



11262

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

16

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**Factores de riesgo para el desarrollo  
de infecciones en pacientes con Lupus  
Eritematoso Generalizado  
(neumonías)**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

**MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS**

P R E S E N T A :

**HUGO LOPEZ GATELL RAMIREZ**

204736

ICMNSZ

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición,**

**Salvador Zubirán.**

**Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en  
pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado  
(neumonías)**

**Tesis para obtener el Título de Maestro en Ciencias.**

**Alumno**

Dr. Hugo López Gatell Ramírez.

**Profesor Tutor**

Dr. Jorge C. Alcocer Varela

Jefe del Departamento de Inmunología y Reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Cotutores**

Dra. Blanca Estela Hernández Cruz. Departamento de Medicina Interna  
/Dirección Médica. INCMNSZ

Dr. Sergio Ponce de León Rosales. Subdirector de Servicios Auxiliares de  
Diagnóstico y Paramédicos. INCMNSZ.

**México, D. F. 04 de julio de 2001.**

*A ti Arantxa, un paso más juntos..*

## **Agradecimientos**

A mis hermanos y mi madre quienes mantuvieron constante sustento moral para ver crecer *el prolupus*.

A mi compadre y eterno amigo Ruy que me entusiasmó en el estudio de la maestría y exploró el camino de las siguientes etapas académicas en la epidemiología.

A mis cuñados Fer, Paty y Dalía por su compañía durante este esfuerzo.

A la Dra. Blanca E. Hernández Cruz que comprometió su talento y dedicación para que este trabajo se lograra, aún en momentos difíciles.

A la Lic. Enf. Rebeca Victoria Ochoa (Rebequita) por toda su colaboración en la construcción de la base de datos y recuperación de expedientes.

Al Dr. Juan Calva y los compañeros del seminario de tesis quienes orientaron buena parte de lo que aquí se presenta.

A mis compañeros de trabajo en el Departamento de Medicina Interna, especialmente a Eduardo Carrillo, por su ayuda generosa.

Agradezco también al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico que recibí durante mi maestría a través del programa de becas - crédito que, espero, se mantenga y fortalezca.

Una vez más y siempre, a la Universidad Nacional Autónoma de México con la convicción irrenunciable del papel protagónico que deben preservar las Instituciones Públicas de Educación quienes guardan nuestra historia, nutren nuestra identidad y enriquecen nuestro espíritu colectivo.

## Índice

<b>Resumen</b>		
I.	Antecedentes	2
	Fisiopatogenia del LEG	2
	Pronóstico	3
	Lupus e infecciones	3
	Evidencias clínicas	6
II.	Justificación	7
III.	Objetivos	9
IV.	Hipótesis	10
V.	Pacientes y métodos	10
	Diseño	10
	Lugar de realización	10
	Pacientes	10
	Criterios de inclusión	11
	Criterios de exclusión	11
	Criterios de eliminación	12
	Integración de la cohorte y clasificación de casos	12
	Selección de controles	13
	Recolección de la información	14
	Evaluación de los casos	15

Variables de estudio	17
Independientes	17
Demográficas	17
Clínicas	18
Paraclínicas	22
Dependientes	23
Primarias	23
Secundarias	27
Análisis Estadístico	28
Tamaño de la muestra	28
Análisis de datos	28
<b>VI. Consideraciones éticas</b>	<b>30</b>
<b>VII. Resultados</b>	<b>31</b>
Cohorte de pacientes con LEG	31
Selección de la cohorte	31
Descripción de la cohorte	31
Episodios de neumonía	33
Características de los pacientes	32
Características de los episodios neumónicos	33
Presentación de los episodios neumónicos	34
Curso clínico	34
Evolución	36

Etiología	36
Tratamiento	37
Eventos adversos y desenlace	39
Estudio de casos y controles	40
Calidad de los datos	40
Características generales	41
Características sociales y educativas	43
Actividad del LEG	44
Tratamiento	50
<b>VIII. Discusión</b>	<b>55</b>
<b>IX. Conclusiones</b>	<b>73</b>
Bibliografía	75
Apéndice 1. Tablas	
Apéndice 1. Gráficos	

Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso  
Generalizado (neumonías)..

Hugo López Gatell Ramírez

04/07/01

**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 condiciona 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 esta 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 comparativo 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 encontró una frecuencia de 1.17 episodios neumónicos por paciente. La densidad de incidencia anual fue de 8.61 neumonías por 1000 pacientes año. La mortalidad fue menor al 5% en este periodo. Las principales complicaciones fueron insuficiencia respiratoria, derrame pleural y sepsis.

Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso  
Generalizado (neumonías)..

Hugo López Gatell Ramírez

04/07/01

Posteriormente se hizo un análisis de casos y controles considerando dos definiciones de la unidad de observación: a) un paciente igual a un caso o control y b) cada episodio neumónico representó un caso.

Se revisaron los expedientes de 43 casos seleccionados por conveniencia del listado de pacientes hospitalizados que presentaron neumonías de 1990 a 1998. Se seleccionaron 43 controles por sorteo simple de los pacientes incluidos en la cohorte. En los casos se presentaron 56 episodios neumónicos. Seis se excluyeron por no tener información de sus antecedentes (cinco por haberse presentado al momento de ingreso al Instituto y uno por ocurrir después de pérdida de seguimiento por más de 10 meses). La información del año precedente a los 50 episodios fue se comparó con 126 periodos anuales de observación en los controles.

No se encontró diferencia significativa en la duración del tiempo de observación entre los grupos.

Se reconoció una asociación inversa del nivel socioeconómico (clasificación de trabajo social) (RM, IC95%: 0.316, 0.13 - 0.764) con el riesgo de neumonía. La escolaridad alta (media o superior) respecto a baja apareció como un factor protector (RM, IC95%: 0.091, 0.015 - 0.548).

La actividad clínica del LEG se midió con la escala de Mex - SLEDAI. Se consideraron diversas modalidades para su apreciación. Todas ellas presentaron asociación positiva con el riesgo de neumonía. La mediana de las calificaciones de actividad que en cada consulta se establecieron fue mayor por un punto (3.0 vs. 2.0) en casos que en controles. El nivel máximo de Mex - SLEDAI para cada episodio tuvo una diferencia de 10.0 vs. 3.0 puntos en la mediana de casos y controles, respectivamente ( $p = 0.000$ ). La diferencia de medianas del promedio de calificación fue de 5.15 vs. 0.89, en el mismo orden de los grupos ( $p = 0.000$ ). En los casos 37 (74.0%) de los episodios neumónicos fueron precedidos por brotes; en los controles, esto ocurrió sólo en 47 (37.3%) de los periodos de referencia. Se aprecia mayor

Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso  
Generalizado (neumonías)..

Hugo López Gatell Ramírez

04/07/01

cantidad de brotes en los casos que en los controles (mediana de 3.65 vs. 0.0 brotes por 1000 días /paciente;  $p = 0.000$ ). Los pacientes que presentaron actividad continua comparados con los que entraron en remisión tuvieron mayor riesgo de neumonía (RM 5.21; IC95% 2.44 - 11.12;  $p = 0.000$ ). Los casos tuvieron menor tiempo de remisión; diferencia media de 150.73 días (IC95% 114.65 - 186.81,  $p = 0.000$ )

El grupo de órganos afectados por el LEG (tipo de actividad) tuvo una asociación diferencial en su impacto sobre el riesgo de neumonía: serie roja (hemólisis y/o trombocitopenia), serositis, síntomas generales, mucocutánea, renal y articular incrementaron el riesgo. No se reconoció asociación significativa con vasculitis ni alteración de la serie blanca (leucopenia y/o linfopenia). No fue posible estimarlo para actividad neurológica ni miositis.

El tratamiento con inmunosupresores también se asoció con incremento del riesgo de infección respiratoria baja. Fue mayor la dosis media diaria de los casos respecto de los controles (mediana 19.68 vs. 5.04 mg/día;  $p = 0.000$ )

La mitad de los episodios neumónicos se presentaron después del uso de azatioprina mientras que los periodos de control sólo lo tuvieron 45 (35.7%). Esta diferencia no fue significativa pero mostró fuerte tendencia ( $p = 0.082$ ). La dosis media usada en cada grupo no fue significativamente diferente (27.33 vs. 20 mg/día,  $p = 0.1$ )

No se identificó asociación con metrotexate, ciclofosfamida ni con los pulsos de metilprednisolona. Tampoco se encontraron otros factores clínicos (comorbilidad o intervenciones) no relacionados con el LEG que predispusieran al desarrollo de neumonías aunque el número de pacientes estudiados fue insuficiente para descartar su impacto.

## 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 la 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>. Ello resulta, por activación de células B, en hipergamaglobulinemia policlonal tanto de anticuerpos naturales como patogénicos.

En los linfocitos de pacientes con LEG, especialmente de aquellos que se encuentran con actividad de la enfermedad, se ha identificado déficit en la producción y respuesta a ciertas citocinas como IL-2 <sup>3</sup>. 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 inmunogenética, se ha reconocido una importante asociación entre los estados de completa deficiencia de complemento y el desarrollo de LEG en una proporción superior al 90% de los individuos en esa circunstancia <sup>5</sup>; sin embargo, esto explica sólo una parte de la fisiopatología de esta enfermedad ya que los pacientes lúpicos con deficiencias completas de complemento son minoritarios.

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 etapas avanzadas de la enfermedad. Los decesos iniciales son por causas relacionadas con la enfermedad y los fallecimientos tardíos se vinculan a complicaciones crónicas del lupus o del tratamiento <sup>7, 9</sup>. 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 años o más son principalmente por causas cardiovasculares <sup>10</sup> y se han relacionado con la aterogénesis promovida por del tratamiento inmunosupresor con esteroides <sup>11</sup>.

#### *Lupus e infecciones*

La relación entre lupus e infecciones tiene, cuando menos, dos orientaciones importantes. En una de ellas 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 asemeja al lupus humano<sup>13</sup>. También se han informado interesantes asociaciones clínicas y epidemiológicas que parecen fortalecer la idea de una posible asociación causal entre LEG y la infección por ciertos gérmenes como parvovirus B 19 <sup>14</sup>, <sup>15</sup> y más recientemente virus Epstein - Barr <sup>16</sup>, <sup>17</sup>.

El otro aspecto 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 negativo 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 y de tejidos blandos, endocarditis, artritis séptica y tuberculosis miliar. Existen también numerosos relatos publicados sobre las infecciones causadas por gérmenes atípicos en pacientes con LEG <sup>18</sup>, <sup>19</sup> así como las provocadas por gérmenes convencionales en localizaciones inusitadas o con presentaciones clínicas excepcionales <sup>20</sup>, <sup>21</sup>.

En diversos trabajos también se muestra que las infecciones son una de las principales causas de muerte en forma directa o como un factor contribuyente en morbilidad y mortalidad <sup>22</sup>. La frecuencia 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 en quimiotaxis, anormalidad de la función fagocítica, ineficacia de la inmunidad celular y asplenia funcional, son algunos de los invocados <sup>25</sup>.

Otras evidencias experimentales han demostrado que pacientes con lupus, en comparación con sanos, presentan defectos en la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares, tan aquellos sin tratamiento como los que reciben inmunosupresores. 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 disminuida en estos pacientes <sup>26</sup>.

En relación con la actividad del complemento, recientemente se han presentado análisis de epidemiología genética que contribuyen en esta ruta: en un grupo danés de 91 pacientes lúpicos se encontró 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 del complemento y capacidad para activar a este sistema al contacto con estructuras glicopeptídicas que contienen grupos manosa y N-acetil-glucosamina.

Por otra parte, en el mismo estudio se identificó un mayor riesgo de infecciones en los pacientes con esa depleción en contraste con los heterocigotos y los homocigotos para el alelo normal (RM 8.6, IC95% 1.5 - 47.6,  $p = 0.01$ ). Además, 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 ( $p = 0.00002$ ), quienes fueron especialmente propensos a desarrollar neumonías

( $p= 0.00004$ )<sup>27, 28</sup>. Este estudio tiene carencias metodológicas en el registro de las condiciones clínicas, temporalidad y variantes de tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio. No obstante, los hallazgos son una fuente promisoría en la explicación de la susceptibilidad de los pacientes con LEG a las infecciones.

