infecciones por hongos y otros gérmenes oportunistas en los que reciben dosis altas de esteroides. Las presentaciones clínicas más frecuentes son neumonías, infecciones urinarias, de tejidos blandos, endocarditis, artritis séptica y tuberculosis miliar. Existen también numerosos relatos publicados sobre infecciones por gérmenes atípicos en pacientes con LEG<sup>18,19</sup> así como las provocadas por gérmenes convencionales en localizaciones inusitadas o con presentaciones clínicas excepcionales<sup>20,21</sup>.

En diversos trabajos también se muestra que las infecciones son una de las principales causas de muerte y factor contribuyente de morbilidad y

mortalidad<sup>22</sup>. La incidencia de infecciones como causa primaria de la muerte varía en distintas series y representa desde 25 a 63% de los decesos atribuidos al LEG<sup>23</sup>. En informes recientes en nuestro medio, también se ha identificado a las infecciones como uno de las causas más frecuentes de consulta y de hospitalización en los pacientes con LEG<sup>24</sup>.

Desde hace más de dos décadas se trabaja en la búsqueda de los factores de riesgo para infecciones entre los pacientes con LEG: deficiencias de inmunoglobulinas, defectos de quimiotaxis, anormalidad de la función fagocítica, ineficacia de la inmunidad celular y asplenia funcional, entre otras<sup>25</sup>.

Otras evidencias experimentales han demostrado defectos de la fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares de pacientes con LEG, tanto aquellos sin tratamiento como los tratados con inmunosupresores en comparación con controles sanos. Asimismo, estas deficiencias fagocíticas no se revierten a pesar de la estimulación con factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y, adicionalmente, la producción de esta citocina por las células mononucleares se encuentra también en estos pacientes<sup>26</sup>.

Estas modificaciones están determinadas tanto por la inmunosupresión que emana de la propia enfermedad como por el abatimiento de mecanismos fagocíticos e inmunorreguladores propiciado por el tratamiento convencional con esteroides e inmunosupresores.

En relación con la actividad del complemento, recientemente se han aportado interesantes observaciones de epidemiología genética: en un grupo danés de 91 pacientes lúpicos se encuentra una mayor frecuencia de homocigotos para la deficiencia de lectina fijadora de manosa (LFM) - 7.7% vs. 2.8% comparado con 251 controles sanos -. Esta proteína sérica tiene una estructura tridimensional semejante a la porción C1q y capacidad para activar el

complemento al contacto con estructuras glicopeptídicas que contienen grupos manosa y N-acetil-glucosamina. Asimismo, se identificó un mayor riesgo de infecciones en los pacientes con esta condición con respecto a los heterocigotos y los homocigotos para el alelo normal (RM 8.6, IC95% 1.5 - 47.6,  $p = 0.01$ ); el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LEG y la primera infección fue menor ( $p = 0.017$ ) y el número anual de infecciones resultó cuatro veces mayor entre los homocigotos deficientes de LFM ( $p = 0.00002$ ) y especialmente propensos a adquirir neumonía ( $p = 0.00004$ )<sup>27,28</sup>. Ciertamente este estudio tiene algunas deficiencias metodológicas en cuanto al registro de las condiciones clínicas, temporalidad y variantes de tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, los hallazgos son una fuente promisoría en las explicaciones de la susceptibilidad de los pacientes con LEG a las infecciones.

#### *Evidencias Clínicas*

Por otro lado existen múltiples trabajos clínicos que analizan algunas variables de la expresión de la enfermedad y del tratamiento<sup>29</sup>. Las fechas y métodos de selección de la población así como los recursos de análisis con muy diversos. En tales publicaciones existe disparidad importante en los resultados: algunos señalan como factores favorecedores a la afección renal y azoemia<sup>30</sup>, otros trabajos excluyen este elemento como modificador de la frecuencia de infecciones<sup>31</sup>; la actividad clínica de la enfermedad (en general), determinada mediante diferentes índices, se reconoce como un ingrediente propiciatorio de infecciones<sup>32,33,34</sup>. Otras características que algunos sugieren asociadas con mayor riesgo de infección son: actividad en SNC<sup>35</sup>, peritonitis o vasculitis<sup>36</sup>, hipoalbuminemia y proteinuria<sup>37</sup>. En cuanto a las dosis de esteroides<sup>33,35</sup> y el uso de fármacos inmunosupresores, la información es también contradictoria<sup>38</sup>.

En nuestro país, en relación directa con las limitaciones sociales y económicas, las condiciones de vida y de sanidad general son insuficientes y precarias para un conjunto numeroso de sectores sociales. De ello resulta que las enfermedades infecciosas se presenten aún entre las principales causas de muerte. En pacientes con LEG y otras enfermedades auto inmunes se ha observado relación entre condiciones sociales y pronóstico, específicamente mayor prevalencia de complicaciones infecciosas graves en los quienes tienen niveles sociales y económicos más bajos <sup>29, 39, 40</sup>.

Estos y otros elementos epidemiológicos y sociales, que han sido abordados en otros países, no han sido estudiados sistemáticamente en nuestro medio en conjunto con las variables clínicas como posibles factores de riesgo para el desarrollo de infecciones.

## **II. Justificación**

- A.** El comportamiento clínico y la mortalidad de los pacientes con LEG han cambiado sustancialmente en los últimos veinte años en todo el mundo. Para este grupo de pacientes aún se reconocen a las infecciones graves como una de las tres primeras causas de desenlaces fatales, particularmente durante los primeros cinco años de la enfermedad.
- B.** En este grupo de pacientes con LEG las neumonías son la forma clínica de infección que con mayor frecuencia condicionan requerimiento de hospitalización y desenlaces fatales.
- C.** El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es un hospital público de referencia en el que se atiende, de manera regular, a una población mayor a 1300 pacientes con lupus eritematoso generalizado. En esa institución Anualmente se hospitaliza aproximadamente la décima parte de este grupo por diferentes causas. Entre 33 a 40% de estos pacientes presentan infecciones como causa de su internamiento o como fenómeno agregado durante la hospitalización.
- D.** En nuestro medio, aún no se ha precisado la magnitud en que contribuyen las infecciones sobre la morbilidad, mortalidad y requerimientos de hospitalización en los pacientes con LEG.
- E.** Con la finalidad de disminuir la mortalidad temprana debida a infecciones es indispensable ampliar el conocimiento sobre tales factores. Ello permitirá establecer estrategias de prevención que se apliquen de manera dirigida en los pacientes con mayor riesgo. Es propósito del presente trabajo contribuir en ese empeño.

- F. En las últimas dos décadas se han publicado trabajos que describen y analizan los factores que aumentan el riesgo de infecciones en los pacientes con LEG. Sin embargo, aún existe discrepancia respecto a la importancia de cada uno de ellos. Precisar ésta información puede contribuir al reconocimiento oportuno de grupos particularmente susceptibles al desarrollo infección, las condiciones que transitoriamente predisponen a la infección y, por tanto, ser el punto de partida para el diseño de intervenciones profilácticas generales y específicas.

### III. Objetivos

- A. Conocer la incidencia anual de neumonías en los pacientes lúpicos que se hospitalizaron en el INCMNSZ en el periodo comprendido entre 1990 a 1998.
- B. Describir al grupo de pacientes con LEG que presentan neumonías.
- C. Comparar algunas características demográficas entre los pacientes con neumonías con aquellos que no presentaron esta afección infecciosa durante el mismo periodo.
- D. Determinar la participación de las neumonías como causa muerte en estos pacientes.
- E. Describir las características clínicas de los episodios neumónicos.
- F. Determinar el comportamiento microbiológico de los episodios neumónicos.
- G. Conocer la influencia de los episodios de neumonía sobre la evolución clínica del lupus.

#### **IV. Pacientes y métodos**

##### **A. Diseño**

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo: serie de casos.

##### **B. Lugar de realización del estudio**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Domicilio: Vasco de Quiroga # 15. Tlalpan, México, D. F. 14000.

##### **C. Pacientes**

###### **1. Criterios de inclusión**

###### **a) Cohorte de pacientes con LEG**

Sujetos de edad igual o mayor a 14 años, de ambos sexos, con diagnóstico de LEG establecido o ratificado por el Departamento de Reumatología del INCMNSZ.

Que cumplan con cuatro o más criterios revisados de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) -antes American Rheumatology Association-, 1982<sup>41</sup>.

Que reciban atención médica periódica en el INCMNSZ al menos durante un año consecutivo desde su primera consulta.

Que tengan un expediente clínico con datos clínicos suficientes para su registro de acuerdo con las variables que se definen en este documento (ver más adelante)

## **b) Neumonías**

Pacientes que pertenezcan a la cohorte señalada previamente y que presenten uno o más episodios de neumonía que requiera hospitalización de acuerdo con las definiciones que aparecen más adelante.

### **2. Criterios de exclusión**

Lupus inducido por fármacos.

Que durante el periodo de estudio el paciente presente una o más de las siguientes condiciones médicas:

Infección por VIH

Enfermedades neoplásicas concurrentes de cualquier estirpe (excepto tumores de piel no melanomas)

Tratamiento con quimioterapia antineoplásica sistémica (no incluye los citotóxicos y antimetabolitos empleados para tratamiento del LEG)

### **3. Criterios de eliminación**

Modificaciones del tratamiento realizadas en otra institución que no estén pormenorizadas en el expediente del INCMNSZ

Intervalo sin anotaciones médicas mayor a seis meses en el periodo de registro

## **D. Integración de la cohorte y clasificación de casos**

Se elaboró un listado completo de todos los pacientes codificados con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado en las base de datos computarizada del Departamento de Archivo Clínico y Bioestadística y el

registro de pacientes de la Consulta del Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ.

Se revisaron todos y cada uno de los expedientes clínicos seleccionados con la finalidad de documentar que:

- Los pacientes cumplieran al menos con cuatro de los criterios de clasificación del ACR.
- Se encontraran vivos y su atención fuera vigente (acudan al menos una vez al año) durante el periodo de estudio
- Que los expedientes tuvieran información suficiente para su recolección.

Una vez depurada esta lista se identificó al subgrupo de pacientes que aún estaban enrolados en el INCMNSZ entre 1990 y 1998

Mediante el sistema de codificación de diagnósticos de egreso se detectó a los pacientes que tenían como diagnóstico cualquiera de los siguientes:

<b>diagnóstico</b>	<b>código C. I. E. *</b>
neumonía aguda	486
neumonía atípica	483
neumonía lobar	481
neumonía de focos múltiples	485
neumonía bacteriana	482.9
Infecciones respiratorias	519.8
infecciones respiratorias superiores	465.9

\*Clasificación Internacional de las Enfermedades, OMS.

Los expedientes seleccionados se revisaron en su totalidad para detectar aquellos que presentaron uno o más episodios de neumonía durante el periodo de estudio de acuerdo con las definiciones operacionales (ver adelante)

## **E. Recolección de la información**

Se recabó información de las notas médicas, de los registros de enfermería, de trabajo social y los informes del resultado de los exámenes paraclínicos contemplados (ver variables del estudio)

Se elaboraron fichas de registro con las variables del estudio (ver apéndice) con una periodicidad de entre dos a cuatro meses de acuerdo con la secuencia de presentación de alguno de los siguientes eventos en orden jerárquico:

- nota de consulta de reumatología,
- nota de hospitalización,
- nota de consulta en otra especialidad o en urgencias que mencione algún cambio en el uso de prednisona o los fármacos inmunosupresores

Se hicieron también fichas clínicas para el registro y clasificación de las intervenciones médicas, las características de los episodios infecciosos y la actividad del LEG

Para el registro de los resultados de pruebas de laboratorio se estableció correspondencia con cada periodo de seguimiento si los exámenes paraclínicos habían sido realizados dentro del periodo comprendido entre una semana antes y después del inicio de cada periodo de observación.

Las calificaciones sobre actividad, gravedad y daño fueron establecidas por los responsables de este estudio con base en las definiciones operacionales, a partir de las anotaciones médicas y los parámetros paraclínicos.

No en todos los casos existió la indicación expresa en las notas médicas sobre la presencia de actividad. Cuando hubo discrepancia entre las notas de diferentes consultas respecto a las condiciones del paciente, se aceptó como

válida la de reumatología, en su ausencia la del médico con mayor jerarquía que hubiere atendido al paciente en un periodo dado.

#### **F. Evaluación de los casos**

Los datos referentes a infecciones se consideraron con base en las definiciones operacionales del protocolo y independientemente de que su diagnóstico se registrara o no expresamente en una nota médica.

Lo referente al tiempo de resolución clínica, complicaciones, secuelas y muerte atribuibles a infección se determinaron tomando en cuenta las variables clínicas y paraclínicas así como el certificado de defunción.

La prescripción de antibióticos no se consideró como equivalente de infección si no existía información suficiente para clasificarla con los criterios del estudio. Por el contrario, cuando existían elementos suficientes para establecer diagnóstico de infecciones, de acuerdo con los criterios del estudio, éstas se registraron aunque la conducta terapéutica descrita en la nota médica no hubiera sido consecuente con ello.

La fecha de inicio de los episodios infecciosos se estableció considerando todos los elementos de información y no sólo su reconocimiento explícito por el médico tratante y se ubicó en el inicio de los síntomas según lo asentado en las notas médicas del expediente. La fecha de diagnóstico fue establecida en el día en que se consignó o se inició tratamiento antimicrobiano dirigido.

La fecha de resolución se documentó de acuerdo con los siguientes puntos de referencia, en orden jerárquico:

- la fecha de término de los antibióticos o

- la fecha de egreso hospitalario si el periodo de hospitalización mayor a la duración del tratamiento antimicrobiano prescrito para el episodio infeccioso o
- la fecha de cualquier consulta inmediata posterior al inicio del evento en que no se informara que persistieran los síntomas de infección) o
- la fecha de censo por muerte (cuando se presentó antes de la resolución del episodio infeccioso independientemente a que la muerte se considerara condicionante directo del deceso)

En los casos en que la infección requirió tratamiento en hospital o precisó internamiento para su diagnóstico, se utilizó una ficha de registro especial de periodo desde la fecha de inicio del internamiento

## **G. Variables de estudio**

### **1. Independientes**

- a) **Demográficas:** Las siguientes variables fueron registradas por el Departamento de Trabajo Social en la fecha de ingreso al Instituto y se consideraron como características de definición de cada paciente
  - i. Sexo: masculino o femenino.
  - ii. Fecha de nacimiento: Este dato se utilizó para calcular la edad al diagnóstico de LEG y al diagnóstico de cada episodio neumónico.
  - iii. Lugar de residencia permanente: estado y ciudad (o delegación en el caso del D. F.) en la que ha establecido su vivienda habitual de acuerdo con el registro en el INCMNSZ

**b) Clínicas:**

- iv.** Tiempo de evolución del LEG: se registraron tres diferentes fechas de diagnóstico:
- el inicio de los síntomas,
  - cuando cumplían **cuatro o más de los criterios de clasificación** del ACR, 1982 (sin importar si el diagnóstico fue establecido expresamente o si se instauró tratamiento específico) y
  - cuando se estableció el **diagnóstico en el INNSZ.**

El tiempo de evolución se calculó a partir de cada una de esas fechas hasta el inicio de cada periodo de observación.

- v.** Edad en que se estableció el diagnóstico de LEG: a partir de la segunda fecha (cuatro criterios) y se registró en años.
- vi.** Actividad del LEG: Se estimó mediante el índice de actividad modificado para México (Mex-SLEDAI)<sup>42</sup>: La información necesaria para ello se tomó de la nota médica y paraclínicos correspondientes al inicio del periodo.
- vii.** Tiempo transcurrido desde la última reactivación<sup>43</sup>: desde la fecha de actividad precedente.
- viii.** Número de reactivaciones en el año previo a la infección: La actividad inicial que lleva al diagnóstico se contó como un periodo más de reactivación de modo que el mínimo de reactivaciones para el primer periodo fue igual a uno.

- ix. Órganos y sistemas en los que se presenta actividad: Se clasificó según las características descritas en los criterios del ACR, 1982. Se analizó tanto las características clínicas que, a lo largo de la evolución del paciente, han descrito a la enfermedad (i.e. mucocutáneo, articular, hematológico, renal, neurológico, antifosfolípidos, serositis, etc.) como las manifestaciones clínicas de cada grupo que están presentes en cada uno de los periodos.
- x. Grupo de tratamiento: cada uno de los tipos de tratamientos inmunosupresores empleados desde. Se puede, por tanto, pertenecer a más de un grupo - ej. prednisona (PDN) y azatioprina (AZA) -
- xi. Dosis de fármacos inmunosupresores: Se calcularon dos aspectos: a) la dosis media y b) la dosis máxima empleada en cada periodo. En los casos de reducción de dosis a lo largo de un mismo periodo el promedio se estimó como la media aritmética entre la dosis inicial y la dosis final; este cálculo supone una velocidad constante de reducción de fármacos. Para los periodos transcurridos en condiciones especiales de tratamiento (hospitalizaciones, cirugías, infecciones, etc.) se calculó la dosis de acuerdo con la media de cada una de las dosis registradas en el periodo. En el caso de pulsos de metilprednisolona, se registraron como tales y, además, se les convirtió a la dosis equivalente de prednisona. Los esteroides distintos de prednisona se convirtieron a su equivalencia en miligramos de PDN. Si se administraron pulsos de ciclofosfamida, estos se contabilizaron en una categoría adicional al tratamiento oral

con el mismo fármaco y la dosis total fue la suma de ambas modalidades. En el caso de metotrexate la dosis será en mg por semana.

- xii. Dosis acumuladas de los fármacos y duración del tratamiento: Se multiplicará la dosis diaria o semanal (mg/día o mg/sem) por el tiempo de uso en cada periodo a partir de un año previo a la neumonía. Posteriormente se calculó la dosis media y total empleada en todo el tiempo de estudio.
- xiii. Enfermedades crónicas concurrentes: cualquiera que se indique en el expediente (ej. Diabetes, hipertensión, EPOC, síndrome nefrótico, etc.) se considerarán siempre que el diagnóstico se establezca consistentemente de acuerdo con los respectivos estándares de diagnóstico. Cuando no exista información suficiente para el diagnóstico se asumió como presente si su formulación diagnóstica condujo a una conducta terapéutica intencionada.
- xiv. Insuficiencia renal crónica: fue considerada como la detección de creatinina sérica  $\geq 2.0$  mg/dl en dos o más determinaciones aisladas (incluyendo la del reclutamiento) separadas por dos meses o depuración de creatinina  $\leq 35$  ml/min o requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal en forma permanente.
- xv. Síndrome nefrótico: proteinuria mayor a 3 g/l en dos determinaciones separadas con recolección de orina en 24 hrs. o edema, hipoalbuminemia y proteinuria mayor de 300 mg/l en muestra aislada en dos ocasiones.

- xvi. Uso de tratamiento dialítico crónico (hemodiálisis o DPCA): como variable dicotómica. Sólo se registrará si está vigente en el periodo de seguimiento.
  - xvii. Hospitalizaciones: Ingreso por más de 24 hr. continuas al hospital. También se precisó el motivo de hospitalización, la duración y la fecha de inicio a fin de calcular el tiempo transcurrido entre la hospitalización y un evento infeccioso. El sitio de hospitalización (servicios de urgencias o sectores de internamiento) se estableció como aquel en que el paciente recibió atención al inicio del periodo sin importar movimientos posteriores.
  - xviii. Procedimientos quirúrgicos: Se reconoció como tales sólo a los practicados en quirófano, independientemente de la extensión y el tipo de anestesia empleado. Además, se describió el tipo y topografía de la intervención (cráneo, tórax, abdomen, esquelética, vascular, otros). Las biopsias percutáneas se fueron incluidas como otros procedimientos invasores.
  - xix. Otros procedimientos invasores: se registraron endoscopias, broncoscopias, colocación de catéteres endovasculares, biopsias, transfusiones, intubación endotraqueal, taqueostomías, sondas urinarias, etc.
- c) **Paraclínicas:** Para los periodos regulares se usará el informe de laboratorio inmediato anterior al periodo de reclutamiento. La toma de muestras se realiza, en general, una semana antes del inicio de cada periodo (consulta). Este mismo se usará para medir los parámetros correspondientes en la calificación de actividad y

gravedad. Para el uso de las variables paraclínicas en el diagnóstico de infecciones se registrarán los resultados correspondientes a la fecha en que se detecta la misma. Cuando se trata de pacientes hospitalizados se registrarán los parámetros de ingreso a hospitalización. Finalmente, los periodos iniciados con motivo de infecciones incluirán como paraclínicas las inmediatas anteriores a la fecha de aquellas.

xx. **Biometría hemática:** se registraron sus componentes principales (hemoglobina, hematocrito, cuenta leucocitaria, proporción de linfocitos, monocitos y neutrófilos, plaquetas) para estimar, como variables dicotómicas las siguientes alteraciones:

- **Anemia:** hemoglobina < 12 g/l para las mujeres y < 13 g/l para los hombres.
- **Leucopenia:** cuenta total de leucocitos < 4000/ml.
- **Linfopenia:** cuenta absoluta de linfocitos < 1200/ml.
- **Neutropenia:** cuenta absoluta de neutrófilos < 1500/ml.
- **Trombocitopenia:** cuenta plaquetaria < 50 000/ml.

xxi. Niveles de complemento sérico: C3 y C4 en mg/dl.

xxii. Velocidad de sedimentación globular: en mm/hr. Se tomó la cifra corregida para el hematocrito cuando así se requiera.

xxiii. Nitrógeno ureico y creatinina sérica: en mg/dl.

xxiv. Albúmina plasmática: en g/dl.

xxv. Características del EGO: eritrocituria y leucocituria: se contabilizó en forma semicuantitativa según la cantidad de células por campo de alto poder ( $\times 100$ ): ninguno o escasos ( $\leq 3$ ) = 0; regulares (3 - 5) = 1 y abundantes o incontables ( $\geq 5$ ). Estas alteraciones del sedimento urinario se utilizaron para calificar la actividad renal del LEG. Como se está previsto en el instrumento de Mex - SLEDAI, son inválidas en caso de infección de vías urinarias - ver definición - . Cilindruria: uno o más cilindros celulares por campo ( $\times 100$ ). Se registró como variable dicotómica. La técnica de análisis del examen de orina fue con el procedimiento convencional del INCMNSZ: tira reactiva y observación del sedimento en microscopio de luz.

xxvi. Anticuerpos anti - DNA o Captación de DNA: en unidades de absorbencia por ELISA o en porcentaje con el método de Farr, respectivamente

## 2. Dependientes

a) **Primarias:** La variable principal de desenlace es la ocurrencia de un episodio de neumonía. Otros episodios infecciosos también fueron registrados. Para ello se contemplan las siguientes definiciones operacionales:

xxvii. Neumonía: Fiebre e infiltrados en una radiografía de tórax no explicados por otra condición clínica, o empeoramiento de infiltrados ya conocidos y al menos uno de los siguientes elementos:

- disnea estimada por el médico tratante o polipnea ( $FR \geq 20$  x')
- leucocitos en el esputo ( $\geq 25$  neutrófilos por campo en microscopio de luz 100 x)
- frote o derrame pleural

xxviii. Empiema: colección purulenta en la cavidad pleural con alguna de las siguientes características citoquímicas: pH  $\leq 7.1$  o glucosa  $\leq 40$  mg/dl y DHL  $\geq 1000$  U/l o cuenta de leucocitos  $\geq 25,000$  con predominio de polimorfonucleares. Estas características pueden ser en presencia o no de cultivo positivo de la secreción pleural.

xxix. Absceso pulmonar: colección purulenta y/o necrotizante en el parénquima pulmonar con o sin afección pleural. Para su reconocimiento se utilizó radiografía simple de tórax, tomografía axial o visión directa mediante broncoscopia.

xxx. Infección de vías respiratorias altas:

- *Sinusitis*: dolor en senos paranasales a la compresión más fiebre o radiografía demostrativa de niveles hidroaéreos
- *Otitis y faringitis*: fiebre y con aspecto inflamatorio de la mucosa del oído o faringe, respectivamente, de acuerdo con el examen clínico

xxxi. Infecciones urinarias: Fiebre  $\geq 38.2$  ° C y más de 100 000 UFC/ml de menos de tres especies de bacterias en orina o:

- 100 000 UFC/ml en orina y cuatro o más leucocitos por campo de alto poder (100x) en el sedimento urinario o

- 100 000 UFC/ml en orina y orina turbia o
- 20 000 UFC/ml en orina y disuria o dolor lumbar de aparición reciente no explicado por otra causa o
- 20 000 UFC/ml en orina y bacteremia

Leucocituria asintomática en ausencia de cultivo positivo no se supuso infección aún cuando resultara en la prescripción de antibióticos.