### *Evidencias Clínicas*

En otro ámbito, existen múltiples trabajos clínicos que analizan variables de expresión de la enfermedad y del tratamiento<sup>29</sup>. Las fechas, métodos de selección de la población y los recursos de análisis con muy diversos. En tales publicaciones existe disparidad importante en los resultados: algunos señalan como factores favorecedores de infección 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 autoinmunes se ha observado también un vínculo entre condiciones sociales y pronóstico, específicamente mayor prevalencia de complicaciones infecciosas graves en quienes tienen niveles sociales y económicos más bajos<sup>29, 39, 40</sup>.

## 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 reconoce 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 la neumonía es la forma clínica de infección que más frecuentemente condiciona 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 se hospitaliza aproximadamente la décima parte de este grupo cada año 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 los factores que modifican el riesgo de desarrollarlas. Ello permitirá establecer estrategias de prevención que se apliquen de manera dirigida en los pacientes con mayor susceptibilidad. 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 propensos, las condiciones que transitoriamente predisponen a las infecciones 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 neumonía 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 presentaron neumonías.
- C. Comparar algunas características demográficas entre los pacientes que padecieron neumonía 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.
- H. Identificar algunos factores de riesgo asociados con el desarrollo de neumonía en los pacientes con LEG que requirieron internamiento. En particular analizar la participación de la actividad clínica del LEG y el uso de los tratamientos inmunosupresores.

#### **IV. Hipótesis:**

**A.** Los siguientes elementos se asocian con mayor riesgo para desarrollar neumonía:

1. edad
2. baja escolaridad
3. tiempo de evolución de la enfermedad
4. nivel de actividad de la enfermedad
5. tipo de actividad (sitio u órgano afectado)
6. procedimientos invasores practicados en el paciente (cirugías y otros)
7. uso de corticosteroides, dosis y tiempo de uso
8. uso inmunosupresores (no esteroides), tipo de fármacos, dosis y tiempo de uso

#### **V. Pacientes y métodos**

##### **B. Diseño**

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo: casos y controles anidado.

##### **C. 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.

##### **D. Pacientes**

## 1. Criterios de inclusión

### a) Cohorte de pacientes con LEG

- Sujetos de edad igual o mayor a 14 años al momento de su ingreso, 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-, 198241.
- 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) Casos y controles

- Casos: 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.
- Controles: Pacientes con las mismas características pero que no presenten ningún episodio neumónico durante toda su evolución clínica en el Instituto.

## 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

### **E. 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 la 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:

#### Diagnósticos de egreso

diagnóstico	código C. I. E. *
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, 9ª edición. 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)
- Se recolectó la información de los expedientes en el orden de su disponibilidad.

#### F. Selección de controles

Los controles se seleccionaron en forma aleatoria simple del listado de pacientes disponibles en la cohorte una vez excluidos aquellos que figuraron en la lista de casos. No se hizo estratificación por sexo ni por año de diagnóstico de LEG. Una vez hecha la lista la recuperación de expedientes fue de acuerdo con disponibilidad.

## G. 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 para las variables del estudio (ver apéndice) con una periodicidad de 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 diez días antes o después del inicio de cada periodo de observación.
- Las calificaciones sobre actividad 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.

#### **H. Evaluación de los casos**

- Los datos referentes a infecciones se consideraron con base en las definiciones operacionales del protocolo 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 hubiere 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. Su fecha de inicio se ubicó en el comienzo de los síntomas según lo asentado en las notas médicas del expediente. La fecha de diagnóstico fue establecida en el día 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 internamiento era 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 de que la muerte se estimara condicionante directo del deceso)
- En las situaciones 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.
- El análisis de los factores de riesgo se realizó utilizando dos definiciones de caso: a) **Pacientes:** a los pacientes con LEG que presentaron al menos un episodio de neumonía en el periodo. Esta unidad de observación se usó para el análisis de las variables fijas (sexo, clasificación socioeconómica, escolaridad, lugar de residencia, edad al diagnóstico de LEG, etc.) y b) **Periodos de observación:** cada uno de los episodios de neumonía que presentaron los pacientes. Este formato fue apropiado para la evaluación de las variables cambiantes (actividad, tratamientos, situaciones comórbidas no constantes, etc.). En forma correspondiente, para el estudio de las variables fijas se consideró como control a los pacientes que cumplieron con la definición de controles y para la comparación de las variables cambiantes se dividió el tiempo total de observación en **periodos de observación** de duración aproximada de un año (la misma duración que la observación de los casos). El final de cada periodo anual se estableció como la **fecha de referencia**, equiparable a la fecha de infección en los casos.

Otras comparaciones se hicieron tomando en conjunto los intervalos entre consultas que corresponden a las fichas de recolección de la información. Se les designó como **periodos de registro**.

## **I. 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
  - iv.** Clasificación socioeconómica: El Departamento de Trabajo Social del Instituto realiza una entrevista socioeconómica individual a todos los pacientes en la fecha de su ingreso. Con base en ella establece una clasificación numérica de seis niveles consecutivos. Estos corresponden técnicamente con el porcentaje de pago requerido por los servicios hospitalarios (desde 2 al 100% para los niveles de 1.00 a 6.00). En forma indirecta representa la estratificación del nivel socioeconómico de los pacientes.
  - v.** Escolaridad: Según los datos proporcionados en la entrevista de trabajo social. Se consideran sólo ciclos completos terminados en nueve niveles:

a) analfabeta, b) primaria, c) técnica con primaria, d) secundaria, e) técnica con secundaria, f) preparatoria, g) técnica con preparatoria, h) profesional, i) postgrado.

**b) Clínicas:**

- vi. 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.

vii. Edad en que se estableció el diagnóstico de LEG: a partir de la segunda fecha (cuatro criterios) y se registró en años.

viii. 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 de registro. Para ello se tomaron tres modalidades:

Calificación clínica: La suma se hizo sólo cuando el clínico establecía expresamente la presencia de actividad, en caso contrario la calificación era cero. Se utilizaron las descripciones clínicas y las variables de laboratorio se calificaron por la escala cuando el médico tratante las consideraba.

Calificación por laboratorio: independientemente del veredicto del especialista, se asignaba la calificación adecuada para la descripción clínica y el cálculo correspondiente de los datos paraclínicos sólo cuando había una serie de exámenes de laboratorio en la fecha de la nota médica ( $\pm 10$  días). En ausencia de laboratorio la calificación fue de cero.

Calificación conjunta: se estableció calificación en todas las situaciones en que estuviera disponible una o ambas de las modalidades previas. La calificación de los paraclínicos fue de acuerdo con las definiciones de la escala.

- ix. Tiempo transcurrido en remisión: tiempo transcurrido desde la fecha en que se consideró al paciente con actividad en el periodo de observación que precedió al episodio neumónico (casos) o la fecha de referencia (controles)
- x. Número de brotes<sup>43</sup> en el año previo a la infección: Se consideró brote como un incremento en la suma de Mex - SLEDAI mayor o igual a tres puntos respecto a la anterior. Cuando el diagnóstico de LEG se hizo por primera vez en el Instituto, la actividad inicial que llevó al diagnóstico se contó como un periodo más de reactivación de modo que el mínimo de reactivaciones en este contexto fue igual a uno.
- xi. Tipo de actividad (órganos y sistemas en los que se presenta actividad) : Se clasificó según los dominios calificados en la escala Mex - SLEDAI. Se contempló tanto las características previas del LEG consignadas en el expediente clínico como las que presentó durante el periodo de observación.
- xii. 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) -

- xiii. 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 de registro. 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 fue en miligramos por semana.
- xiv. Dosis acumuladas de los fármacos y duración del tratamiento: Se multiplicó 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.
- xv. 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. Cuando no existió información suficiente para el diagnóstico se asumió como presente si su formulación diagnóstica condujo a una conducta terapéutica intencionada.

- xvi. 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.
- xvii. 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.
- xviii. Uso de tratamiento dialítico crónico (hemodiálisis o DPCA): Sólo se registró si está vigente en el periodo de seguimiento.
- xix. 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.
- xx. 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.
- xxi. Otros procedimientos invasores: se registraron endoscopias, broncoscopias, colocación de catéteres endovasculares, biopsias,

transfusiones, intubación endotraqueal, taqueostomías, sondas urinarias, etc.

c) **Paraclínicas:** se usó el informe de laboratorio que se procesó dentro de  $\pm 10$  días del inicio del periodo de registro. La toma de muestras se realiza, en general, una semana antes del inicio de cada periodo. Este mismo se utilizó para medir los parámetros correspondientes en la calificación de actividad. Para el uso de las variables paraclínicas en el diagnóstico de infecciones se registraron los resultados correspondientes a la fecha en que se detectó la misma. En pacientes hospitalizados se registraron los parámetros de ingreso a hospitalización. Finalmente, los periodos de registro iniciados con motivo de infecciones incluyeron como paraclínicas las inmediatas anteriores a la fecha de aquellas.

xxii. **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  $< 100\ 000$ /ml.

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

- xxiv. Velocidad de sedimentación globular: en mm/hr. Se tomó la cifra corregida para el hematocrito cuando así se requería.
- xxv. Nitrógeno ureico y creatinina sérica: en mg/dl.
- xxvi. Albúmina plasmática: en g/dl.
- xxvii. 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 exámen de orina fue con el procedimiento convencional del INCMNSZ: tira reactiva y observación del sedimento en microscopio de luz.
- xxviii. 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 fue la ocurrencia de un episodio de neumonía. Otros episodios infecciosos también fueron registrados. Para ello se contemplan las siguientes definiciones operacionales:

**xxix. 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

**xxx. 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.

**xxxi. 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.

**xxxii. 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

**xxxiii. 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.

xxxiv. 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 cardiaca  $> 90 \text{ x '}$
  - ❖ frecuencia respiratoria  $> 20 \text{ x '}$
  - ❖ leucocitos  $> 12000$  o  $< 4000 / \text{mm}^3$ , o cuenta diferencial con  $> 10\%$  de bandas
- *Septicemia: respuesta* inflamatoria sistémica más evidencia clínica de infección

xxxv. 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  $\geq 1 \text{ cm}$  del borde de la herida
- edema, dolor o hiperestesia
- induración o fluctuación locales
- aumento de la temperatura local

- xxxvi.** 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
- xxxvii.** 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:
- xxxviii.** 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.
- xxxix.** 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.
- xl.** 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.

- xli.** 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.
- xlii.** 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)
- xliii.** Secuela: alteración anatómica o funcional que persiste una vez resuelto el episodio infeccioso y que sea atribuido a éste o al tratamiento.
- xliv.** 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.

## **J. Análisis Estadístico**

### **1. Tamaño de la muestra**

A partir de la cohorte depurada se incluyeron todos los detectados de pacientes hospitalizados con uno o más episodios de neumonía.

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  $p \leq 0.05$ .

## VI. Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio observacional, los tratamientos y las decisiones médicas que se aplicaron 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 orientados a este propósito. 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.

## **VII. 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 útiles, 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 al menos en cuatro ocasiones durante dos meses.

Los 1368 expedientes resultantes fueron analizados caso por caso para evaluar las características del cuadro clínico de los pacientes. En esta fase 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. De éstos, se tuvo información completa para el análisis demográfico de 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 este grupo de pacientes se observó una relación de casi 15:1 del sexo femenino sobre el masculino. La distribución de edad es claramente asimétrica y sigue una curva sesgada a la derecha con mediana de 26 años (tabla 2 y el gráfico 1)

La fecha de diagnóstico de LEG tuvo también distribución sesgada, en este caso hacia la izquierda, con predominio de la última década. (tabla 3 y gráfico 2)

## **B. Episodios de neumonía**

### **1. Características de los pacientes**

Se presentaron 101 episodios neumónicos en 86 pacientes entre enero de 1990 y diciembre de 1998. Su distribución por año de presentación se muestra en la tabla 4.