**xxxii. Bacteremia<sup>44</sup>:** cualquiera de las siguientes cuatro entidades se consideró equivalente de bacteremia:

- *primaria*: aislamiento de un patógeno reconocido en uno o más hemocultivos y fiebre ( $\geq 38.2^{\circ}$ ) o estado de choque
- *secundaria*: aislamiento de un patógeno reconocido en uno o más hemocultivos y fiebre ( $\geq 38.2^{\circ}$ ) o estado de choque, más la presencia de un foco infeccioso determinado con parámetros clínicos o sin un foco infeccioso cuando reúna lo siguiente:
  - ❖ aislamiento de un contaminante común de la piel en dos hemocultivos separados y fiebre
  - ❖ aislamiento de un contaminante común de la piel en un hemocultivo y fiebre en un paciente con una línea intravascular y sospecha médica de infección
  - ❖ aislamiento de un contaminante común de la piel en dos hemocultivos separados y diagnóstico médico de choque séptico

- *respuesta inflamatoria sistémica*: dos o más de los siguientes criterios:
  - ❖ temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - ❖ frecuencia cardíaca  $> 90 \times'$
  - ❖ frecuencia respiratoria  $> 20 \times'$
  - ❖ leucocitos  $> 12000$  o  $< 4000 / \text{mm}^3$ , o cuenta diferencial con  $> 10\%$  de bandas
- *septicemia: respuesta inflamatoria sistémica* más evidencia clínica de infección

**xxxiii.** Infección de piel y tejidos blandos: En ausencia de enfermedad crónica no infecciosa, previamente reconocida, de la piel: drenaje o colección purulenta de una herida o lesión o al menos tres de los siguientes elementos:

- fiebre  $> 38.2^{\circ}\text{C}$
- leucocitos  $> 10\,000$  con  $\geq 5\%$  de bandas
- eritema local  $\geq 1$  cm del borde de la herida
- edema, dolor o hiperestesia
- induración o fluctuación locales
- aumento de la temperatura local

**xxxiv.** Artritis séptica: Se consideró con flogosis, diagnóstico médico de artritis y cuenta de leucocitos en líquido sinovial  $\geq 100,000$  o con más de 90% de PMN, o  $\leq 30,000$  más aislamiento de un patógeno en líquido sinovial

xxxv. Otros: Colecistitis aguda, apendicitis, sepsis intra abdominal y otras formas de infección se consideraron cuando los médicos tratantes establecieron el diagnóstico con base en la evidencia clínica

b) **Secundarias:** Como variables secundarias de desenlace se analizaron las características clínicas del episodio infeccioso y su evolución:

xxxvi. Agente responsable de la infección: patógeno reconocido que fue identificado en el sitio de infección de acuerdo con las definiciones precedentes. En el caso de las bacteremias fue necesario uno o más cultivos positivos. Para las infecciones de vías urinarias y las artritis sépticas fue suficiente con uno. En las infecciones respiratorias, de piel y otras, bastó su identificación en tinciones de Gram, Grocott, Ziehl-Nielsen, Tzank, etc.

xxxvii. Recurrencia de la infección: aparición de un nuevo episodio de infección de la misma naturaleza clínica o tipo, en el mismo paciente, dentro de un periodo de un año independientemente del su gravedad, complicaciones o el agente causal.

xxxviii. Resolución clínica: cuando en una anotación médica posterior al inicio del episodio infeccioso no se estableció que persistieran los síntomas del episodio infeccioso documentado o se hizo el señalamiento expreso de su resolución. Esto ocurrió en presencia o ausencia de tratamiento con antimicrobianos.

- xxxix. Mala respuesta al tratamiento antimicrobiano: si al término de un tratamiento antimicrobiano continuaban los síntomas que definen al episodio infeccioso o que se detectó nuevamente el germen considerado como su agente causal en el líquido o tejido del que inicialmente se obtuvo, o fue necesario un cambio anticipado de antibióticos justificado por empeoramiento del curso clínico.
- xi. Complicación de la infección: toda experiencia adversa considerada como cambio desfavorable en el estado anatómico, funcional o bioquímico del organismo atribuibles al episodio infeccioso (no al tratamiento)
- xli. Secuela: alteración anatómica o funcional que persiste una vez resuelto el episodio infeccioso y que sea atribuido a éste o al tratamiento.
- xlii. Muerte asociada con infección: en caso de que, según el juicio del médico tratante, se hubiere considerado al episodio infeccioso como la causa básica de la muerte y esta sea consignada en el certificado de defunción o la nota de deceso correspondiente.

## H. Análisis Estadístico

### 1. Tamaño de la muestra

A partir de la cohorte depurada se incluyeron todos los registros de pacientes hospitalizados con uno o más de los diagnósticos de egreso señalados (tabla)

Para el análisis se obtuvieron diferentes tamaños de población según la disponibilidad de información en los expedientes.

## 2. Análisis de datos

**Estadística descriptiva:** Se usaron medias y medianas para representar la agrupación central de los datos de acuerdo con la naturaleza de las variables. La dispersión de los datos se mostró con desviación estándar, mínimos y máximos.

Para la agrupación de las variable categóricas se utilizaron proporciones.

Para la comparación de algunas variables dicotómicas se utilizaron tablas de contingencia y se calcularon los riesgos relativos y los intervalos de confianza 95 %.

La estadística inferencial se hizo con pruebas paramétricas: t de Student y ANOVA y no paramétricas: Wilcoxon y Kruskal - Wallis; según el tipo y distribución de las variables.

Para la comparación de variables categóricas se usó  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher cuando no se tuvo suficiente número de casos esperados.

Se consideró como estadísticamente significativo en dos colas  $p \leq 0.05$ .

## V. Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio observacional, los tratamientos y las decisiones médicas que se administraron a los pacientes reclutados no fueron influidos en modo alguno por los responsables del protocolo, quienes se limitaron al registro y estudio de las variables mencionadas.

Los datos de la valoración clínica y de laboratorio registrados para este estudio fueron totalmente confidenciales. Exclusivamente los encargados del mismo conocieron los resultados.

Sin embargo, cuando se registraron anomalías potencialmente peligrosas para los pacientes, que según el expediente parecieron no haber sido previstas o advertidas por los médicos tratantes, los involucrados en este estudio lo alertaron para que se tomaran las medidas pertinentes.

En ningún caso se ha hecho ni se hará pública la información de un paciente asociada con su identidad.

En todas sus etapas este estudio cumplió cabalmente la legislación internacional y nacional para la investigación en humanos, así como lo previsto en el Reglamento de Seguridad y Coordinación en Materia de Investigación para la Salud en la Universidad Nacional Autónoma de México.

## **VI. Resultados**

### **A. Cohorte de pacientes con LEG**

#### **1. Selección de la cohorte**

Se construyó un listado original de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado con 1497 registros. Estos expedientes fueron revisados y se eliminaron 129 por no tener notas médicas, no haber acudido al Instituto por un mínimo de 12 meses consecutivos a partir de su atención inicial o no estar presentes en el archivo clínico después de búsqueda intensiva por un mínimo de cuatro ocasiones a lo largo de dos meses.

Los 1368 expedientes resultantes fueron reanalizados caso por caso juzgando el cuadro clínico de los pacientes. Se excluyeron 65 pacientes por no cumplir al menos cuatro criterios de clasificación del ACR. Finalmente fueron incluidos 1303 pacientes en la cohorte de LEG. Sólo se tuvo información completa para el análisis poblacional del 1277 (98.1%) pacientes.

#### **2. Descripción de la cohorte**

En la tabla 1 se muestra la distribución de la cohorte por sexo y edad al momento del diagnóstico de LEG.

En nuestra población de pacientes lúpicos existe un predominio mayor del sexo femenino como tradicionalmente se ha informado con una relación 10:1 en la literatura nacional e internacional. Sin embargo, en nuestra población esta relación es de casi 15:1. Es posible que esto corresponda con un sesgo en la selección de pacientes ya que en general existe un predominio del género femenino en sujetos con otras enfermedades que se atienden en el INCMNSZ por lo que en los pacientes con LEG la diferencia de sexos podría magnificarse.

La distribución de edad es claramente asimétrica ya que el LEG es una enfermedad que tiene mayor tendencia a presentarse en jóvenes. Como se muestra en la tabla 2 y el gráfico 1 la distribución etaria de los pacientes sigue una curva sesgada a la derecha en la que predomina las edades menores a 25 años.

De igual manera, la fecha del diagnóstico de LEG tuvo una distribución sesgada, en este caso hacia la izquierda, con predominio de los años más recientes. Este fenómeno probablemente representa la selección de la población por supervivencia. Es esperable que, a medida que transcurre el tiempo, los pacientes con diagnóstico más antiguo van desertando o muriendo y son remplazados por pacientes con diagnóstico reciente. Así, el decenio más reciente es el que ocupa más de la mitad de la población.

## **B. Pacientes con neumonía**

### **1. Características generales**

Se presentó un total de 101 episodios de neumonía durante el periodo en 86 pacientes. Se contó con información de 70 de ellos (81.4%) sobre su edad al inicio del LEG. La distribución por sexos se muestra en la tabla 4.

Se comparó la edad al diagnóstico de LEG del grupo de pacientes que presentaron neumonía con la de la cohorte general. Se encontró una diferencia no significativa de un año en la mediana de edad en favor de la cohorte (tabla 5)

La distribución de los episodios neumónicos por año tuvo un claro predominio de los últimos tres (1996, 1997 y 1998) que en conjunto representaron 48.5 % de los episodios neumónicos (tabla 6)

No fue posible estimar las incidencias exactas de cada año ya que no contamos con el dato sobre el número de pacientes que continúan acudiendo

a las consultas en cada año; esta es la verdadera población en riesgo. En su lugar, para calcular las incidencias anuales de neumonía en este grupo de pacientes con LEG, se utilizó como denominador en todos los años al total de la cohorte seleccionada el 15 de septiembre de 1998 (Gráfico 3). Para ello se partió de los siguientes supuestos: a) se conserva un número semejante de pacientes con LEG de un año al otro ya que nuevos ingresos reponen a los que se pierden por deserción o deceso y b) las características de edad, tiempo de evolución y tipos clínicos del LEG, así como su comorbilidad y origen geográfico y social etc. son semejantes en los nuevos pacientes y los ya existentes.

La incidencia de neumonías en este grupo tuvo un comportamiento variable. En 1990 la incidencia anual fue de 8.44 casos por 1000 pacientes con LEG. Enseguida experimentó un decremento monotonico de 36.38% hasta llegar a un mínimo de 5.37 casos por 1000 pacientes en 1995. A partir de ese año inició un ascenso progresivo llegando a un incremento relativo acumulado de 214% para alcanzar una incidencia anual de 16.88 casos por 1000 pacientes en 1998 (gráfico 3).

En el periodo comprendido entre el primer día de enero de 1990 y el 15 de septiembre de 1998 hubo un total de 1778 hospitalizaciones en las camas censables y no censables del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Por tanto, la neumonía como diagnóstico de egreso representó el 5.68% de los diagnósticos presentes al egreso.

Es importante señalar que esto no significa que los episodios neumónicos registrados hayan sido en todos los casos la causa o enfermedad principal que propició el internamiento ya que algunos eventos se presentaron como infección nosocomial o como entidad asociada con otras causas que justificaran el internamiento de los pacientes.

Para los siguientes análisis se utilizaron los datos de 86 pacientes con datos suficientes.

La edad al diagnóstico de neumonía presentó, al igual que la cohorte de pacientes, una agrupación sesgada a la izquierda con predominio de las edades menores; mediana de 32.5 años (gráfico 4)

Para retar la hipótesis de que las en la incidencia anual de casos de neumonía fueran debidas a una diferente distribución de edad en los diferentes años, se analizó la distribución de edad en los casos a lo largo de los nueve años del periodo. No se encontraron diferencias significativas (tabla 7)

El sexo tampoco tuvo impacto en las diferencias anuales en la presentación neumonía. Cuando se analizó año por año la ocurrencia de neumonía por sexos se aprecia que ambos tuvieron una distribución sesgada con mayor número de casos en el trienio más reciente. De hecho, la poca representación del sexo masculino en el fenómeno hizo que la distribución de casos en el sexo femenino resultara casi igual que el total (tabla 8 y gráfico 6)

La diferencia en la mediana de edad al momento del diagnóstico de neumonía entre mujeres y hombres fue de 11 años. Esta diferencia fue no alcanzó el nivel de significado estadístico pero demostró una fuerte tendencia (tabla 9) Esta diferencia pudo haber contribuido distintas de incidencias en los diferentes años; sin embargo, no hubo suficientes episodios en los hombres para calcular tasas estandarizadas.

La supervivencia de los pacientes no fue causa de selección porque los registros diagnósticos se hacen al momento del egreso independientemente del desenlace de los pacientes.