Se contó con información de las características generales de 70 de ellos (81.4%) La razón mujer: hombre fue de 13 : 1. La edad fue al inicio del LEG semejante a la cohorte de pacientes, 27. 6 ( $\pm$  11.39) años (tabla 5).

La distribución de los episodios neumónicos por año de presentación 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 existe registro preciso del número de pacientes que continúan vigentes en las consultas en cada año. En su lugar se utilizó como denominador en todos los años al total de la cohorte seleccionada el 15 de septiembre de 1998. Se partió de los siguientes supuestos: a) de un año a otro se conserva un número semejante de pacientes con LEG mediante una tasa de recambio constante, nuevos ingresos reponen a los que se pierden por deserción y deceso y b) las características de estos pacientes (edad, tiempo de evolución y tipos clínicos del LEG, origen geográfico y social etc.) son semejantes en los nuevos pacientes y los ya existentes.

La densidad de incidencia acumulada en los 9 años fue de 8.61 por 1000 pacientes/año (tabla 7). En los diferentes años presentó un comportamiento variable. Al inicio, en 1990 fue de 8.44 casos por 1000 pacientes con LEG. Enseguida experimentó decremento monótonico (36.38%) hasta llegar al mínimo 5.37 en 1995. A partir de ese año inició un ascenso progresivo con un

incremento relativo acumulado de 214% hasta 1998 que llegó a 16.88 casos por 1000 pacientes (gráfico 3).

Durante el periodo del estudio hubo un total de 1778 hospitalizaciones en las camas censables y no censables del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La neumonía como diagnóstico de egreso representó el 5.68% de los diagnósticos presentes al egreso.

## 2. Características de los episodios neumónicos

En estos 70 pacientes se presentaron 86 episodios neumónicos (123 neumonías por 100 pacientes). La siguiente información se deriva del análisis de estos episodios.

La edad al diagnóstico de neumonía presentó una agrupación sesgada a la derecha con predominio de las edades menores; mediana de 32.5 años (gráfico 4)

Se comparó la edad en cada año para retar la hipótesis de asociación entre edad e incidencia anual de neumonía. No se encontraron diferencias significativas (tabla 7 y gráfico 5). El sexo tampoco tuvo impacto en las diferencias anuales en la presentación neumonía.

Se calculó la 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 expresó con números negativos cuando la conducta terapéutica, basada en un diagnóstico de sospecha, precedió al diagnóstico formal de neumonía.

En la latencia de diagnóstico participan aspectos del paciente (umbral de percepción de los síntomas, facilidad para transportarse a la unidad médica, deseo de atención, percepción de la importancia de la atención médica, etc.)

Por otro lado interviene la capacidad del equipo de salud ante el cuadro clínico (pericia clínica, umbral de sospecha, claridad de los indicios clínicos y paraclínicos, etc).

Para evaluar la contribución de los aspectos del paciente se comparó la latencia media de diagnóstico entre las neumonías comunitarias y las de origen nosocomial. Se partió del supuesto de que en éstas últimas la conducta del paciente no participaría (todas las neumonías nosocomiales fueron en pacientes ya hospitalizados). Se encontró una diferencia no significativa de 0.7 días a favor de las neumonías comunitarias (tabla 8).

Por último, se comparó el tiempo de resolución entre los dos orígenes de la infección para retar la hipótesis de que las neumonías nosocomiales son entidades clínicas de control más difícil. Se presentó una diferencia no significativa de 0.23 días mayor para los episodios de origen intrahospitalario (tabla 8)

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

Se obtuvo el dato preciso de la fecha de inicio de los episodios en 49 (48.51%) de los episodios (tabla 9 gráfico 6)

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.

Los patrones clínicos de presentación inicial fueron principalmente los de neumonía típica 32 (82.1%) de los episodios; frecuencia de 5.33 veces la del patrón atípico. En cuanto al origen de la infección, la adquirida en comunidad ocurrió en 31 (81.6%) episodios; 4.43 veces mayor que la neumonía intrahospitalaria (tabla 12). La asociación entre el origen comunitario y la forma clínica típica no fue estadísticamente significativa.

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 (tabla 13).

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 (gráfico 7)

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.

Dos de los tres episodios multifocales se manifestaron en ambos pulmones 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 antituberculosos. Dos semanas después se suspendieron cuando no se logró aislar micobacterias en forma consistente y la evolución clínica resolvió como neumonía bacteriana.

## 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 fue semejante a la del 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)

En los casos con más de un episodio, éste se presentó a más de un año del primero excepto en un paciente en quién se consideró recurrente por haber transcurrido menos de cuatro semanas después del anterior. Para el análisis de factores de riesgo este segundo episodio fue excluido.

Se encontró variación en la proporción de episodios neumónicos por paciente en los distintos años. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas cuando se compararon en conjunto los nueve años ( $p = 0.91$ ; Kruskal - Wallis). Sin embargo, cuando se comparó en forma individual 1995 con la media anual general, se identificó una diferencia significativa de - 0.16 ( $p = 0.05$ ) episodios por año (gráfico 8)

## 6. Etiología

De los 49 (48.1%) episodios con información clínica relevante fue imposible determinar la causa en 35 (71.4%) de ellos (tabla 16)

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 9)

*Micobacterium tuberculosis* estuvo involucrado también 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 ssp.*

## 7. Tratamiento

Se realizó el análisis de terapéutica en los 49 (48.1%) episodios con información completa. Todos los ellos 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 (ver más adelante) 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 a continuar con fármacos orales, etc.

En nuestros datos no fue posible identificar de manera consistente la motivación en el reemplazo terapéutico. Por ello, el análisis de duración del régimen consideró el tiempo desde el inicio del esquema inicial hasta la resolución (ver definiciones operacionales)

En cuanto al número de fármacos, también se presentó variabilidad. En 33 episodios (68.8%) se utilizó esquema combinado con dos fármacos, monoterapia en 10 (20.8%) y esquema triple en 5 episodios (10.4%) (tabla 17)

En la tabla 18 se muestra la frecuencia de uso de cada fármaco en los componentes del esquema inicia:

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 con betalactámicos se utilizó más frecuentemente claritromicina: 11 (33.3%) de los esquemas dobles. También se le 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 se integraron incluyendo ceftriaxona y clindamicina.

Por grupos farmacológicos los más utilizados como primer medicamento en el esquema inicial fueron las cefalosporinas de tercera generación de administración intravenosa: ceftriaxona se eligió en 32 (66.7%) de todos los eventos y ceftazidime en 7 (14.6%); en los 9 casos restantes se utilizaron otros grupos farmacológicos.

Se presentó asociación entre el origen de la neumonía y la elección de la cefalosporina; RR de 9.28 (IC95% 2.26 - 38.09,  $p = 0.002$ ) para el uso de ceftazidima sobre ceftriaxona en los casos de neumonía nosocomial.

Se recurrió a macrólidos orales como el segundo fármaco en el esquema de doble al ingreso y como droga única en monoterapia. En estas situaciones también se encontró asociación entre la selección 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 19)

Finalmente, 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 20) La tasa de letalidad fue de 4.08%.

En conjunto se presentaron diferentes eventos adversos en 21 (42.86%) de los 49 episodios de neumonía evaluados clínicamente (tabla 21)

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 (empiema) -

Otras complicaciones se relacionaron con los mecanismos de respuesta inflamatoria local (derrame no complicado) y otros más con la respuesta inflamatoria sistémica (tabla 22)

La presencia de complicaciones se asoció con mayor tiempo de estancia hospitalaria: diferencia de 3.45 días de hospitalización más en los pacientes complicados que en los que no presentaron complicaciones ( $p = 0.04$ ) (tabla 23)

Todas las bacteriemias fueron documentadas mediante cultivo. Sólo un episodio fue considerado como primario y se aisló *S. aureus* en una paciente con tuberculosis miliar que, además, presentó una infección urinaria grave por *E. coli*. La Fue uno de los dos pacientes que fallecieron, en este caso, por insuficiencia respiratoria y choque séptico.

De las seis bacteriemias secundarias, dos 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.

## C. Estudio de casos y controles

### 1. Calidad de los datos

Para el análisis exhaustivo de las variables de comparación entre casos y controles se dispuso de 43 (50%) de los expedientes del grupo que presentó uno o más episodios de neumonía. También se eligieron 43 pacientes en el grupo control para una razón 1: 1 con los casos.

En los casos se documentaron 56 episodios neumónicos con una proporción de 1.30 ( $\pm 0.69$ ) episodios por paciente. Los 43 controles se subdividieron en 126 periodos de observación correspondientes a 2.93 ( $\pm 1.92$ ) periodos por paciente. En la tabla 26 se muestra la distribución de episodios (infecciones y periodos de observación), en los casos y los controles, respectivamente.

Para los casos se recabó la información correspondiente a la atención durante la neumonía, el año previo y el año siguiente a ésta. Estos periodos anuales fueron acotados cuando la neumonía se presentó antes de transcurrido un año desde el ingreso o si el paciente falleció o se perdió del Instituto antes de completar un año después de la infección respiratoria.

Para los controles se recopiló la información desde su ingreso al INCMNSZ hasta la última atención médica recibida. Por lo tanto el tiempo de seguimiento fue menor para los casos que para los controles; 700.21 ( $\pm$  324.4) vs. 1062.4 ( $\pm$  751.6) días, respectivamente ( $p = 0.005$ ). Cuando se comparó exclusivamente el periodo previo a la neumonía con los intervalos separados por las fechas de referencia en los controles se encontró una diferencia de sólo 43 días (IC95% - 109.4 a 22.1;  $p = 0.2$ ) menor en los casos respecto a los controles.

Se excluyeron seis episodios neumónicos que ocurrieron al ingreso del paciente al Instituto y se comparó el seguimiento preinfeccioso de los 50 pacientes restantes: la diferencia fue sólo 5.7 días menor en los casos que en controles (IC95% - 71.3 a 40.5;  $p = 0.3$ )

En cuanto al número y duración de los intervalos de registro de las notas médicas en los expedientes fueron 549 periodos de registro con duración de 54.96 ( $\pm$  41.9) días en los 56 casos. En los controles fueron 545 de 83.82 ( $\pm$  54.2) días para los 126 episodios; diferencia media de 28.87 días (IC95% 23.12 - 34.61,  $p = 0.000$ ).

## 2. Características generales

Las características generales de ambos grupos aparecen en la tabla 27 y 28.

### *Sexo*

En el grupo de pacientes estudiado hubo un claro predominio de mujeres (96.5%) sobre hombres en una razón de 27.7:1. En este grupo hubo mayor representación del sexo femenino en comparación con la cohorte y con los 70 pacientes descritos en el grupo de neumonía. No hubo diferencias entre casos y controles.

### *Edad*

La edad al diagnóstico de LEG tanto de casos - 26.63 ( $\pm 10.05$ ) años - como de controles - 28.26 ( $\pm 11.08$ ) años - fue semejante a la cohorte en general ( $n = 1303$ ) y a los 70 pacientes descritos en el grupo de neumonías.

Se calcularon tres edades de diagnóstico que corresponden con las siguientes fechas: a) inicio de los síntomas, b) cuando los pacientes cumplieron cuatro criterios de clasificación de LEG y c) cuando se estableció el diagnóstico en el INCMNSZ.

### *Latencia de diagnóstico*

Se consideró como latencia de presentación clínica al intervalo entre el inicio de síntomas y la segunda fecha. Latencia de diagnóstico en el Instituto se estimó como el periodo entre los criterios y la última de estas fechas.

En la latencia de presentación clínica no hubo diferencia entre los grupos. En cambio si fue significativamente menor la latencia diagnóstica en el INCMNSZ de los casos (medianas de 13 vs. 264 días). Para ambos periodos se encontró una gran variabilidad; desde cero hasta 4121 días (11.44 años) en el primero y de cero a 6263 días (17.4 años) para el segundo.

### *Lugar de residencia*

En cuanto al sitio de residencia hubo predominio de los pacientes que habitan en la Ciudad de México y la zona conurbana del Estado de México, 65 (75.6%).

### **3. Características sociales y educativas**

#### *Nivel socioeconómico*

Se reconoció una asociación negativa entre los niveles de clasificación de Trabajo Social y el riesgo de neumonía. La mediana fue de 2 para los casos y de 3 para los controles. Enseguida se agrupó en dos categorías (baja: niveles uno y dos; alta: de cuatro a seis) y se comparó la distribución en casos y controles: los pacientes con niveles bajos presentaron un riesgo 3.16 veces mayor de presentar neumonía que los de la categoría alta (tabla 29).

#### *Escolaridad*

Se obtuvo información relativa al grado máximo de estudios formales de 80 pacientes. La escolaridad se ordenó en nueve niveles desde el analfabetismo hasta el postgrado. En los casos hubo un predominio de los niveles escolares inferiores (tabla 27); en este grupo se presentaron 4 sujetos (5%) con escolaridad primaria o analfabetas mientras que en el grupo control el mínimo de escolaridad fue técnica posterior a la primaria.

Se analizó esta variable agrupándola en tres categorías consecutivas y exhaustivas (básica, media y superior). Se encontró asociación negativa entre el nivel de escolaridad y el riesgo de neumonías (tabla 30)

En contraste con los individuos de escolaridad básica, el riesgo de neumonías fue 6.35 veces menor en los que cursaron hasta el nivel medio y de casi 10 veces menos en los que tenían educación superior.

#### 4. Actividad del LEG

##### *Correlación entre las modalidades de calificación de Mex - SLEDAI.*

En 471 (43.05%) de los periodos de observación se realizaron apreciaciones de actividad basadas en clínica y en 821 (75.04%) se pudo establecer una calificación a partir de laboratorio. Para los 197 (36.01%) pares de observaciones coincidentes se identificó una fuerte correlación entre ambas modalidades (rho de Spearman 0.985;  $p = 0.01$ ) (gráfica 10).

Para las siguientes evaluaciones se utilizó la calificación combinada de Mex - SLEDAI.

##### *Distribución de las calificaciones de actividad*

El nivel de actividad del LEG es una cualidad inestable. Los pacientes mostraron alternancia de exacerbaciones y remisiones a lo largo del periodo de observación. La calificación numérica teórica de la escala Mex - SLEDAI va de cero a 34 puntos; sin embargo, es biológicamente improbable que se llegue a la máxima calificación. En los 1094 periodos de observación, los pacientes permanecieron la mayor parte del tiempo sin actividad o con niveles bajos (i.e. menores a 3 puntos).

En nuestro grupo el valor máximo alcanzado fue de 25 puntos (una sola vez) (tabla 32) La calificación presentó una distribución sesgada a la derecha tanto en casos como controles con una diferencia de un punto en la mediana de actividad (2 vs. 3,  $p = 0.000$ ) en favor de los casos (gráfico 13).

La comparación de actividad entre casos y controles se realizó en cuatro modalidades diferentes:

### *Presencia o ausencia de actividad*

Se comparó en conjunto los 549 periodos de registro de los casos con los 545 periodos de los controles. Ello incluyó el tiempo antes, durante y después de la fecha de infección. El supuesto de este contraste fue persistencia de actividad o inactividad en el intervalo entre las observaciones periódicas de cada paciente.

Se encontró asociación positiva entre la presencia de actividad en los periodos de registro y el desarrollo de neumonías (RM 2.18; IC 95% 1.7 - 2.78.  $p = 0.000$ ).

### *Nivel de actividad*

Utilizando la calificación numérica se compararon los valores centrales de la distribución de actividad en los 1094 periodos de observación de casos y controles. Se encontró una diferencia de media de 1.66 puntos mayor en los controles (IC95% 1.22 - 2.09,  $p = 0.0000$ ).

Esta diferencia, aunque significativa, no tiene relevancia clínica ya que la presencia de síntomas generales leves como fiebre o fatiga pueden aportar un punto a la calificación sin que cambie sustancialmente el curso clínico de la enfermedad ni obligue a modificaciones del tratamiento. Por ello se hizo un análisis del nivel de actividad agrupando la puntuación de Mex - SLEDAI en tres niveles: 0 = inactividad, de 1 a 6 = actividad leve y de 7 en adelante = actividad grave. Esta agrupación fue arbitraria para el análisis de este grupo de pacientes. Aunque el orden es concordante con el curso del LEG los puntos de corte no revelan umbrales clínicos preconcebidos.

Con este procedimiento se encontró también una fuerte asociación entre actividad y el riesgo de neumonía. Los pacientes que presentaron neumonía tuvieron 1.79 veces más riesgo de haber tenido periodos de actividad leve y

3.0 veces más de incurrir en periodos de actividad grave que los controles (tabla 33)

#### *Calificación máxima y media de actividad*

Con base en el supuesto de que la relación de estas variables tiene una disposición ordenada en tiempo se realizó una exploración de los niveles de actividad máximo y medio que precedieron a cada episodio. Se asumió como relacionado con la neumonía sólo a las calificaciones de Mex - SLEDAI establecidas dentro de un año previo al término de referencia.

Para los 176 episodios (50 casos y 126 controles) se compararon los valores centrales de actividad. El nivel máximo de Mex - SLEDAI tuvo una diferencia de 10.0 vs. 3.0 puntos en la mediana de casos y controles, respectivamente ( $p = 0.000$ ). Por su parte la diferencia de medianas del promedio de calificación fue de 5.15 vs. 0.89, en el mismo orden de los grupos ( $p = 0.000$ ). (tabla 34).

Se agrupó el nivel máximo alcanzado de Mex - SLEDAI en tres categorías (bajo = hasta 5, intermedio = mayor de 5 hasta 10 y alto = más de 10 puntos). Se hizo patente una tendencia progresiva en la asociación de esta variable con el riesgo: en comparación con los que tuvieron máximo Mex - SLEDAI bajo, los que tuvieron intermedio presentaron un incremento del riesgo de neumonía hasta de 7 veces y los que llegaron a calificación alta incrementaron este riesgo más de 35 veces.

#### *Brotos*

En los análisis precedentes se estableció como actividad las situaciones en que los pacientes presentaron calificación de Mex - SLEDAI mayor a un punto.

Se realizó también una exploración de las diferencias en el número de brotes y el tiempo transcurrido entre ellos y los episodios. Para esto se adoptó la

definición de brote como un incremento en Mex - SLEDAI igual o mayor de tres puntos en cualquier intervalo de la escala (tabla 35)

El tiempo de observación que precedía a los episodios mostró variabilidad y, por tanto, una observación más prolongada significaría una mayor oportunidad para detectar brotes. Por lo tanto se ajustó el número de brotes dividiéndolos por los días de observación.

Para el grupo de casos, 37 (74.0%) de los episodios neumónicos fueron precedidos por brotes; en los controles, esto ocurrió sólo en 47 (37.3%) de los periodos de referencia. El número (expresado en enteros) de reactivaciones por 1000 días / paciente en cada grupo se muestra en la tabla 36. Se aprecia mayor cantidad de brotes en los casos que en los controles (mediana de 3.65 vs. 0.0 brotes por 1000 días / paciente;  $p = 0.000$ ).

Se comparó el riesgo asociado en diferentes categorías de acuerdo con el número de reactivaciones que antecedieron a los eventos. Se identificó una asociación creciente del riesgo de neumonía de acuerdo con el número de brotes. En contraposición con los pacientes que no presentaron ninguno, los que experimentaron de uno a cuatro ostentaron 2.36 veces más riesgo de neumonía; los que tuvieron hasta ocho exacerbaciones se situaron en riesgo hasta más de 10 veces superior y con más de ocho recrudescimientos del lupus llegaron a superar hasta 24.31 veces el riesgo basal de un evento neumónico.

#### *Actividad continua y duración de la inactividad*

Las fases de actividad del LEG no son, desde luego, instantáneas. Una vez que se inicia en un periodo de actividad la enfermedad se mantiene activa por un lapso variable que depende de la modalidad de presentación, del tratamiento instituido y un amplio conjunto de circunstancias particulares de cada paciente. Por esta razón analizamos también la disposición temporal de las etapas de actividad y remisión de la enfermedad.

Se estudiaron dos circunstancias:

- Tiempo en remisión: cuando hubo un lapso de remisión entre un brote y la neumonía (o fecha de referencia para controles) de modo que la infección ocurrió en estado de inactividad.
- Duración de la actividad: cuando los pacientes presentaron actividad incesante desde un brote hasta el momento de la neumonía.

Estas dos situaciones se examinaron como complementarias y mutuamente excluyentes: si la neumonía (o fecha de referencia) se presentaba con actividad, el tiempo de remisión posterior al brote era igual a cero. Por el contrario, si el punto de observación se situaba en inactividad entonces se descartaba persistencia.

De los 182 episodios en estudio (56 neumonías y 126 periodos de referencia de los controles) se excluyeron de este análisis cinco episodios neumónicos que se presentaron al ingreso del paciente al Instituto y uno que ocurrió como segundo evento en un individuo después de una ausencia de diez meses a la consulta.

Fue imposible establecer certeramente la duración de la remisión en 34 (26.98%) de los 126 controles ya que estuvieron inactivos desde el inicio del periodo de observación que antecedió a la fecha de referencia. En consecuencia, la duración de ese lapso se consideró como equivalente del tiempo en remisión. Ninguno de los casos permaneció en remisión en la totalidad del periodo preinfeccioso.

Cuando se analizó el fenómeno en categorías excluyentes (activo en remisión) en el periodo previo a la fecha de referencia se reconoció nuevamente una asociación positiva entre actividad y el riesgo de neumonía (RM 5.21; IC95% 2.44 - 11.12;  $p = 0.000$ ). (tabla 37)

El periodo de remisión en los casos fue de 28.1 días mientras que en los controles 178.83 días; diferencia media de 150.73 días (IC95% 114.65 - 186.81,  $p = 0.000$ ). En la duración de la actividad continua se identificó una diferencia media de 46 días mayor en los casos que en los controles; 133.62 vs. 86.69 días (IC95% 2.09 - 91.76,  $p = 0.001$ ).

Finalmente, para evaluar si existía una tendencia progresiva en la asociación de estos dos fenómenos con el riesgo de neumonía se comparó entre los grupos de estudio la diferencia media del tiempo de remisión relegando a los 90 pacientes que tuvieron valor cero. Por separado se hizo el mismo contraste con el tiempo de actividad continua prescindiendo de los 86 sujetos que nunca la presentaron.

Una vez más los casos mostraron un tiempo de remisión menor (27.72 días) respecto de los controles (267.46 días); diferencia de 139.73 días (IC95% 59.47 - 219.99;  $p = 0.001$ ). En cambio, la diferencia en la duración de actividad continua fue menor para los casos que para los controles (171.3 vs. 214.18 días). Aunque esta comparación no alcanzó el nivel de significación probabilística, mostró una fuerte tendencia ( $p = 0.56$ , Wilcoxon).

Por otro lado se hizo una exploración del tiempo transcurrido entre una situación de actividad y la fecha de referencia (o episodio neumónico en los casos). En esta ocasión el evento de actividad fue el brote previo más reciente. Nuevamente los casos presentaron un lapso más corto que los controles (mediana 72 vs. 211 días), la diferencia media fue de 130.28 días (IC95% 87.53 - 173.04,  $p = 0.000$ ).

En un análisis de subgrupos se comparó el impacto del nivel máximo de Mex - SLEDAI estratificando en categorías de remisión o actividad al momento del episodio. Esto reveló modificación de efectos de orientación inversa ya que, respecto al grupo total, la condición de actividad presentó incrementos de

riesgo menores mientras que los que estaban en remisión sufrieron un mayor impacto del nivel máximo de actividad sobre el riesgo de neumonía (tabla 38)

#### *Tipo de actividad (órganos afectados)*

Cuando los pacientes presentaron actividad al menos en una ocasión en un órgano determinado se consideraron como caracterizados por ello y se clasificaron según las diferentes modalidades clínicas de actividad. Se les agrupó de acuerdo con los dominios que califica la clasificación de Mex - SLEDAI: neurológico, renal, vasculitis, fórmula roja, miositis, artritis, piel y mucosas, serositis, fórmula blanca y síntomas generales.