Finalmente, existe la posibilidad de que la diferencia de incidencias se deba a un artefacto de información por variaciones anuales en la calidad de la

codificación y registro de los casos ya que el personal dedicado y el mecanismo para ello no están regularizados.

## 2. Características de los episodios neumónicos

Se calculó el tiempo de latencia clínica para el diagnóstico de neumonía como la diferencia de tiempo entre el inicio de los síntomas (de acuerdo con el relato clínico a su ingreso) y el diagnóstico expresamente establecido o el inicio de terapéutica antimicrobiana intencionada. El periodo de latencia se expresa con números negativos cuando la conducta terapéutica, basada en un diagnóstico de sospecha, precedió al diagnóstico de expreso de neumonía.

Ya que no todos los pacientes tuvieron la misma conducta respecto a la búsqueda de atención médica y que la oportunidad terapéutica puede variar de acuerdo con las condiciones sociales, culturales, tolerancia a los síntomas, lugar de vivienda, disponibilidad de transporte, etc. no fue posible establecer si los periodos de latencia fueron atribuibles a ineficacia diagnóstica por parte del equipo médico o al retraso, por parte del paciente, en la búsqueda de asistencia sanitaria en el Instituto.

Para probar la hipótesis de que el retardo del paciente en solicitar atención médica tiene impacto sobre la latencia de diagnóstico, se comparó la media de esta variable entre las neumonías comunitarias y las de origen intrahospitalario bajo el supuesto de que en las segundas, la conducta del paciente no participaría (todos los casos de neumonía nosocomial involucran a pacientes ya en hospitalización). Se encontró una diferencia no significativa de 0.7 días mayor en la latencia de diagnóstico de las neumonías comunitarias.

Se comparó el tiempo de resolución entre los dos orígenes de la infección para probar el supuesto de que las neumonías nosocomiales son entidades clínicas

control más difícil. Se identificó una diferencia no significativa de 0.23 días mayor a favor de los episodios de origen nosocomial (tabla 10)

### **3. Presentación de los episodios neumónicos**

Se obtuvo el dato preciso de la fecha de inicio de los episodios en 49 pacientes. En la tabla y el gráfico se muestra la distribución mensual de los eventos en los años del periodo (tabla 11)

La frecuencia media mensual de episodios neumónicos fue de 4.08 (d. s. 2.71) Un total de 9 episodios se presentaron, en conjunto, en el mes de abril lo que representó el mayor número de episodios por mes. En comparación con la frecuencia media mensual de episodios neumónicos la diferencia encontrada fue de + 4.92 (IC95% 3.19 - 6.64;  $p = 0.0001$ ) En ninguno de los años se presentaron casos de neumonía en el mes de noviembre (gráfico 7)

### **4. Curso clínico**

Se obtuvo información suficiente para el análisis de las variables clínicas en 37 (36.63%) de los episodios neumónicos (tabla12)

En la tabla 13 se muestra la agrupación del patrón clínico de acuerdo con su origen: 32 (82.1%) de los episodios tuvieron origen en comunidad.

El pulmón derecho presentó el compromiso más frecuente, 2.45 veces la frecuencia del pulmón izquierdo y 3.67 veces la frecuencia de afección bilateral.

En cuanto a las regiones pulmonares y patrones radiográficos, la presentación más frecuente fue la lobar única con una frecuencia de 4.28 veces la de presentación múltiple o intersticial.

Entre las diferentes regiones pulmonares predominaron las bases con 68.2% de los episodios que afectaron en forma aislada al pulmón derecho, 77.8% de

los episodios que comprometieron exclusivamente al pulmón izquierdo y 59.5% de las bilaterales.

Los episodios que tuvieron compromiso multilobar se presentaron como alteración intersticial generalizada en 4 (66.7%) de los eventos bilaterales y 10.8% del total.

Por su parte los patrones multifocales se manifestaron en ambos pulmones en dos de los tres episodios con este patrón y el evento restante afectó más de un lóbulo sólo en el pulmón izquierdo para ocupar el 8.1% del total de los episodios analizados con esta modalidad.

Sólo se presentó un caso de neumonía cavitada (topografía no especificada) en toda la serie. Por esta lesión el caso fue interpretado inicialmente como tuberculosis pulmonar y recibió antifímicos. Dos semanas después se suspendieron cuando no se logró aislar al bacilo y la evolución clínica resolvió como neumonía bacteriana.

Los patrones clínicos de presentación inicial fueron principalmente los de neumonía típica con una frecuencia de 5.33 veces la del patrón atípico. En cuando al origen de la infección se presentó mayoritariamente la neumonía adquirida en comunidad con una frecuencia 4.43 veces mayor que la neumonía nosocomial.

Aunque existió una aparente correlación entre el origen comunitario y la forma clínica típica, esta asociación no fue estadísticamente significativa.

## 5. Evolución

Se obtuvo información clínica relevante para analizar la evolución y desenlace de 49 casos (48.51%) de los pacientes registrados.

La edad de esta muestra de pacientes resultó semejante al grupo total de pacientes con neumonía.

Se documentó una diferencia significativa de 9.67 (IC95% 1.54 - 17.81;  $p = 0.018$ ) años en la media de edad entre los episodios neumónicos que se originaron en la comunidad con respecto a los nosocomiales (tabla 14)

La media en el número de episodios neumónicos registrados por paciente fue de 1.17. La mayoría de los pacientes presentó sólo un episodio dentro del periodo de evaluación (tablas 15 y 16)

En los casos de más de un episodio éste se presentó a más de un año del primero excepto en un caso que se consideró recurrente por haber transcurrido menos de cuatro semanas entre el primero y el segundo episodios.

En los diferentes años del periodo existió variación en la proporción de episodios neumónicos por paciente. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas cuando se comparó en conjunto a los nueve años del periodo de análisis ( $p = 0.91$ ; Kruskal - Wallis). Sin embargo, cuando se comparó en forma individual a 1995 con respecto a la media anual de casos por paciente, se obtuvo una diferencia significativa de - 0.16 ( $p = 0.05$ ) episodios por año (gráfico 9)

## 6. Etiología

En nuestro Instituto no existe un sistema regularizado para la búsqueda del agente etiológico. En general se siguen los procedimientos recomendados en la literatura médica mundial (i.e. tinción de Gram y cultivo de esputo, serología o detección de antígeno urinario en casos de neumonía grave en que se sospecha Legionella, broncoscopia, etc.) y se cuenta con estos recursos.

En la presente serie retrospectiva no encontramos información uniforme sobre la conducta diagnóstica seguida por los grupos médicos que atendieron a los pacientes. Sólo fue posible conocer lo que se había hecho con base en los datos resultantes del procedimiento (i.e. informes de los cultivos, biopsias, etc.) Por lo tanto, no fue posible diferenciar los casos con resultados negativos en una prueba realizada de aquellos en que fue infructuoso el intento de obtener un espécimen para diagnóstico y de las situaciones en las que no se realizó la intervención.

Las consecuencias de lo anterior son, principalmente, las limitaciones de este estudio en demostrar cuáles son los patógenos más frecuentes ya que su representatividad es sólo válida para el grupo de pacientes en que se reconoce la etiología. Además, aunque no es propósito inicial del estudio, tampoco son útiles estos datos para estimar sensibilidad, especificidad ni valor de predicción de los procedimientos ni su factibilidad en nuestro medio.

De los 49 episodios con información clínica relevante fue imposible determinar la causa en 35 (71.4%) de ellos (tabla 17)

En los restantes, *Streptococcus pneumoniae* fue el agente más frecuente (3/14 casos), seguido de *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* (2/14 casos) cada uno (gráfico 10)

*Micobacterium tuberculosis* estuvo involucrada en 2 de 14 casos. Sin embargo, en uno de ellos (lesión cavitada) la evolución clínica no correspondió con tuberculosis pulmonar y el hallazgo de cultivo se consideró un contaminante del cultivo; en ese paciente no se habían recuperado bacilos ácido - alcohol resistentes en el análisis de esputo con tinción de Ziehl - Nielsen a pesar de búsqueda intencionada en expectoración, jugo gástrico y orina.

En tres casos de neumonía nosocomial se aislaron gérmenes considerados como oportunistas: *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, y *Enterobacter*

## 7. Tratamiento

Se realizó el análisis de terapéutica en los 49 casos con información completa. Todos los casos fueron tratados con antimicrobianos desde el momento de su detección o sospecha clínica. La decisión del esquema terapéutico inicial no dependió del reconocimiento del germen sino de la evaluación clínica en la consulta médica de ingreso. Por la baja frecuencia de detección de un germen causal no fue posible estimar la pertinencia terapéutica; sin embargo, dada la proporción de casos resueltos inferimos que la decisión del antibiótico logró su objetivo.

Las modalidades de tratamiento fueron variadas e incluyeron esquemas al inicio que se mantuvieron hasta el egreso, modificación por persistencia del cuadro clínico, cambio al momento de detectar al germen causal con el propósito de orientar la medicación en forma específica, sustitución de antibióticos para egresar al paciente y continuar con fármacos orales, etc.

En nuestros datos no fue posible documentar de manera consistente la motivación en el reemplazo de medicamentos por lo que en el análisis de duración del régimen contemplamos el tiempo desde el inicio del esquema de ingreso hasta la resolución.

En cuanto al número de fármacos, hubo importante variabilidad. En 33 episodios (68.8%) se utilizó esquema combinado con dos fármacos (tabla 18)

En la tabla 19 se muestra la frecuencia de uso de cada fármaco en los componentes del esquema inicial.

Según el número de fármacos, la ceftriaxona se utilizó en 26 (78.8%) de los episodios tratados con doble esquema, 3 (30%) de los de monoterapia y 3 (60%) de los casos de terapia con triple esquema.

Para la combinación se utilizó más frecuentemente claritromicina: 11 (33.3%) de los esquemas dobles; se empleó en un caso (10%) de monoterapia y no se utilizó en esquemas triples.

El aminoglucósido más utilizado fue la amikacina: 6 (18.2%) de los esquemas dobles; no se utilizó como monoterapia.

En los esquemas triples, tres de cinco (60%) se integraron incluyendo ceftriaxona y clindamicina.

Los grupos farmacológicos más utilizados como primer medicamento en el tratamiento inicial fueron las cefalosporinas de tercera generación de administración intravenosa: ceftriaxona se eligió en 32 (66.7%) de los casos, ceftazidime en 7 (14.6%), en los 9 casos restantes se utilizaron otros grupos farmacológicos. Se presentó asociación en la elección de la cefalosporina y el origen de la neumonía; RR de 9.28 (IC95% 2.26 - 38.09,  $p = 0.002$ ) para la elección de ceftazidima sobre ceftriaxona en los casos de neumonía nosocomial.

Los macrólidos administrados por vía oral fueron utilizados como el segundo fármaco en el esquema de ingreso de doble medicamento y como droga única en monoterapia. En estos casos también se encontró una asociación entre la elección del segundo fármaco y el tipo de neumonía; RR de 2.28 (IC95% 1.33 - 4.44  $p = 0.027$ ) para la preferencia de un fármaco distinto de macrólidos cuando la neumonía fue nosocomial (tabla 20)

En cambio, no se encontró asociación entre el comportamiento clínico - radiológico (típico vs. atípico) y la selección del esquema inicial.

## 8. Eventos adversos y desenlace

Se presentaron dos decesos, ambos atribuibles a la neumonía (uno por choque séptico y otro por insuficiencia respiratoria refractaria a la asistencia mecánica ventilatoria - SIRPA (tabla 21) La tasa de letalidad fue de 4.08%.

En conjunto se presentaron diferentes eventos adversos en 21 (42.86%) de los episodios de neumonía (Tabla 22)

Las complicaciones que se presentaron estuvieron directamente relacionadas con los procesos neumónicos. La más frecuente de ellas fue la derivada del daño pulmonar manifiesto por insuficiencia respiratoria o con abscesos (parenquimatosos o pleurales)

Otras complicaciones se relacionaron con los mecanismos de respuesta inflamatoria local (derrame no complicado) y otros más con la respuesta inflamatoria sistémica (tabla 18)

La presencia de complicaciones se asoció con mayor tiempo de estancia hospitalaria. Se presentó una diferencia estadísticamente significativa de 3.45 días de hospitalización entre los pacientes complicados en comparación con aquellos que no presentaron complicaciones (tabla 24)

En cuanto a las bacteremias, todas ellas fueron documentadas mediante cultivo. Sólo un episodio fue considerado como primario y se encontró como aislamiento de *S. aureus* en una paciente con tuberculosis miliar que, además, presentó una infección urinaria grave por *E. coli*. La paciente fue uno de los dos casos que fallecieron, en este caso, por insuficiencia respiratoria y choque séptico.