Por separado se estudió, para cada uno de estos ámbitos, la proporción de afectados en contraste con la de indemnes en casos y controles. Los resultados se resumen en la (tabla 39).

La comparación bivariada exhibió asociación del riesgo de neumonía con la actividad en: serie roja (hemólisis y/o trombocitopenia), serositis, síntomas generales, mucocutánea, renal y articular. No se reconoció asociación significativa con vasculitis ni con alteración de la serie blanca (leucopenia y/o linfopenia). No fue posible estimar la razón de momios para actividad neurológica ni miositis ya que ninguno de los controles tuvo perturbación en estos sistemas.

## **5. Tratamiento**

### *Inmunosupresión*

Como tratamiento inmunosupresor se juzgó a todas las drogas empleadas cuyo mecanismo farmacodinámico fundamental es la disminución de la actividad autoreactiva del sistema inmune y, por tanto, como propósito reducir la expresión clínica del lupus.

Se recolectó información de dosis, duración y fecha de uso de estos medicamentos. Se incluyeron en las siguientes categorías: antimaláricos (cloroquina e hidroxicloriguina), prednisona y otros esteroides (registrados como prednisona según su equivalencia farmacológica), pulsos de esteroide (además de su dosis), azatioprina o 6 - mercaptopurina (registrada como azatioprina en su dosis de equivalencia), ciclofosfamida, pulsos de ciclofosfamida (además de su dosis) y metrotexate.

Otros inmunomoduladores como Dapsona (Diamino - Dimetilsulfona) y talidomida no se analizaron ya que cada fármaco fue empleado en un sólo paciente (ambos controles) como tratamiento de actividad cutánea persistente (lupus discoide).

Se hizo la confrontación de los 176 periodos de observación precedentes a la neumonía o fecha de referencia de casos y controles, respectivamente. Cualquiera de ellos se consideró como positivo si el paciente había utilizado al menos uno de los medicamentos señalados, en dosis terapéutica, por más de 24 horas.

En el grupo de casos 49 (98.0%) de las neumonías fueron precedidas por el uso de algún inmunosupresor, mientras que 119 (94.9%) de las fechas de referencia de los controles se antecedieron por el uso de éstos. En la tabla 40 se muestra la frecuencia de uso de cada fármaco en los grupos.

#### *Antimaláricos*

Los antimaláricos fueron el grupo farmacológico que ocupó el segundo lugar en frecuencia de uso, después de la prednisona. En los episodios de casos 25 (50.0%) fueron precedidos por uso de antimaláricos contra 86 (63.8%) de los controles. Esto correspondió con una aparente asociación inversa del uso de estos medicamentos con el riesgo de neumonía (RM 0.46; IC95% 0.238 - 0.91,

$p = 0.025$ ). Sin embargo, cuando se ajustó mediante estratificación, para el uso de prednisona, se anuló este efecto aparentemente protector.

### *Prednisona*

Los esteroides fueron los fármacos más utilizados. En conjunto 137 (77.84%) de los eventos de estudio tuvieron el antecedente de uso de corticoides. En los periodos de registro ocurridos en la consulta, la prednisona fue el más frecuente de esta clase farmacológica. Durante las hospitalizaciones fue frecuente el uso de hidrocortisona y dexametasona intravenosos como sustitutos.

El empleo de prednisona se exploró en diferentes modalidades:

Dosis acumulada: los periodos preinfección tuvieron una ventaja media de 3795.74 mg (IC95% 1972.7 - 5618.77,  $p = 0.000$ ) más en comparación con los plazos de observación de los controles.

Dosis media: al igual que lo mencionado en el análisis de actividad, las diferencias en la duración del periodo de observación pueden representar diferente oportunidad para una variable agregada como la dosis total. Por eso se estimó también la diferencia de la dosis media de cada episodio (Dosis total/ días de observación). También se registró una diferencia significativa en la dosis media diaria de los casos contra los controles (mediana 19.68 vs. 5.04 mg/día;  $p = 0.000$ )

Se analizó por categorías de diez en diez la dosis media diaria de prednisona. En la tabla 41 se agrupan los resultados y las RM correspondientes. Se reconoce asociación positiva entre la dosis de media de prednisona y el incremento del riesgo de neumonía.

Tiempo de uso de esteroides: No se encontró diferencia significativa en el tiempo de uso de prednisona entre los grupos 641.32 vs. 664 días). La suma se

remontó a los periodos de observación anteriores para los casos que presentaron más de un episodio seguido y para los controles con más de un año de seguimiento. Sin embargo, en más de 75% de los episodios casos y 50% de los controles utilizaron prednisona desde la fecha inicio de la observación por lo que la verdadera dosis acumulada no se pudo estimar confiablemente.

#### *Azatioprina*

El uso de azatioprina tuvo un comportamiento diferenciado entre los grupos. La mitad de los episodios neumónicos se presentaron después del uso de este inmunosupresor mientras que los periodos de control sólo lo tuvieron 45 (35.7%) de ellos. Esta diferencia de proporciones no llegó a ser significativa pero tuvo una fuerte tendencia ( $p = 0.082$ ).

Cuando se comparó la dosis de azatioprina como variable continua, los casos presentaron valores mayores que los controles pero la diferencia no fue significativa ni en la dosis total acumulada (10241.5 vs. 6807.47 mg,  $p = 0.12$ ) ni en la dosis media diaria (27.33 vs. 20 mg/día,  $p = 0.1$ )

#### *Metrotexate y pulsos de metilprednisolona*

El metrotexate fue utilizado sólo en 7 pacientes (2 casos y 5 controles).. La dosis máxima utilizada fue de 15 miligramos a la semana en ambos grupos. Pulsos de metilprednisolona fueron empleados en siete ocasiones en, seis pacientes con neumonía (sólo en dos de ellos dos antes de la neumonía) y en una sola vez en un control. Todos estos pacientes tenían actividad renal (dos con insuficiencia terminal) en la variedad de glomerulonefritis proliferativa difusa. La baja frecuencia de uso de estos dos fármacos impidió establecer si existía relación entre su uso y el riesgo de neumonía.

### *Ciclofosfamida*

Se utilizaron pulsos de dosis altas de ciclofosfamida (CFM) en 16 (18.6%) de los pacientes; 12 (27.9%) fueron casos y 4 (9.3%) controles. Esto fue demostrativo de asociación entre esta modalidad de tratamiento y el riesgo de neumonía que se situó en el límite de la significación estocástica (RM 3.77; IC95% 1.0 - 17.4,  $p = 0.052$ ). No hubo diferencia significativa en la dosis total acumulada de ciclofosfamida antes de la fecha de referencia (791.0 mg vs. 565.48 en controles,  $p = 0.08$ ). Sólo a un paciente se le indicó CFM oral pero no la utilizó por falta de recursos económicos.

### *Otros fármacos*

Se exploró también el uso de otros fármacos como psicotrópicos, analgésicos opioides, antiinflamatorios no esteroides, benzodiacepinas, diuréticos, antihipertensores, etc. En ningún grupo farmacológico se encontraron diferencias de uso, dosis, tiempo o indicaciones terapéuticas entre casos y controles.

Solamente los fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica (ranitidina y omeprazol) que se analizaron en un mismo grupo revelaron una relación positiva con el riesgo de neumonía. Para este análisis se recurrió a la comparación de los 1094 periodos de registro de consultas ya que las dosis y tiempos de uso no fueron consignados (RM 6.32; IC95% 4.07 - 9.81,  $p = 0.000$ ). Sin embargo, se ajustó el uso de estos antiácidos según la presencia o ausencia concomitante de prednisona y se borró este aparente impacto. En los periodos de registro sin prednisona sólo se utilizó prednisona en 5 (uno de casos y 4 de controles). En la comparación de uso de prednisona ajustada por uso de antiácidos se corroboró un aparente sinergismo cuando se la RM se elevó de 6.14 (IC95% 4.01 - 9.53,  $p = 0.000$ ) en el conjunto de periodos hasta 23.81 (IC95% 2.54 - 223.14,  $p = 0.003$ ) en la porción de periodos con antiácidos.

### *Comorbilidad*

Por la importante participación que podrían tener como factores confusores se exploró la participación de enfermedades asociadas independientes o resultantes de LEG, con especial atención a las que involucran el aparato respiratorio. No se identificó ningún patrón diferencial entre los grupos.

### **VIII. Discusión y Conclusiones**

En el presente trabajo 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). Adicionalmente se exploran, mediante comparación de un grupo de episodios neumónicos con pacientes lúpicos sin neumonía, algunas características de la frecuencia de actividad y modalidades de tratamiento como posibles factores de riesgo para las infecciones del tracto respiratorio inferior.

Como se ha señalado, las complejas perturbaciones inmunológicas de los pacientes con LEG representan una condición particular que les condiciona mayor susceptibilidad a las infecciones respecto a la población general. Asimismo, el daño crónico que provoca el lupus favorece la inoculación de gérmenes por disfunción de los mecanismos de barrera que colaboran de manera inespecífica con el sistema inmune.

Por otra parte el principio en el que se basa la terapéutica actual del LEG y otras enfermedades autoinmunes en la actualidad es el provocar una inmunosupresión no selectiva con el propósito de mantener disminuidos los mecanismos de inmunidad, principalmente de tipo celular, responsables del daño inflamatorio a los diferentes órganos. Esta alternativa, sin embargo, agrega morbilidad a estos pacientes al mermar su capacidad de adaptación ante fenómenos infecciosos de diversa índole.

Por ello, como lo demuestran diversas experiencias clínicas las infecciones, junto con el daño directo por actividad de la enfermedad, figuran entre las primeras causas de complicaciones y mortalidad en los primeros años de esta enfermedad.

Entre las diferentes modalidades de infección las neumonías ocupan, en general, el primer 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. Predomina el sexo femenino, la edad de presentación de la enfermedad es alrededor de los 25 años y la mayoría de los pacientes se mantienen con predominio de remisión después de los cinco años de evolución de la enfermedad.

Por razones no bien estudiadas, probablemente relacionadas con el mecanismo 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 y llega hasta una relación de 20: 1.

En nuestro Instituto los pacientes de la clínica de lupus se atienden en forma regular desde su reclutamiento. El modelo de atención es homogéneo y tanto la periodicidad de las consultas como la valoración clínica y paraclínica que en ellas se realiza sigue un patrón similar.

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 las características clínicas pueden expresarse en diferentes momentos del curso del padecimiento y no necesariamente desde el inicio. Esto se revela por la diferencia de fechas entre el diagnóstico de estos pacientes o el momento en que se consideraron satisfechos los criterios.

La neumonía fue una entidad clínica frecuente en los pacientes con LEG de nuestro Instituto durante la última década del siglo veinte como lo muestra su una incidencia acumulada de 1990 a 1998 con 8.61 casos por 1000 pacientes/año.

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 de diagnósticos.

En el conjunto de pacientes lúpicos hospitalizados en este periodo, la neumonía figuró como diagnóstico al egreso en 5.68% de ellos. 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.

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. Sin embargo, este estudio basado en registros clínicos, carece de homogeneidad en el análisis de estas características y no es posible descartar diferencias.

La recurrencia de neumonía fue un fenómeno raro entre estos pacientes. Sólo en un caso se presentó antes de dos meses del primer evento y, de hecho, este episodio fue descartado por considerarse persistencia del precedente más que una verdadera recurrencia. Menos del cinco por ciento de los pacientes presentaron más de dos episodios dentro del periodo de un año.

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 poca efectividad de los procedimientos de análisis paraclínico o a un uso limitado de las herramientas de detección de los gérmenes.

En los pacientes en que se detectó el agente se identificó 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, ante 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 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. 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 proporción de éxitos terapéuticos permite suponer que estos esquemas son efectivos y que en los pacientes lúpicos, a pesar de su condición de inmunosupresión, no se requiere de modificaciones terapéuticas especiales. Sin embargo, este estudio no hace una comparación concurrente de esquemas de tratamiento en pacientes lúpicos y no lúpicos por lo que esta aseveración debe tomarse con reserva.