De las bacteremias secundarias dos casos fueron por *S. pneumoniae* y uno por *S. aureus*; el hemocultivo fue el elemento diagnóstico con el que se estableció etiología de la neumonía.

Los tres casos restantes cumplieron criterios diagnósticos de sepsis; todos ellos de adquisición nosocomial. Dos fueron por *P. aureuginosa* y el otro por *Salmonella* sp. Ninguno de ellos murió.

## VII. Discusión y Conclusiones

En el presente trabajo descriptivo se hizo un recuento de la frecuencia, modo de presentación, curso clínico, tratamiento y desenlace de los casos de neumonía en pacientes con lupus eritematoso generalizado. (LEG)

Como se ha señalado, las complejas perturbaciones inmunológicas de los pacientes con LEG son representan una condición particular que les condiciona una mayor susceptibilidad a las infecciones. Además, las modalidades actuales en el tratamiento de esta enfermedad se basan en provocar una inmunosupresión no selectiva con el propósito de mantener bajo control los mecanismos de daño por autoinmunidad pero que, al mismo tiempo, agrega morbilidad a estos pacientes al mermar su capacidad de adaptación ante fenómenos infecciosos de diversa naturaleza.

Por ello, como lo demuestran diferentes experiencias clínicas, las infecciones figuran entre las primeras causas de complicaciones y mortalidad en esta entidad.

Entre las diversas modalidades de enfermedad infecciosa, las neumonías ocupan, en general, el primero o segundo lugar en todas las series que relatan la ocurrencia de infección en LEG.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se encuentra una de las mayores cohortes de pacientes con lupus en el mundo. Sus características demográficas son similares a lo que tradicionalmente se informa en la literatura médica mundial.

Por razones no bien estudiadas, probablemente relacionadas con la forma de referencia de pacientes, en el INCMNSZ la distribución de géneros en pacientes con LEG tiene una mayor representación del sexo femenino que lo descrito en otras series.

El sistema de registro de diagnósticos de egreso del INCMNSZ (en uso desde 1985) basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, permite reconocer a todos los pacientes que tienen un mismo diagnóstico y combinaciones de hasta cinco diagnósticos secundarios. Mediante este instrumento fue posible asegurar la representatividad de los casos analizados.

Como lo muestran nuestros datos, la mayoría de los pacientes del Instituto a los que se les establece el diagnóstico de LEG cumplen con un mínimo de cuatro criterios de clasificación de lupus según el ACR. Esta condición no ocurre necesariamente desde el inicio de la enfermedad ya que no todas las características clínicas se reconocen desde el inicio. Esto se revela por la diferencia de fechas entre el diagnóstico de estos pacientes u el momento en que se consideraron satisfechos los criterios (datos no mostrados)

La neumonía fue una entidad clínica frecuente en los pacientes con LEG en la última década del siglo veinte. con una incidencia acumulada de 77.51 casos por 1000 pacientes con LEG.

En los últimos tres años del periodo estudiado se registró mayor incidencia en comparación con el conjunto de los seis años anteriores; sin embargo, esto puede deberse a un sesgo de información condicionado por la disponibilidad de los expedientes clínicos que pudieron ser analizados o a variaciones en la calidad del registro.

La neumonía como diagnóstico al egreso de los pacientes se encontró en 5.68% de los casos estudiados. Por la forma retrolectiva de este estudio no es posible precisar la importancia de la neumonía como causa de hospitalización ya que no en todos los casos se presentó como diagnóstico único que justificara el internamiento. En otros casos los episodios se desarrollaron en hospital.

Ni la edad ni el sexo de los pacientes no significó un factor asociado con la presentación de neumonía ya que la distribución de ambas variables fue semejante a la de los pacientes lúpicos que no presentaron neumonía en el mismo periodo.

La evolución clínica de los episodios neumónicos presentó características considerablemente homogéneas en estos pacientes. No fue posible reconocer un patrón clínico particular al ingreso que predijera el desenlace de estos pacientes. La mayoría de los eventos se presentaron como neumonías típicas y también la mayor parte de ellos fueron adquiridos en la comunidad.

La recurrencia de neumonía fue un fenómeno raro entre estos pacientes. Sólo en un caso se presentó antes de dos meses del primer evento. Menos del cinco por ciento de los pacientes presentaron más de dos episodios dentro del periodo.

En la vasta mayoría de los pacientes de esta serie no fue posible determinar el agente etiológico. Por el diseño de este estudio no fue posible discernir si esta insuficiencia diagnóstica se atribuye a ineffectividad de los procedimientos de análisis clínico o a un uso limitado de las herramientas de detección de los gérmenes.

En los casos en que se detectó el agente se reconoce una distribución semejante a lo descrito para la neumonía de adquisición comunitaria en la población general en la que *Streptococcus pneumoniae* ocupa el primer lugar como causa. Sin embargo, la baja tasa de detección y la ausencia de un protocolo rutinario intencionado para la búsqueda del agente causal, se debe considerar con reserva la representatividad de estos datos.

El tratamiento de estos pacientes ilustra el manejo terapéutico sólo de los pacientes que se hospitalizaron. En más de la mitad de ellos se utilizó un esquema doble de antimicrobianos. Las combinaciones terapéuticas dirigidas

a las neumonías comunitarias difirieron de las orientadas para neumonía nosocomial. En las primeras el esquema más socorrido estuvo basado en el uso de una cefalosporina de tercera generación administrada por vía parenteral, ceftriaxona principalmente, asociada con un macrólido parenteral u oral. Esto es semejante a lo referido en los estándares de tratamiento de la neumonía comunitaria en pacientes con otras enfermedades o sin comorbilidad. En las neumonías adquiridas en hospital se prefirió, en la mayor parte de ellas, el empleo de una cefalosporina con actividad antipseudomonas, ceftazidime en su mayoría, acompañada de un aminoglucósido o clindamicina.

Los esquemas triples fueron los menos empleados y se orientaron principalmente a las neumonías nosocomiales (datos no mostrados). Dado que en más de tres cuartas partes de estos pacientes no se encontró el agente causal, inferimos que la prescripción se orientó con base en parámetros epidemiológicos y clínicos más que en la certeza microbiológica.

La evolución clínica de estos pacientes se vio comprometida por la presencia de complicaciones en cerca de la cuarta parte de ellos. Algunos pacientes presentaron más de una complicación. La mayor parte de las complicaciones fueron debidas a insuficiencia respiratoria. Otras fueron asociadas con la formación de derrame pleural y poco más de la décima parte de ellos presentaron sepsis.

La presencia de complicaciones fue un elemento que se asoció con prolongación en el tiempo de estancia en hospital. La fuente de datos no permitió establecer si este fenómeno era o no atribuible directamente a las complicaciones o si los pacientes que se complicaron tenían otras características que les propiciaron mayor tiempo de estancia en hospital.

La bacteriemia fue un fenómeno que se presentó con una frecuencia semejante a lo descrito para las neumonías en pacientes sin enfermedad previa. De nueva cuenta, la ausencia de un criterio preestablecido y generalizado para la realización de hemocultivos impide inferir si la frecuencia encontrada es sólo debida a la ocurrencia del fenómeno o está modificada por la oportunidad o precisión del diagnóstico. En los pacientes en los que se pudo aislar un germen en la sangre su reconocimiento estableció la causalidad de la neumonía. Casi en la mitad de los pacientes con bacteriemia desarrollaron sepsis grave.

El desenlace de estos episodios neumónicos fue de resolución en casi la totalidad de ellos. Sólo murieron dos pacientes en toda la serie. En ellos, la muerte se asoció directamente con la neumonía. Por tanto, la letalidad de la neumonía en estos pacientes fue baja lo que contrasta con la alta letalidad encontrada para la neumonía que requiere tratamiento hospitalario en población general. Sin embargo, si se considera sólo al grupo de edad en el que se sitúa los valores medios de esta serie, la mortalidad es semejante a la que aquí se encontró.

En conclusión, la neumonía es un proceso patológico frecuente en los pacientes con LEG que se atienden en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Representa también un diagnóstico frecuente al egreso de los pacientes que se hospitalizan. El comportamiento clínico de los eventos neumónicos no tiene un patrón definido al ingreso que prediga su curso clínico ulterior. En la mayoría de los casos no existe una conducta diagnóstica particularmente inquisitiva para la detección del agente etiológico. La prescripción se orienta de manera semejante en este grupo de pacientes con LEG que en enfermos no inmunosuprimidos con otras entidades nosológicas asociadas. La prescripción no se guió por los hallazgos microbiológicos; sin embargo, partiendo del supuesto de letalidad en ausencia

de tratamiento y con base en la elevada frecuencia de resoluciones clínicas favorables, es posible suponer que la terapéutica es efectiva. Las complicaciones de la neumonía son frecuentes en este grupo y condicionan aumento en la duración del internamiento. Existe una baja mortalidad, semejante a la de pacientes inmunocompetentes de edad semejante.

---

### Bibliografía

- <sup>1</sup> Klippel J.H. *Rheumatology*. Mosby. London, 1994.
- <sup>2</sup> Dayal A.K., Kammer G. M. *The T cell enigma in Lupus*. *Arthritis Rheum* 39: 23, 1996.
- <sup>3</sup> Alcocer-Varela J., Alarcón-Segovia D. *Decreased Production of and Response to Interleukin-2 by Cultured Lymphocytes from Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. *J Clin Invest* 69:1388, 1982.
- <sup>4</sup> Llorente L., Zou W., Levy Y., Richaud - Patin Y., Widenes J., Alcocer-Varela J., Morel-Fourrier B., Brouet J-C, Alarcon-Segovia D., Galanaud P., Emilie D. *Role of Interleukin 10 in the Lymphocyte Hyperactivity and Autoantibody Production of Human Systemic Lupus Erythematosus*. *Exp Med* 181: 839, 1995.
- <sup>5</sup> Bowness P, Davies KA, Norswothy PJ, Athanassiou P, Taylor - Wiedman J, Borysiewicz LK, et al. *Hereditary C1q deficiency and Systemic Lupus Erythematosus*. *Q J Med* 87:455-64, 1994.

de tratamiento y con base en la elevada frecuencia de resoluciones clínicas favorables, es posible suponer que la terapéutica es efectiva. Las complicaciones de la neumonía son frecuentes en este grupo y condicionan aumento en la duración del internamiento. Existe una baja mortalidad, semejante a la de pacientes inmunocompetentes de edad semejante.

---

### Bibliografía

- <sup>1</sup> Klippel J.H. *Rheumatology*. Mosby. London, 1994.
- <sup>2</sup> Dayal A.K., Kammer G. M. *The T cell enigma in Lupus*. *Arthritis Rheum* 39: 23, 1996.
- <sup>3</sup> Alcocer-Varela J., Alarcón-Segovia D. *Decreased Production of and Response to Interleukin-2 by Cultured Lymphocytes from Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. *J Clin Invest* 69:1388, 1982.
- <sup>4</sup> Llorente L., Zou W., Levy Y., Richaud - Patin Y., Widenes J., Alcocer-Varela J., Morel-Fourrier B., Brouet J-C, Alarcon-Segovia D., Galanaud P., Emilie D. *Role of Interleukin 10 in the Lymphocyte Hyperactivity and Autoantibody Production of Human Systemic Lupus Erythematosus*. *Exp Med* 181: 839, 1995.
- <sup>5</sup> Bowness P, Davies KA, Norswothy PJ, Athanassiou P, Taylor - Wiedman J, Borysiewicz LK, et al. *Hereditary C1q deficiency and Systemic Lupus Erythematosus*. *Q J Med* 87:455-64, 1994.

- 
- <sup>6</sup> Belmont M.H., Abrahamson S.B., Lie J.T. *Pathology and pathogenesis of vascular injury in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum* 39: 9, 1996.
- <sup>7</sup> Gladman D. D. *Prognosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Curr Opin Rheumatol* 8: 430, 1996.
- <sup>8</sup> Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman D. D. *Improved survival in a cohort of Systemic Lupus Erythematosus patients compared to the general population over a 25-year period of observation. Arthritis Rheum* 37 (suppl. 9): S216, 1994.
- <sup>9</sup> Rubin L.A., Urowitz M.B., Gladman D.D. *Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: the bimodal pattern revisited. Q J Med* 55: 87, 1985.
- <sup>10</sup> Donadio J. V., Hart G. M., Bergstralh E. J., Holley K. E. *Prognostic determinants in lupus nephritis: a long term clinico-pathological study. Lupus* 4: 109, 1995.
- <sup>11</sup> Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gouh J. *Mortality Studies in Systemic Lupus Erythematosus. Result form a single center: I. Causes of death. J Rheumatol* 22: 1259 - 64, 1995.
- <sup>12</sup> Behar S. M., Porcelli S.A. *Mechanism of autoimmune disease induction: the role of the immune response to microbial pathogens. Arthritis Rheum* 38: 485, 1995
- <sup>13</sup> Granholm N.A., Cavallo T. *Autoimmunity, Policlonal B-Cell Activation and infection. Lupus* 1: 63, 1992.
- <sup>14</sup> Cope A.P., Jones A., Shafi M.S., et. al. *Possible induction of Systemic Lupus Erythematosus by human parvovirus. Ann Rheum Dis* 51: 803, 1992.

- 
- <sup>15</sup> Chassagne Ph., Mejjad O., Goumelen O., et al. *Exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus during human parvovirus B 19 infection.* *Dr J Rheumatol* 32: 158, 1993.
- <sup>16</sup> James J.A., Kaufman K.M., Farris A.D., Taylor-Albert E., Lehman T.J., Harley J.B. *An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus.* *J Clin Invest* 100: 3019, 1997.
- <sup>17</sup> Incapera M., Rindi L., Bazzichi A., Garzelli C. *Potential role of the Epstein-Barr virus in the systemic lupus erythematosus autoimmunity.* *Clin Exp Rheumatol* 16: 289 - 294, 1998.
- <sup>18</sup> Katz A., et al. *Aspergillosis in Systemic Lupus Erythematosus.* *Semin Arthritis Rheum* 26: 635, 1996.
- <sup>19</sup> Green L., Vinker S. *Recurrent salmonella sepsis with different species in a systemic lupus erythematosus patient.* *Clin Rheumatol* 15: 172, 1996.
- <sup>20</sup> Shahram F., et al. *Salmonella infection in systemic lupus erythematosus.* *Lupus* 2: 55, 1993.
- <sup>21</sup> Ginzer E. M. *Infections in Systemic Lupus Erythematosus.* En Wallace, D.J. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 5<sup>o</sup> ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1998.
- <sup>22</sup> Koh E.T., Seow A., Leong K.H. Chng H.H. *SLE mortality in an oriental population.* *Lupus* 6: 27-31, 1997.

- 
- <sup>23</sup> Rosner S., Ginzar E.M., et al. *A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus: II. Causes of death. Arthritis Rheum* 25: 612, 1982.
- <sup>24</sup> Rojas J., Cardiel M.H., Datos no publicados presentados en la sesión general del INNSZ. 07 de septiembre de 1997.
- <sup>25</sup> Piliero P., Furie R. *Functional asplenia in Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum* 20: 185, 1990.
- <sup>26</sup> Yu C. -L., Chang K. -L., Chiu C.C., Chiang B. N., Han A.H., Wang S. R. *Defective Phagocytosis, Decreased Tumor Necrosis Factor -  $\alpha$  Production, and Lymphocyte Hyporesponsiveness Predispose Patients with Systemic Lupus Erythematosus to Infections. Scand J Rheumatology* 18: 97, 1989.
- <sup>27</sup> Garred P, Madsen H O, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A, Andersen V, Jacobsen S. *Mannose - Binding Lectin Polymorphism and Susceptibility to infection in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum* 42: 2145 - 2152, 1999.
- <sup>28</sup> Holers, M. *Complement Deficiency States, Disease Susceptibility and Infection Risk in Systemic Lupus Erythematosus (Editorial). Arthritis Rheum* 42: 2023 - 2025, 1999.
- <sup>29</sup> Ward M. M., Pyun E., and Studenski S. *Long term Survival in Systemic Lupus Erythematosus: patient characteristics associated with poorer outcomes. Arthritis Rheum* 38: 274-283, 1995.

- 
- <sup>30</sup> Yuhara, et al. *Predicting infection in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus*. *Intern Med* 35: 629, 1996.
- <sup>31</sup> Paton N.I., et al. *Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus*. *Q J Med*. 89: 531, 1996.
- <sup>32</sup> Janawityanuchit S., et al. *Infection in systemic lupus erythematosus*. *J Med Assoc Thai* 76: 542, 1993.
- <sup>33</sup> Ginzer E, Diamond H, Kaplan D, et al. *Computer analysis of factors influencing frequency of infection in Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis Rheum* 21: 37, 1978.
- <sup>34</sup> Duffy K. N., Duffy C. M., Gladman D. D. *Infection and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. A review of hospitalized patients*. *J Rheumatol* 18: 1180, 1991.
- <sup>35</sup> Massardo L., et al. *Infection in systemic lupus erythematosus*. *Rev Med Chil* 119: 1115, 1991.
- <sup>36</sup> Valencia X., Alarcón-Segovia D., et al. *Risk factors for bacteremia in systemic lupus erythematosus (abstract)*. *Arthritis Rheum* 38 (6): S 276, 1995.
- <sup>37</sup> Iliopoulos A. G. *Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus*. *Semin Arthritis Rheum* 25: 318, 1996

- 
- <sup>38</sup> Shyam C., Malaviya A. N. *Infection-related morbidity in systemic lupus erythematosus: a clinico-epidemiological study from northern India.* *Rheumatol Int* 16: 1-3, 1996.
- <sup>39</sup> Reveille J. D; Bartolucci A., Alarcon G. S. *Prognosis in Systemic Lupus Erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia as well as causes of death.* *Arthritis Rheum* 33: 37, 1990.
- <sup>40</sup> Karlson E., Lawren H., Lew R. A., Wrigth E., et. al. *The Independence and Stability of Socioeconomic Predictors of Morbidity in Systemic Lupus Erythematosus.* *Arthritis Rheum* 38: 267, 1995.
- <sup>41</sup> Tan E. M., Cohen A. S., Fries J.F., et al. *The Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus.* *Arthritis Rheum* 25: 1271, 1982.
- <sup>42</sup> Guzmán J., Cardiel M. H., Arce-Salinas A. *Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices.* *J Rheumatol* 19: 1551, 1992.
- <sup>43</sup> Petri M., Genovese M., Engle E., et al. *Definition, Incidence and Clinical Description of a Flare in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Cohort Study.* *Arthritis Rheum* 34: 937, 1991.
- <sup>44</sup> American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992). *Definitions for sepsis and organ failure and*

---

*guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20: 864, 1992.*

## Apéndice 1 : Tablas

**Tabla 1. Distribución por sexo y edad**

	Edad al dx LEG <sup>a</sup>						
	n	media	d. s.	md	min	max	%
<b>femenino</b>	1197	28.54	11.94	26.00	7	83	93.7
<b>masculino</b>	80	27.19	11.64	24.50	11	67	6.3
<b>Total</b>	<b>1277</b>	<b>28.46</b>	<b>11.92</b>	<b>26.00</b>	<b>7</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>

<sup>a</sup> sólo los casos con información suficiente

**Tabla 2. Diagnóstico de LEG por quinquenios**

Edad al LEG	n	%
hasta 14	99	7.8
15 a 19	236	18.5
20 a 24	225	17.6
25 a 29	199	15.6
30 a 34	186	14.6
35 a 39	120	9.4
40 a 44	82	6.4
45 a 49	52	4.1
50 a 54	26	2.0
55 a 59	29	2.3
60 a 64	12	0.9
65 a 69	8	0.6
70 a 74	2	0.2
80 o más	1	0.1
<b>Total</b>	<b>1277</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 3. Cohorte: Año de diagnóstico LEG**

<b>Periodo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
hasta 1959	6	0.5
1960 a 1964	7	0.5
1965 a 1969	17	1.3
1970 a 1974	44	3.4
1975 a 1979	86	6.6
1980 a 1984	148	11.4
1985 a 1989	256	19.7
1990 a 1994	378	29.0
1995 o más	360	27.6
<b>Total</b>	<b>1302</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 4. Pacientes con neumonía: Edad al diagnóstico de LEG por sexo**

	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>d.s.</b>	<b>md.</b>	<b>min</b>	<b>máx</b>	<b>%</b>
<b>femenino</b>	65	27.77	11.55	25.00	13	58	92.9
<b>masculino</b>	5	25.20	9.78	20.00	15	38	7.1
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>27.59</b>	<b>11.39</b>	<b>25.00</b>	<b>13</b>	<b>58</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 5. Cohorte y casos: edad**

	n	media	d. s.	md.	min	máx	%
<b>cohorte</b>	1217	28.44	11.92	26.00	7	83	94.6
<b>neumonía</b>	70	27.59	11.39	25.00	13	58	5.4
<b>Total</b>	<b>1287</b>	<b>28.40</b>	<b>11.89</b>	<b>26.00</b>	<b>7</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>

a p = 0.558 por t de Student; p = 0.505 por Wilcoxon.

**Tabla 6. Episodios neumónicos: distribución por año e incidencia anual.**

año	n	%	% acumulado	incidencia anual / 1000
1990	11	10.9	10.9	8.44
1991	9	8.9	19.8	6.91
1992	9	8.9	28.7	6.91
1993	8	7.9	36.6	6.14
1994	8	7.9	44.6	6.14
1995	7	6.9	51.5	5.37
1996	12	11.9	63.4	9.21
1997	15	14.9	78.2	11.51
1998	22	21.8	100.0	16.88
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>100.0</b>		

**Tabla 7. Episodios neumónicos: distribución de edad por año.**

año	n	media *	d.s.	IC 95%	Min	Max
1990	9	31.67	12.40	22.14 – 41.20	20	60
1991	9	28.78	7.84	22.75 – 34.80	18	38
1992	8	25.63	7.19	19.61 – 31.64	16	39
1993	6	35.17	7.22	27.59 – 42.75	24	44
1994	5	35.80	14.55	17.73 – 53.87	21	58
1995	5	39.60	13.65	22.65 – 56.55	23	56
1996	10	37.10	8.56	30.98 – 43.22	23	49
1997	14	32.79	14.51	24.41 – 41.16	18	68
1998	20	38.55	13.71	32.13 – 44.97	19	60
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>34.16</b>	<b>12.11</b>	<b>31.57 – 36.76</b>	<b>16</b>	<b>68</b>

\* Diferencias entre las medias N.S. ( $p = 0.210$  por ANOVA); ( $p = 0.145$  por Kruskal – Wallis).

**Tabla 8. Episodios neumónicos por año y sexo.**

año	femenino			masculino			Total		
	n	%	cambio relativo	n	%	cambio relativo	n	%	cambio relativo
1990	8	9.3		1	1.2		9	10.5	
1991	8	9.3	0.00%	1	1.2	0.00%	9	10.5	0.00%
1992	8	9.3	0.00%			-100.00%	8	9.3	-11.43%
1993	6	7.0	-24.73%				6	7.0	-24.73%
1994	5	5.8	-17.14%				5	5.8	-17.14%
1995	5	5.8	0.00%				5	5.8	0.00%
1996	10	11.6	100.00%				10	11.6	100.00%
1997	13	15.1	30.17%	1	1.2		14	16.3	40.52%
1998	16	18.6	23.18%	4	4.7	291.67%	20	23.3	42.94%
Total	79	91.9		7	8.1		86	100.0	0

**Tabla 9. Episodios de neumonía: edad al diagnóstico por sexo**

	n	media *	d.s.	md.	min	máx	%
femenino	79	34.72	12.16	33.00	16	68	91.9
masculino	7	27.86	10.19	22.00	20	47	8.1
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>34.16</b>	<b>12.11</b>	<b>32.50</b>	<b>16</b>	<b>68</b>	<b>100.0</b>

\* p = 0. 092, por Wilcoxon.