La evolución clínica en cerca de la cuarta parte de ellos de estos pacientes se vio comprometida por complicaciones. 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 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, el reconocimiento de éste permitió establecer la causalidad de la neumonía. Casi 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. 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.

#### *Casos y controles*

Las diferentes definiciones de casos y controles que se usaron en este estudio representan ventajas y desventajas importantes de destacar.

La comparación de paciente contra paciente en la que se usó una razón de 1: 1 es útil para las características generales y fijas de los sujetos como año de presentación y forma clínica del LEG a su inicio. Otras características se asumieron arbitrariamente como fijas (escolaridad, nivel social, lugar de residencia) aunque en sentido estricto pueden cambiar y la información no ser exacta si transcurren varios meses entre su recolección en el estudio de trabajo social y el momento del episodio. Más aún, el estudio social se actualiza

cuando los pacientes son hospitalizados pero no en forma programada en la consulta externa. Esto puede representar una fuente de sesgo ya que posiblemente los casos, por tener más hospitalizaciones que los controles y menor duración de los intervalos entre consultas, tienen mayor probabilidad de un estudio social actualizado que represente correctamente su condición social y educativa.

La desventaja principal de analizar a los pacientes uno a uno con sus controles es la presencia de más de un episodio neumónico. Además, por las características cambiantes del LEG, las variables de actividad y tratamiento pueden ser considerablemente distintas en diferentes momentos de la enfermedad para el mismo paciente. Aunque en general se ha descrito que los pacientes suelen tener un decremento de la actividad clínica a lo largo de la evolución del lupus, esto no ocurre en un patrón constante y pueden presentar frecuencias o niveles de actividad altos en cualquier momento. Por tanto, la representación de un paciente en todos sus periodos infecciosos permite ampliar la probabilidad de encontrarlo en sus distintos momentos de actividad en intensidad terapéutica. Por su parte los controles también se observaron a lo largo de toda su evolución en el Instituto y pudieron documentarse sus diferentes momentos clínicos. Adicionalmente se tuvo un número mayor de unidades en estudio lo que facilitó satisfacer los requisitos matemáticos de las pruebas de inferencia probabilística.

En contrapartida, esta forma de comparación tiene la desventaja de propiciar un error de información al disminuir la variabilidad de las características de comparación de los periodos toda vez que los aspectos biológicos, sociales, clínicos, etc. de cada paciente pueden permanecer en sus múltiples episodios infecciosos o de referencia.

Además, esta definición de casos y controles puede ser fuente de sesgos: ya los controles contribuyeron con un periodo de observación mayor y fueron divididos en un número superior de periodos de observación (fechas de referencia) que los controles. Esto produce una disminución diferencial de la varianza de grupo cuando un conjunto de periodos proviene de un mismo paciente. Este inconveniente intentó ser salvado con la demostración de un tiempo de observación semejante en ambos grupos si se toma en cuenta sólo al periodo preinfeccioso que es el que se estudió en las comparaciones.

En cuando al número y duración de los intervalos entre visitas (intervalos de registro) hubo entre los grupos una diferencia significativa cercana a un mes. La principal consecuencia de ello podría ser una disparidad en el rigor de diagnóstico y, por lo tanto, en la probabilidad de identificar cambios tanto en el curso clínico del LEG como la aparición de enfermedades concurrentes, desviaciones de la terapéutica o episodios neumónicos. Aunque esta diferencia resultó estadísticamente significativa, consideramos que su duración es clínicamente intrascendente si se toma en cuenta que cambios en la actividad del LEG pueden persistir por más de dos semanas. Tampoco consideramos que esta diferencia de intensidad en la vigilancia clínica pudiera modificar la oportunidad diagnóstica de un episodio neumónico en los supuestos de que los pacientes con infecciones respiratorias de la gravedad considerada en nuestra definición de neumonía no las pasarían inadvertidas. Cabe, sin embargo, la posibilidad de un sesgo de selección si en el grupo de intervalos de registro más largos existen pacientes cuya neumonía no se registra porque fallecen antes de recibir atención médica en el INCMNSZ.

Los periodos considerados como latencia de expresión clínica y latencia diagnóstica reflejan indirectamente tanto la variabilidad de la enfermedad como la oportunidad diagnóstica de los servicios de salud o de nuestro

Instituto y la prontitud de los pacientes para demandar atención médica. Para los propósitos de este estudio la principal intención de su estimación fue explorar la incertidumbre que implica el establecer el tiempo de evolución de la enfermedad en entidades polifacéticas como el lupus.

Esta diferencia en la latencia diagnóstica en el INCMNSZ podría significar un sesgo de información si su menor duración en los casos se relaciona con modalidades de lupus clínicamente mejor definido, mayor intensidad de los síntomas o mayor daño acumulado con una vigilancia médica más estrecha. Por tanto, para este estudio de casos y controles podría traducirse también en mayor probabilidad para el diagnóstico de neumonía en los casos que en los controles.

#### *Comparaciones*

A diferencia de lo postulado en nuestra hipótesis, ni la edad ni el sexo de los pacientes significaron 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.

En forma congruente con lo informado en otras fuentes<sup>40</sup>, existe relación de la condición sociocultural y económica con el desenlace de los pacientes con LEG. Nosotros encontramos también un vínculo de estas variables y un riesgo más de tres veces mayor de neumonía en los pacientes de condición socioeconómica menor y superior a seis y diez veces cuando se comparó a los pacientes de escolaridad media y superior, respectivamente, con los que tenían educación formal básica. Los mecanismos de esta asociación podrían relacionarse con aspectos independientes del LEG: estado nutricional, hacinamiento, higiene, acceso a los servicios médicos, etc. como con la calidad de control del lupus: apego terapéutico, capacidad adquisitiva para los fármacos, comprensión de la enfermedad, información sobre signos de alerta,

etc. La exploración de estos aspectos en este estudio es limitada y no tiene la capacidad para explicar tales mecanismos.

Las características socioculturales exploradas (clasificación de trabajo social y escolaridad) adolecen de inexactitud. Aunque esto no se ha estudiado sistemáticamente en nuestro medio, el interés de los pacientes por reducir los montos de gasto por los servicios médicos del Instituto y su conocimiento de que tales montos están determinados por la clasificación de trabajo social pueden condicionar desviaciones de información sobre su estatus socioeconómico. Además, la calidad de esta clasificación no ha sido validada con fines de investigación socio médica y sus propósitos son esencialmente técnicos.

#### *Actividad del LEG*

En este estudio utilizamos diferentes modalidades para explorar la actividad de la enfermedad. Nuestro postulado hipotético se orientó hacia una asociación positiva de la actividad con el riesgo de infecciones. También se intentó conocer si una mayor duración de la actividad predecía mayor riesgo o, en oposición, si una remisión más duradera representaba protección.

El instrumento para cuantificar la actividad clínica del LEG ya ha sido validado en nuestro medio<sup>42</sup> y tiene una buena sensibilidad al cambio, alta reproducibilidad y su estimación en los pacientes es factible con los datos proporcionados en las notas médicas y el laboratorio. Además, se ha validado previamente, también en nuestro Instituto, la pertinencia de estudios retrospectivos que califican actividad del LEG y se ha identificado alta concordancia aunque subestimación media de dos puntos en la calificación de esta escala.

Para juzgar en forma absoluta si los pacientes tenían actividad al inicio de cada periodo de registro cotejamos dos modalidades: la opinión expresa del

médico tratante y la que nosotros reconstruimos con base en la descripción clínica y los resultados de laboratorio. En la primera manera hubo menor número de registros ya que en el Instituto no hay indicaciones uniformes para redactar la nota médica y no en todos los casos se emite un dictamen sobre la condición general del paciente. Con el segundo formato se tuvo casi el doble de calificaciones pero la limitación principal es que en el juicio sobre nivel de actividad se omiten precisiones sobre el significado de alteraciones clínicas y de laboratorio previstas en el instrumento de calificación (p. ej. atribuir la linfopenia o leucopenia a fármacos; considerar la fatiga como parte de actividad o no, etc.). Hubo correlación casi absoluta entre ambas calificaciones para los periodos en que hubo coincidencias aunque estos fueron sólo un poco más de la tercera parte de los mismos. Se optó por una modalidad agregada de ambas apreciaciones.

En todas las modalidades se usaron estimadores y pruebas de inferencia no paramétricas ya que la expresión de la actividad tuvo distribución sesgada y coeficientes de variación elevados.

Con respecto a la unidad de observación, la actividad se exploró en las tres modalidades: el conjunto de los periodos de registro de consultas (549 en los casos y 545 en los controles); los periodos de observación ( $n = 50$  neumonías en los casos y 126 fechas de referencia en los controles) y cada paciente ( $n = 43$  casos y 43 controles).

Para la primera estrategia se comparó el valor de mediana de Mex - SLEDAI de cada conjunto de calificaciones puntuales y también en términos absolutos como presencia o ausencia de actividad. La asociación fue concordante con nuestra hipótesis.

Limitaciones de este abordaje son que, como ocurrió, aunque la diferencia de los grupos fue significativa desde el punto de vista probabilístico, el valor de

esta diferencia no tiene, necesariamente una expresión clínica. Cambios menores de nivel de actividad no necesariamente modifican el pronóstico general de los pacientes. Además, al tomarse el conjunto de periodos de registro, fue imposible identificar posibles implicaciones de la secuencia temporal entre actividad e infección.

Según el segundo concepto de la unidad de análisis se pudo confrontar el nivel promedio y máximo de actividad precedente a cada episodio. También se utilizó una definición convencional de brote<sup>43</sup> mediante el cambio en la calificación de Mex - SLEDAI y se comparó el número de brotes que anticiparon al suceso en estudio. Con ello se pudo reconocer una tendencia progresiva y positiva en la asociación del número de brotes (como expresión de la actividad) con el riesgo de neumonía. Un factor de información que puede alterar estas apreciaciones es la ausencia de un punto de referencia para el inicio del seguimiento; según la fecha en que, arbitrariamente, se dispone el corte del periodo de observación que se antepone al evento puede no tomarse en cuenta un brote. Visto de otra manera: si se amplía el tiempo de observación aumenta la probabilidad de reconocer un brote previo ya que, por definición, todo paciente tuvo al menos un brote al momento del diagnóstico. En principio, consideramos que este defecto de la información no tiene una distribución diferencial en casos y controles por lo que no representa una fuente de sesgo sino de error.

En este mismo análisis de episodios se estudió la relación de duración de actividad (cuando era persistente desde el brote hasta el evento), el tiempo en remisión y el tiempo desde el último brote sin importar persistencia.

Aunque remisión y actividad tienen una connotación fisiopatológica complementaria, el análisis de estos fenómenos no implicó a los mismos periodos de observación ya que los periodos de duración cero en una variable

no entraron al análisis de la otra y viceversa. La importancia de evaluar ambas condiciones es que el valor nulo de una implica un valor mayor a cero en la otra pero no nos informa de su cuantía. Un paciente que no haya tenido remisión puede tener actividad continua corta o prolongada. Al revés, un paciente que no tenía actividad persistente antes del episodio puede discurrir por una remisión breve o extendida.

Como se mostró en el análisis estratificado, la condición de remisión o actividad al momento del evento modifica otras expresiones de la expresión clínica del LEG. Los pacientes que llegan al mismo acmé se vieron menos perturbados (en el riesgo base de neumonía) si se encontraban en actividad. Visto de otra manera, esto podría traducir el impacto de patrones temporales de enfermedad. Es posible, entonces, que la presencia de elevaciones múltiples bruscas en la actividad lúpica un factor de mayor riesgo tenga un mayor impacto que una actividad prolongada independientemente del nivel máximo alcanzado en ellas. Esto es congruente con el análisis del número de brotes que se hizo enseguida y reveló que el impacto de presentar más de cuatro brotes se traducía en un incremento del riesgo de más de 10 veces y de más de 24 veces al comparar con los que tuvieron menos de cuatro brotes por 1000 días de observación.

El número de brotes al igual que el nivel máximo de actividad resultaron significativamente diferentes en los grupos y, de acuerdo con la tendencia su progresiva demostraron una asociación positiva con el riesgo de neumonía. Sin embargo, cuando se estratificó una variable en función de la otra, se apreció una anulación del efecto. Si los pacientes presentaban más de cuatro brotes su riesgo aumentaba respecto a los que presentaron pocos brotes sin importar el nivel máximo alcanzado en la calificación.

Uno de los inconvenientes que reconocemos en nuestro análisis del tiempo en remisión y duración de la actividad continua es que, por la forma retrospectiva de calificar la actividad se podría incurrir en un sub o sobre registro de los momentos de actividad y por ello resultar inadecuadas las asociaciones. Si ocurriera sub registro la consecuencia sería aparentar como más prolongados los periodos de remisión y más corta la actividad persistente con lo que nuestras conclusiones minimizan el fenómeno. Lo opuesto ocurriría en caso de sobre registro de los momentos de actividad. Por ello hicimos el mismo tipo de análisis utilizando un umbral más alto para considerar la actividad. Se tomó como punto referencia de inicio de actividad los periodos de registro de consulta en que incrementara el Mex - SLEDAI por arriba de tres puntos respecto a la calificación inmediatamente precedente. La asociación encontrada tuvo la misma orientación aunque, como se esperaba, menor magnitud.

Mediante el último formato de contraste, considerando a los pacientes como los sujetos en estudio, se hizo el análisis del tipo de actividad. Se caracterizó a los pacientes de acuerdo con los órganos o sistemas en los que tuvieron compromiso atribuible al LEG.

Encontramos impacto positivo de la actividad en casi todos los dominios de la enfermedad excepto la vasculitis cutánea y en serie blanca. Los trastornos de la serie roja, la serositis y los síntomas se asociaron con el mayor incremento del riesgo. En oposición con lo descrito previamente <sup>33, 34</sup> la actividad renal modificó menos el riesgo. No fue posible medir el impacto de la expresión neurológica y la miositis por la poca cantidad de pacientes afectos.

Es probable que esta táctica sufra el inconveniente de no ser sensible a las diferencias en la frecuencia con que se afectaron los sistemas en cada paciente y podría no tener el mismo significado, ni como mecanismo de enfermedad ni

sobre el daño acumulado, la afección única y aislada de un órgano que su repetida lesión. Por otra parte, en oposición a lo señalado para los otros tipos de análisis el uso de esta definición de caso impide juzgar la temporalidad. Además, probablemente la sobreposición de varias modalidades de enfermedad a un mismo tiempo en un mismo paciente requiere del estudio de un mayor número de pacientes para poder hacer suficientes estratos.

### *Tratamiento*

Cuando se consideró en conjunto a todas las modalidades del tratamiento inmunosupresor no se identificó asociación con los grupos de estudio. Esto se relaciona probablemente, no sólo con la cualidad farmacológica particular de cada medicamento sino con su uso en diferentes etapas y modalidades clínicas de la enfermedad.

En el caso de los antimaláricos, en el análisis bivariado aparentaba tener una importante asociación protectora los que no tiene un fundamento biológico conocido. Una vez que se ajustó para el uso de prednisona se borró este efecto. Esto podría revelar que los pacientes que utilizan cloroquina se encuentran en etapas menos agresivas de la enfermedad y, por lo tanto, requieren menores dosis o incluso ninguna de prednisona. Para ambos grupos, en los episodios precedidos por el uso de prednisona se utilizó cloroquina en 81 (73.0%) mientras que en 56 (86.2%) de ellos no se usó el antimalárico lo que revela la relación inversa del uso de estos fármacos y, en consecuencia podría ser que el uso de antimaláricos sólo sea un indicador de la ausencia de prednisona e indirectamente, de condiciones de baja o intermedia actividad.

Para probar esto se hizo una comparación adicional del uso de cloroquina entre los pacientes con intermedia actividad (máximo Mex - SLEDAI entre 5 y 10 puntos) con los de baja actividad (máximo Mex - SLEDAI hasta 5 puntos)

y se reconoció una menor probabilidad de uso de ese fármaco (RM 0.46; IC95% 0.23 - 0.91,  $p = 0.036$ ).

En cambio esta relación se conservó para los pacientes con calificaciones de actividad más altas (máximo Mex - SLEDAI por arriba de 10 puntos) en los que no hubo diferencia en el uso de antimaláricos con respecto a los de menor actividad. Es probable entonces que este grupo de máxima actividad se acuda al uso combinado de prednisona con antimaláricos.

El tipo de actividad implica, desde luego, la decisión de empleo de estos y los otros fármacos pero, por las razones señaladas anteriormente, tampoco nos fue posible analizar estos usos diferenciales.

Con respecto a la prednisona, como se mencionó, fue el inmunodepresor más frecuentemente utilizado. Su reemplazo por otros inmunosupresores con menos efectos secundarios se ha relacionado, entre otros aspectos, con la disponibilidad y costos de adquisición de éstos. No es intención ni está en la capacidad de este estudio analizar estos motivadores.

Habida cuenta de la gran diversidad de circunstancias que condicionan el modo de uso de prednisona en un paciente con LEG, no fue posible identificar en esta pequeña muestra de pacientes algún patrón vinculado con el riesgo de neumonía.

Dado que casi la totalidad de los episodios de ambos pacientes fueron antecedidos por el uso de prednisona no fue de utilidad la connotación de la exposición en términos absolutos; no se encontraron diferencias en ello. Se analizó entonces la dosis acumulada en el periodo de observación situado antes del punto de referencia: los casos demostraron tener mayor uso de corticoides que los controles.

El recuento de la dosis acumulada no permite una diferenciación práctica de los grupos de riesgo ya que el momento de inicio del recuento es muy difícil de establecer en la práctica clínica y por el contrario es poco práctico mantener un recuento continuo con fidelidad. Por esta razón y la señalada más arriba respecto de las diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes ajustamos la dosis acumulada al tiempo de observación en el cálculo de la dosis media. Esto ofrece la ventaja adicional de dar un valor numérico más familiar cuando se expresa en miligramos por día.

En congruencia con lo señalado en otras series <sup>33</sup> encontramos una fuerte asociación positiva de la dosis media de esteroides con el riesgo de neumonía. Al trabajar con la dosis en incrementos categóricos detectamos dos puntos de referencia: por debajo de 10 mg/d no hay modificación del riesgo basal y por arriba de 40 mg/d el incremento del riesgo se duplica desde 32 veces a 74 veces el de los que usaban dosis menores a 10 mg/d.

Ambas formas de contabilizar este fármaco son incapaces de discernir la periodicidad de la posología o la tasa de modificación de la dosis en el tiempo.

El tiempo de uso de los esteroides no propició cambios del riesgo. En ambos grupos se mantuvo la terapéutica por casi dos años. Sin embargo, este dato es incierto ya que la mayoría de los pacientes habían iniciado el fármaco antes de su ingreso al Instituto y fue inestimable la verdadera fecha de inicio.

Como se conoce por otras evidencias previas el impacto de los esteroides sobre el riesgo de infección tiene una relación concordante con sus efectos sobre la migración y quimiotaxis de células mononucleares. Además, sus efectos secundarios sobre el metabolismo de carbohidratos y sobre la resistencia de las barreras naturales podrían ser otros contribuyentes. Se

requieren otros estudios de naturaleza diferente para pormenorizar en estas explicaciones.

En el uso de azatioprina, en consonancia a lo revelado en informes precedentes se expresó diferencia entre uno y otro grupo lo que también manifiesta una asociación positiva con el riesgo de infección respiratoria baja. En nuestro estudio esta diferencia no alcanzó un nivel de discernimiento probabilístico que podría ser por una muestra insuficiente.

Otros inmunosupresores como ciclofosfamida, metotrexate y pulsos de metilprednisolona tampoco pudieron ser evaluados dada su baja frecuencia de prescripción en este grupo.

Finalmente se hicieron exploraciones de otros fármacos e intervenciones que han sido señalados como propiciatorios del riesgo de infección respiratoria (benzodiazepinas, antiácidos, antipsicóticos, etc.) por comprometer las barreras funcionales a nivel del tracto respiratorio superior. Sólo los bloqueadores de receptor histaminérgico  $H_2$  y los inhibidores de la bomba gástrica de protones aparentaron tener relación estimulante del riesgo que, sin embargo, cuando se ajustaron por el uso de prednisona fue descartada. Ciertamente el ajuste inverso, de prednisona para antiácidos, aparenta un fenómeno de sinergismo. Esta situación, aunque compatible con los efectos farmacológicos esperados, podría ser un falso efecto en nuestro estudio atribuible a la poca diversidad de los grupos ya que ambos fármacos tuvieron una elevada utilización. Además, consideramos que la información retrospectiva sobre las dosis, tiempos y modos de uso de estos fármacos así como el apego terapéutico son poco confiables para una correcta discriminación de este fenómeno o sus posibles interacciones con la actividad de la enfermedad.

## IX. Conclusiones

En conclusión, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado son una población social y culturalmente heterogénea. Su distribución por edad y sexo es semejantes a la de otras series grandes de pacientes con esta enfermedad.

La atención médica en la clínica de lupus del Departamento de Inmunología y Reumatología de nuestro Instituto se realiza de acuerdo con patrones de calidad universales y la constancia de atención de los pacientes es, en general, homogénea.

La oportunidad de diagnóstico de los pacientes lúpicos antes de su ingreso al Instituto es muy variable. La gran mayoría de los pacientes ya han sido diagnosticados previamente.

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 asiduo al egreso de los pacientes que se hospitalizan. El comportamiento clínico de los eventos neumónicos en esta clase de pacientes no tiene un patrón definido al ingreso que permita predecir su curso clínico ulterior.

En los pacientes con LEG no existe una conducta diagnóstica particularmente inquisitiva para la detección del agente etiológico. La prescripción antimicrobiana se orienta de manera semejante en este grupo de pacientes con LEG que en enfermos no inmunosuprimidos con o sin 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 y baja tasa de recaídas, es posible suponer que la terapéutica empleada es efectiva.

Las complicaciones de la neumonía son frecuentes en este grupo y condicionan aumento en la duración del internamiento. Existe una baja mortalidad atribuible en forma directa a la neumonía y es semejante a la de pacientes inmunocompetentes de edad semejante.

Ni la edad ni el tiempo de evolución del LEG representan factores de riesgo independientes asociados con el desarrollo de neumonías.

Las condiciones sociales y educativas de los pacientes son factores protectores que atenúan el riesgo de infección respiratoria baja.

La actividad del LEG es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neumonía. Sus diferentes formas de cuantificarla o interpretarla proporcionan distinta clase de información respecto a su contribución en este trance.

La duración de la actividad representa una contribución independiente para la ocurrencia de infección del parénquima pulmonar. Por el contrario, una mayor duración de la remisión del LEG disminuye este riesgo.

La actividad del LEG implica manifestaciones diversas que afectan a casi todos los órganos de la economía. La presentación particular de determinadas formas clínicas podría representar un incremento diferenciado del riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior. En este estudio no se pudo discernir este aspecto.

El tratamiento con prednisona contribuye con la propensión de los pacientes lúpicos a la neumonía. En particular dosis mayores de 10 mg /d, independientemente de la duración de su uso cuando éste es al menos de dos años, triplican el riesgo. Si las dosis medias diarias son mayores de 40 mg el riesgo puede aumentar hasta casi 100 veces.

No fue posible establecer asociación entre el uso de otros inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida o metrotexate y la predisposición a padecer la infección de las vías aéreas bajas.