**Tabla 10. Episodios neumónicos: edad y evolución**

		n	media	d.s.	md.	min	máx	%
<b>latencia diagnóstica (días)</b>	comunidad	32	4.41 a	10.48	2.50	-4	59	82.1
	nosocomial	7	3.71	8.81	.00	-5	22	17.9
	<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>4.28</b>	<b>10.10</b>	<b>2.00</b>	<b>-5</b>	<b>59</b>	<b>100.0</b>
<b>resolución (días)</b>	comunidad	27	15.44 b	3.14	15.00	8	24	81.8
	nosocomial	6	15.67	3.88	15.00	10	21	18.2
	<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>15.48</b>	<b>3.22</b>	<b>15.00</b>	<b>8</b>	<b>24</b>	<b>100.0</b>

a. p = 0.462; b. p = 0.982 (Wilcoxon)

**Tabla 11. Ocurrencia mensual de casos**

mes	casos neumónicos	
	n	%
enero	3	6.1
febrero	1	2.0
marzo	2	4.1
abril	9	18.4
mayo	7	14.3
junio	3	6.1
julio	5	10.2
agosto	6	12.2
septiembre	3	6.1
octubre	7	14.3
diciembre	3	6.1
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 12. Episodios neumónicos: curso clínico**

	topografía n (%)			Total
	derecha	izquierda	bilateral	
basal	15 (68.2)	7 (77.8)		22 (59.5)
parahiliar	5 (22.7)	1 (11.1)		6 (16.2)
apical	2 (9.1)			2 (5.4)
multifocal		1 (11.1)	2 (33.3)	3 (8.1)
intersticial			4 (66.7)	4 (10.8)
<b>Total</b>	<b>22 (59.5)</b>	<b>9 (24.3)</b>	<b>6 (16.2)</b>	<b>37 (100.0)</b>

**Tabla 13. Episodios neumónicos: patrón clínico inicial y origen**

	presentación inicial n (%)		Total
	típico	atípico	
comunidad	27 (84.4)	4 (66.7)	31 (81.6)
nosocomial	5 (15.6)	2 (33.3)	7 (18.4)
<b>Total</b>	<b>32 (82.21)</b>	<b>6 (15.79)</b>	<b>38 (100.0)</b>

\* P = 0.29 para la asociación entre origen y patrón clínico por prueba exacta de Fisher

**Tabla 14. Episodios neumónicos: edad y origen**

	origen	n	media	d. s.	md.	min	máx.	%
edad al episodio neumónico (años)	comunidad	32	40.53 a	11.54	39.00	20	60	82.1
	nosocomial	7	30.86	8.25	28.00	24	48	17.9
	<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>38.79</b>	<b>11.55</b>	<b>37.00</b>	<b>20</b>	<b>60</b>	<b>100.0</b>

p = 0.018 por Wilcoxon

**Tabla 15. Episodios por paciente**

	n	media	md	Min	Max
episodios / paciente	86	1.17	1.00	1.00	3.00

**Tabla 16. Frecuencia de eventos por paciente**

numero de eventos	n	%	% acumulado
uno	74	86.0	86.0
dos	9	10.5	96.5
tres	3	3.5	100.0
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100.0</b>	

**Tabla 17. Episodios neumónicos: etiología**

	n	%
<b>No identificado</b>	<b>35</b>	<b>71.4</b>
Streptococcus pneumoniae	3	6.1
Staphylococcus aureus	2	4.1
Klebsiella pneumoniae	2	4.1
Micobacterium tuberculosis	2	4.1
Moraxella	1	2.0
Pseudomonas aeruginosa	1	2.0
Enterobacter sp.	1	2.0
Nocardia asteroides	1	2.0
Pneumocystis carinii	1	2.0
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 18. Esquema terapéutico inicial**

	n	%
monoterapia	10	20.8
doble	33	68.8
triple	5	10.4
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 19. Fármacos empleados en el esquema terapéutico inicial**

antibiótico	inicial 1	inicial 2	inicial 3
	n (%)	n (%)	n (%)
ceftriaxona	32 (66.7)		
ceftazidime	7 (14.6)		
amoxi/clav	2 (4.2)		
co-trimoxazol	2 (4.2)		
claritromicina	1 (2.1)	11 (22.9)	
eritromicina	1 (2.1)	9 (18.8)	
clindamicina		7 (14.6)	
amikacina		6 (12.5)	5 (10.4)
ampicilina	1 (2.1)	2 (4.2)	
dicloxacilina	1 (2.1)	1 (2.1)	
roxitromicina		2 (4.2)	
ofloxacina	1 (2.1)		
ninguno		10 (20.8)	43 (89.6)
<b>Total</b>	<b>48 (100.0)</b>	<b>48 (100.0)</b>	<b>48 (100.0)</b>

**Tabla 20. Combinaciones de antibiótico y origen de la neumonía**

		origen de la neumonía		Total
		comunidad	nosocomial	
		n (%)	n (%)	n (%)
	ceftriaxona	24 (75.0)	2 (28.6)	26 (66.7)
	ceftazidime	2 (6.3)	5 (71.4)	7 (17.9)
antibiótico	claritromicina	1 (3.1)		1 (2.6)
1	dicloxacilina	1 (3.1)		1 (2.6)
	ampicilina	1 (3.1)		1 (2.6)
	amoxi/clav	1 (3.1)		1 (2.6)
	ofloxacina	1 (3.1)		1 (2.6)
	co-trimoxazol	1 (3.1)		1 (2.6)
	<b>Total</b>	<b>32 (100.0)</b>	<b>7 (100.0)</b>	<b>39 (100.0)</b>
	claritromicina	11 (34.4)		11 (28.2)
	eritromicina	7 (21.9)	1 (14.3)	8 (20.5)
	ninguno	4 (12.5)	1 (14.3)	5 (12.8)
antibiótico	roxitromicina	2 (6.3)		2 (5.1)
2	ampicilina		1 (14.3)	1 (2.6)
	amikacina	3 (9.4)	2 (28.6)	5 (12.8)
	clindamicina	5 (15.6)	2 (28.6)	7 (17.9)
	<b>Total</b>	<b>32 (100.0)</b>	<b>7 (100.0)</b>	<b>39 (100.0)</b>

**Tabla 21. Episodios neumónicos: desenlaces**

	n	%
Resolución	47	95.9
Muerte	2	4.1

**Tabla 22. Episodios neumónicos: eventos adversos**

	n	%
Complicaciones	12	24.5
Bacteremia	7	14.3
Secuelas	2	4.1

**Tabla 23. Episodios neumónicos: complicaciones**

	n (episodios)	%
<b>complicaciones</b>	<b>12 a</b>	<b>24.5</b>
insuficiencia respiratoria	7	14.3
derrame pleural	5	10.2
sepsis	3	6.1
empiema o absceso pulmonar	2	4.1
otras b	3	6.1

a. La suma es mayor que el total porque hubo pacientes con mas de una complicación.

b. SIRPA, rehospitalización, HTAP.

**Tabla 24. Pacientes con neumonía: tiempo de resolución (en días) y complicaciones**

Complicados	n	media a	d. s.	e. s.
No	31	14.35	2.40	0.43
Sí	10	17.80	4.26	1.35

a.  $p = 0.036$  por Wilcoxon.

**Tabla 25. Bacteremias**

<b>Bacteremia</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
primaria	1	14.3
secundaria	3	42.9
sepsis	3	42.9
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>

## Apéndice 2: Gráficos

Gráfico 1. Cohorte: Edad al diagnóstico de LEG

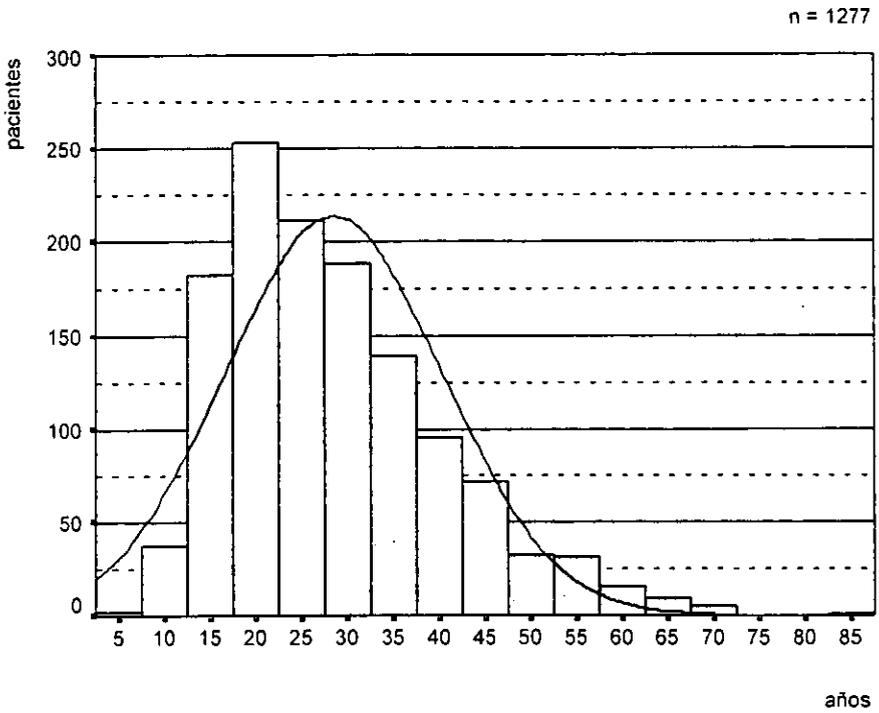
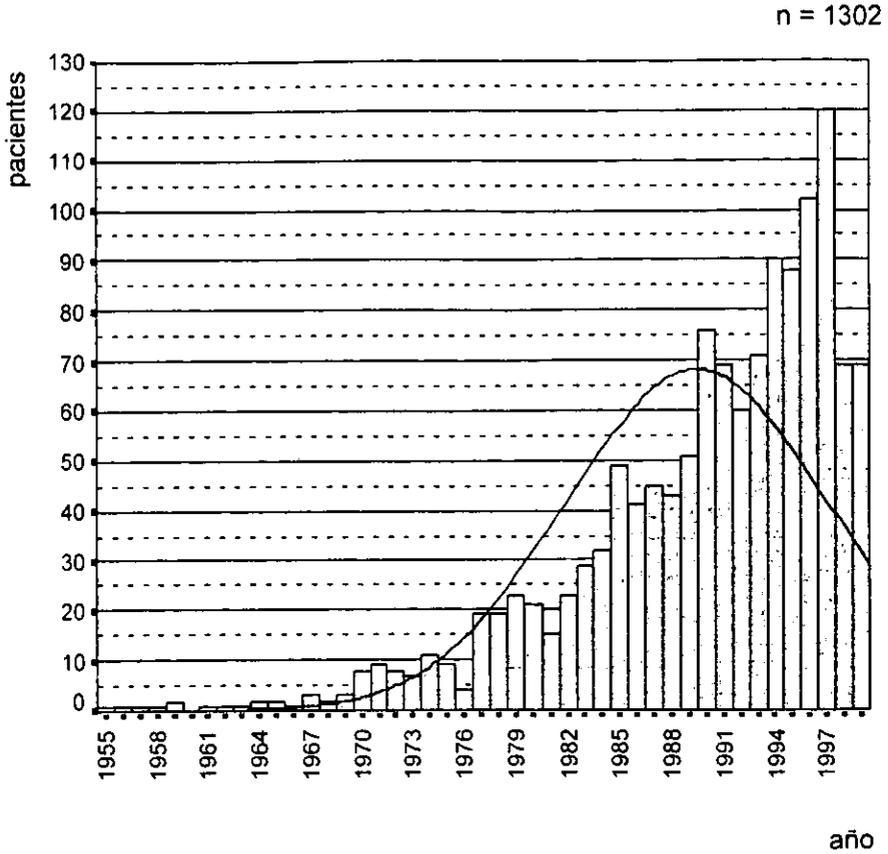
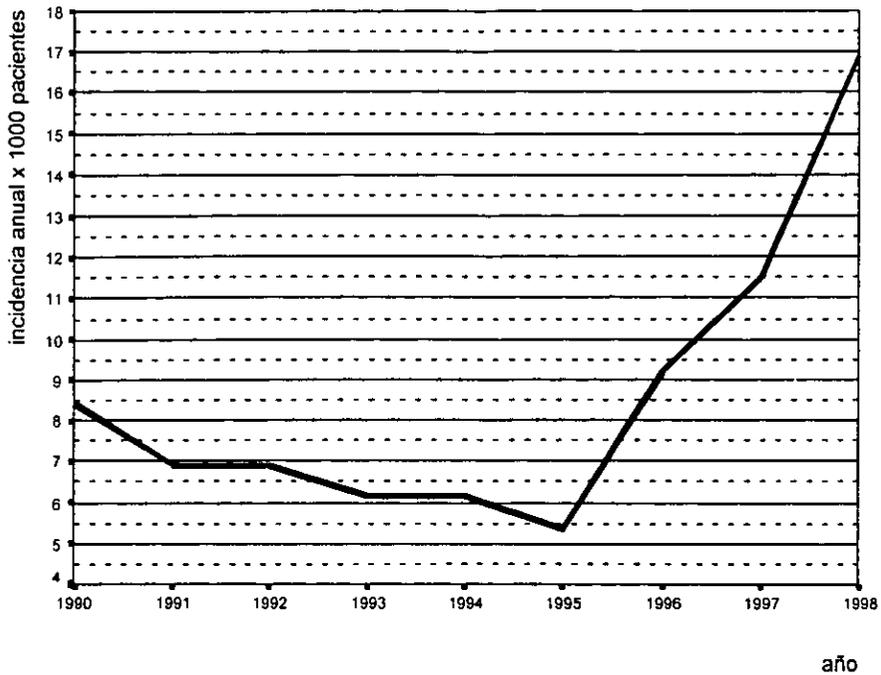


Gráfico 2. Cohorte: año de diagnóstico de LEG



ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Gráfico 3. Incidencia anual de neumonía en pacientes con LEG**



n = 1303. Supuesto de población constante (ver texto)

**Gráfico 4. Episodios neumónicos: edad al diagnóstico.**

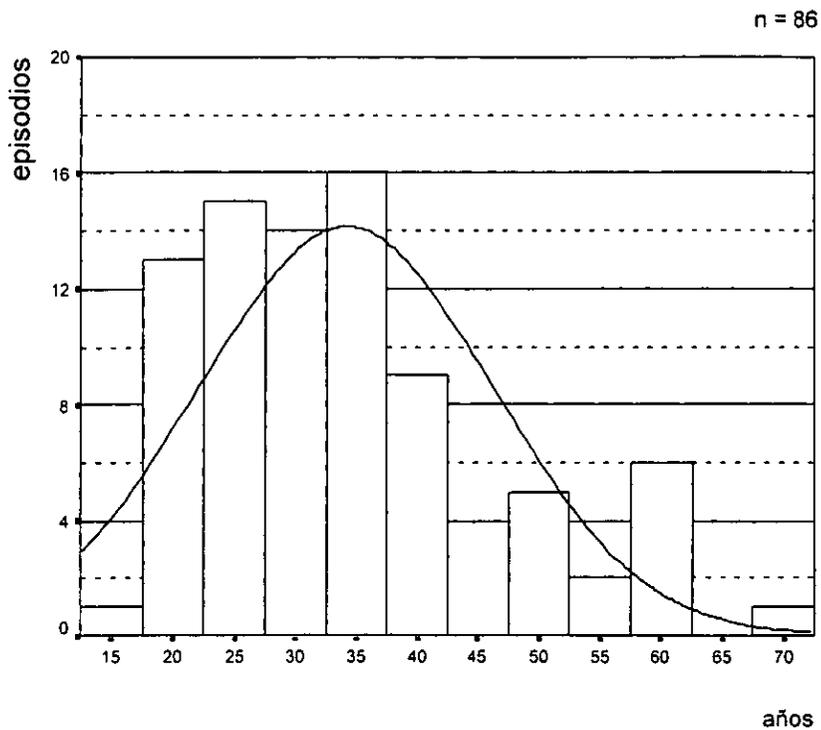


Gráfico 5. Casos de neumonía: distribución de edad por año.

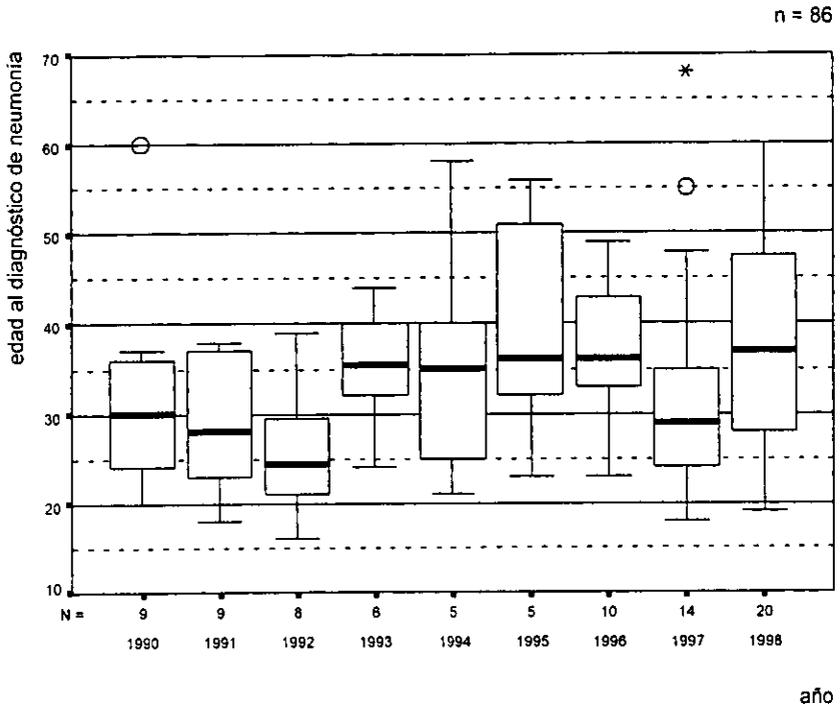
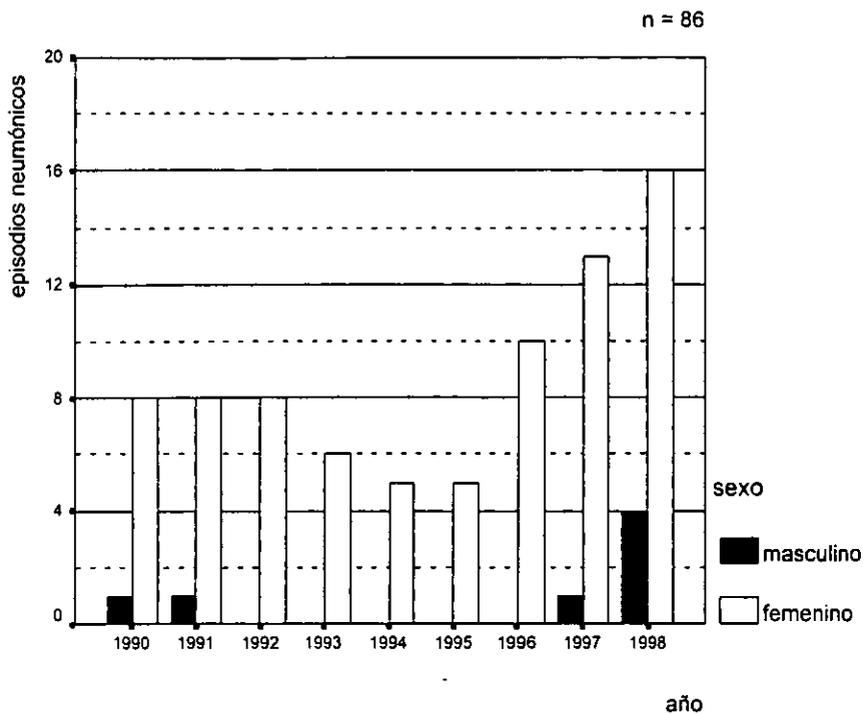
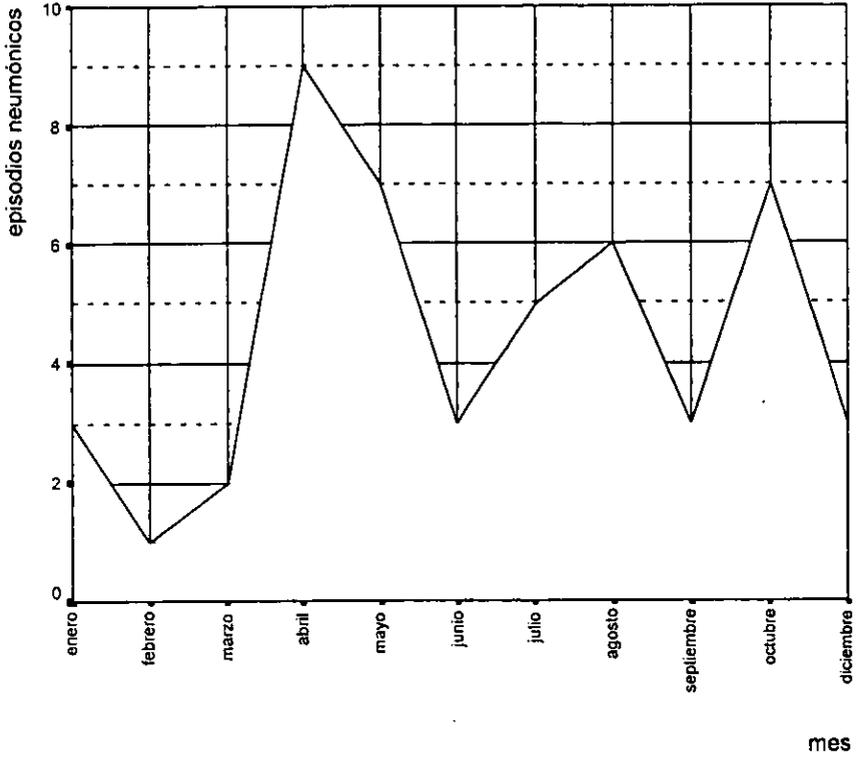


Gráfico 6. Episodios neumónicos por año y sexo.



**Gráfico 7. Ocurrencia mensual de la neumonía**



**Gráfico 8. Episodios neumónicos: topografía clínica**

n = 37

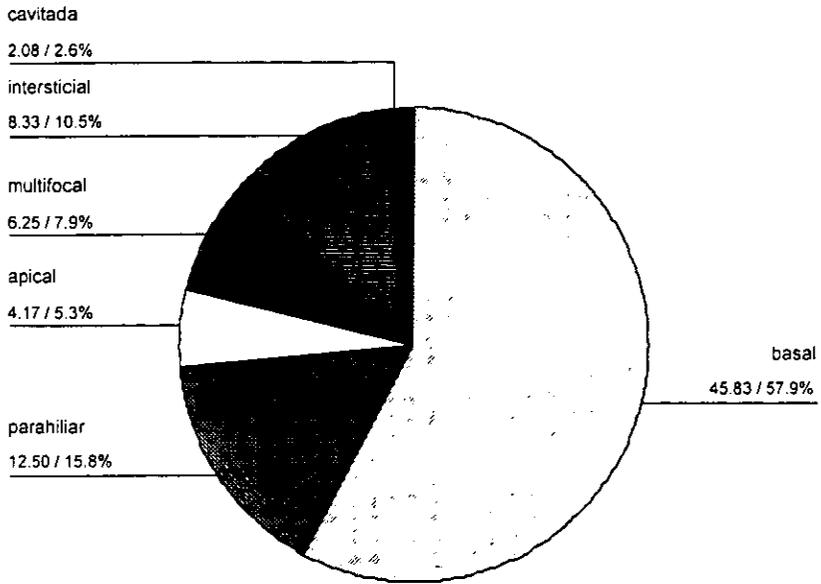
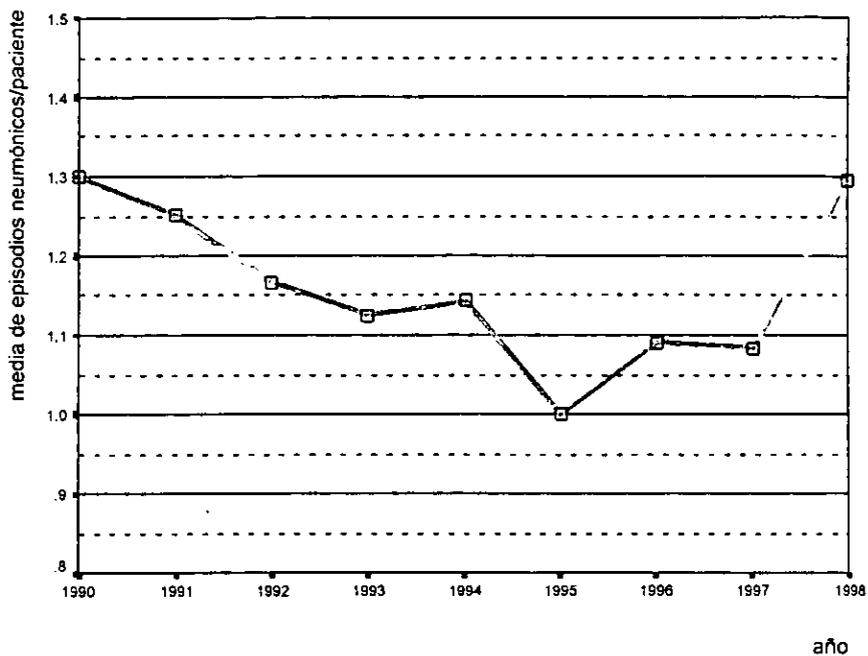


Gráfico 9. Episodios neumónicos por paciente



$p = 0.87$  por ANOVA;  $p = 0.91$  por Kruskal - Wallis

Gráfico 10. Episodios neumónicos: etiología

n = 14