---

### 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 from 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, Polyclonal 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.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

- 
- <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 I: Tablas

Tabla 1. Distribución por sexo y edad

	Edad al dx LEG <sup>a</sup>						
	n	media	d. s.	md	min	max	%
femenino	1197	28.54	11.94	26.00	7	83	93.7
masculino	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 de edad

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**

Periodo	n	%
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. 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 5. Pacientes con neumonía: Edad al diagnóstico de LEG por sexo**

	n	media	d.s.	md.	min	máx	%
femenino	65	27.77	11.55	25.00	13	58	92.9
masculino	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 6. Episodios neumónicos por año de presentación y sexo.**

año	femenino			masculino			Total		
	n	%	cambio	n	%	cambio	n	%	cambio
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%
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>91.9</b>		<b>7</b>	<b>8.1</b>		<b>86</b>	<b>100.0</b>	

**Tabla 7. Episodios neumónicos: distribución de edad (de 1990 a 1998).**

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: edad y evolución**

		n	media	d.s.	md.	min	máx	%
latencia diagnóstica (días)	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>
resolución (días)	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 9. 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 10. 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 11. Episodios de neumonía: edad al diagnóstico 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>	79	34.72	12.16	33.00	16	68	91.9
<b>masculino</b>	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 12. Episodios neumónicos: patrón clínico inicial y origen**

	<b>presentación inicial n (%)</b>		
	<b>típico</b>	<b>atípico</b>	<b>Total</b>
<b>comunidad</b>	27 (84.4)	4 (66.7)	31 (81.6)
<b>nosocomial</b>	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 13. Episodios neumónicos: curso clínico**

	<b>topografía n (%)</b>			
	<b>derecha</b>	<b>izquierda</b>	<b>bilateral</b>	<b>Total</b>
<b>basal</b>	15 (68.2)	7 (77.8)		22 (59.5)
<b>parahiliar</b>	5 (22.7)	1 (11.1)		6 (16.2)
<b>apical</b>	2 (9.1)			2 (5.4)
<b>multifocal</b>		1 (11.1)	2 (33.3)	3 (8.1)
<b>intersticial</b>			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 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. 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 16. Episodios neumónicos: etiología**

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

**Tabla 17. 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 18. Fármacos empleados en el esquema terapéutico inicial**

<b>antibiótico</b>	<b>inicial 1</b>	<b>inicial 2</b>	<b>inicial 3</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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 19. Combinaciones de antibiótico y origen de la neumonía**

		origen de la neumonía			
		comunidad	nosocomial	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>antibiótico</b>	1	ceftriaxona	24 (75.0)	2 (28.6)	26 (66.7)
		ceftazidime	2 (6.3)	5 (71.4)	7 (17.9)
		claritromicina	1 (3.1)		1 (2.6)
		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)
<b>antibiótico</b>	2	eritromicina	7 (21.9)	1 (14.3)	8 (20.5)
		ninguno	4 (12.5)	1 (14.3)	5 (12.8)
		roxitromicina	2 (6.3)		2 (5.1)
		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 20. Episodios neumónicos: desenlaces**

	n	%
Resolución	47	95.9
Muerte	2	4.1

**Tabla 21. Episodios neumónicos: eventos adversos**

	n	%
<b>Complicaciones</b>	12	24.5
<b>Bacteremia</b>	7	14.3
<b>Secuelas</b>	2	4.1

**Tabla 22. 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 23.: Tiempo de resolución de la neumonia (en días).**

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

a.  $p = 0.036$  por Wilcoxon.

**Tabla 24. 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>

**Tabla 25. Episodios por paciente**

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

**Tabla 26. Casos y controles: número de episodios por paciente**

<b>episodios</b>	<b>casos</b>	<b>controles</b>	<b>Total</b>
1.00	34 (79.1)	4 (9.3)	36 (41.9)
2.00	6 (14.0)	23 (53.5)	31 (36.0)
3.00	2 (4.7)	7 (16.3)	9 (10.5)
4.00	1 (2.3)	3 (7.0)	4 (4.7)
6.00		3 (7.0)	3 (3.5)
7.00		1 (2.3)	1 (1.2)
9.00		2 (4.7)	2 (2.3)
<b>Total</b>	<b>43 (100.0)</b>	<b>43 (100.0)</b>	<b>86 (100.0)</b>

**Tabla 27. Características generales casos y controles**

<b>Variable</b>	<b>casos</b>	<b>controles</b>	<b>total</b>
	<i>n(%)</i>		
<b>Sexo: femenino</b>	<b>42 (97.7)</b>	<b>41 (95.3)</b>	<b>83 (96.5)</b>
<b>Escolaridad</b>	<b>n = 40</b>	<b>n = 41</b>	<b>81</b>
alfabeta	2 (5.0)	-	2 (2.5)
primaria	2 (5.0)	-	2 (2.5)
técnica con primaria	8 (20.0)	2 (4.9)	10 (12.3)
secundaria	3 (7.5)	3 (7.3)	6 (7.4)
técnica con secundaria	6 (15.0)	9 (22.0)	15 (18.5)
preparatoria	4 (10.0)	9 (22.0)	13 (16.0)
técnica con preparatoria	9 (22.5)	6 (14.6)	15 (18.5)
profesional con preparatoria	5 (12.5)	7 (17.1)	12 (14.8)
posgrado	1 (2.5)	4 (9.8)	5 (6.2)
se ignora	-	1 (2.4)	1 (1.2)
<b>Clasificación de TS</b>	<b>n = 43</b>	<b>n = 43</b>	<b>86</b>
1.00	3 (7.0)	7 (16.3)	10 (11.6)
2.00	14 (32.6)	22 (51.2)	36 (41.9)
3.00	21 (48.8)	11 (25.6)	32 (37.2)
4.00	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (3.5)
5.00		1 (2.3)	1 (1.2)
6.00	3 (7.0)	1 (2.3)	4 (4.7)
<b>Lugar de residencia</b>			
D. F. y zona conurbana	32 (74.4)	33 (76.7)	65 (75.6)
Estados	11 (25.6)	10 (23.3)	21 (24.4)

**Tabla 28. Diagnóstico del LEG, fechas y edad**

Variable	Casos n = 43	Controles n = 43	Total n = 86	
<b>Edad al dx de LEG <math>\bar{x}</math> (ds)</b>				
síntomas	26.63 ( 10.05)	28.26 (11.08)	27.44 (10.55)	N.S.
criterios	27.47 (10.16)	29.47 (11.17)	28.47 (10.66)	N.S.
INCMNSZ	28.79 (10.84)	30.88 (10.89)	29.84 (10.85)	N.S.
<b>Edad a la neumonía* <math>\bar{x}</math> (ds)</b>	32.29 (9.93)	33.97 (11.17)	33.44 (10.80)	N.S.
<b>Año de diagnóstico LEG n (%)</b>				N.S.
hasta 1975	3 (7.0)	-	3 (3.5)	
de 1976 a 1980	4 (9.3)	1 (2.3)	5 (5.8)	
de 1981 a 1985	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (3.5)	
de 1986 a 1990	11 (25.6)	4 (9.3)	15 (17.4)	
de 1991 a 1995	16 (37.2)	10 (23.3)	26 (30.2)	
de 1996 a 1999	7 (16.3)	27 (62.8)	34 (39.5)	
<b>Latencia de dx de LEG</b>				
md (min – máx)				
presentación clínica	153 (0 – 3926)	120 (0 – 4121)	149 (0 – 4121)	p = 0.68
dx INCMNSZ	13 (0 – 6236)	264 (0 – 4021)	125.5 (0 – 6236)	p = 0.003

\* O al periodo de referencia en los controles

**Tabla 29. Clasificación de trabajo social**

T. S. *	pacientes n(%)			RM (IC 95%)	p
	casos	controles	Total		
baja	29 (67.4)	17 (39.5)	46 (53.5)	0.316 (0.13 – 0.764)	0.018
alta	14 (32.6)	26 (60.5)	40 (46.5)		
<b>Total</b>	<b>43 (100.0)</b>	<b>43 (100.0)</b>	<b>86 (100.0)</b>		

\* ver texto

**Tabla 30. Escolaridad**

	grupo n (%)			RM (IC 95%)	p
	casos	controles	Total		
básica	12 (30.0)	2 (5.0)	14 (17.5)	1.00	
media	22 (55.0)	27 (67.5)	49 (61.3)	0.136 (0.027 – 0.672)	0.007
superior	6 (15.0)	11 (27.5)	17 (21.3)	0.091 (0.015 – 0.548)	0.006
<b>total</b>	<b>40 (100.0)</b>	<b>40 (100.0)</b>	<b>80 (100.0)</b>		

**Tabla 31. Periodos de registro: Actividad**

actividad	grupo n(%)			RM (IC 95%)	p
	casos	controles	Total		
No	183 (33.3)	284 (52.1)	467 (42.7)	2.18 (1.7 – 2.78)	0.000
Si	366 (66.7)	261 (47.9)	627 (57.3)		
<b>Total</b>	<b>549 (100.0)</b>	<b>545 (100.0)</b>	<b>1094 (100.0)</b>		

**Tabla 32. Periodos de registro: Nivel de actividad**

Mex - SLEDAI	periodos de registro		
	casos n (%)	controles n (%)	Total n (%)
0.00	183 (33.33)	283 (51.93)	466 (42.60)
1.00	85 (15.48)	95 (17.43)	180 (16.45)
2.00	4 (0.73)	9 (1.65)	13 (1.19)
3.00	32 (5.83)	10 (1.83)	42 (3.84)
4.00	24 (4.37)	15 (2.75)	39 (3.56)
5.00	21 (3.83)	10 (1.83)	31 (2.83)
6.00	51 (9.29)	48 (8.81)	99 (9.05)
7.00	71 (12.93)	48 (8.81)	119 (10.88)
8.00	10 (1.82)	5(0.92)	15 (1.37)
9.00	19 (3.46)	7 (1.28)	26 (2.38)
10.00	16 (2.91)	4 (0.73)	20 (1.83)
11.00	6 (1.09)	5 (0.92)	11 (1.01)
12.00	7 (1.28)	5 (0.92)	12 (1.10)
13.00	5 (0.91)		5 (0.46)
14.00	4 (0.73)		4 (0.37)
15.00	2 (0.36)	1 (0.18)	3 (0.27)
16.00	1 (0.18)		1 (0.09)
17.00	4 (0.73)		4 (0.37)
18.00	2 (0.36)		2 (0.18)
19.00	1 (0.18)		1 (0.09)
25.00	1 (0.18)		1 (0.09)
<b>Total</b>	<b>549 (100.00)</b>	<b>545 (100.00)</b>	<b>1094 (100.00)</b>

**Tabla 33. Periodos de registro: nivel de actividad en categorías.**

estado	periodos de registro n(%)			RM (IC95%)	p
	casos	controles	Total		
<b>inactivo</b>	183 (33.33)	283 (51.92)	466 (40.77)		
<b>act. leve</b>	217 (39.52)	187 (34.31)	404 (36.93)	1.79 (1.37 – 2.35)	0.000
<b>act. grave</b>	149 (27.14)	75 (13.76)	224 (20.48)	3.07 (2.20 – 4.29)	0.000
<b>Total</b>	549 (100.0)	545 (100.0)	1094 (100.0)		

**Tabla 34. Actividad previa al episodio**

Mex - SLEDAI	episodios	n (%)	media	d.s.	md	min	máx
<b>máximo</b>	<i>casos</i>	176 (100.0)	9.88	4.25	10.00	1.00	18.00
	<i>controles</i>	50 (28.41)	3.75	3.63	3.00	0.00	15.00
	<b>Total</b>	<b>126 (71.59)</b>	<b>5.49</b>	<b>4.71</b>	<b>5.00</b>	<b>0.00</b>	<b>18.00</b>
<b>promedio</b>	<i>casos</i>	176 (100.0)	5.48	3.24	5.16	0.80	18.00
	<i>controles</i>	50 (28.41)	1.73	2.03	0.90	0.00	8.78
	<b>Total</b>	<b>126 (71.59)</b>	<b>2.80</b>	<b>2.96</b>	<b>1.95</b>	<b>0.00</b>	<b>18.00</b>

p = 0.000, Wilcoxon

**Tabla 35. Brotes previos al episodio**

brotes	episodios n (%)		Total
	casos	controles	
0.00	13 (26.0)	79 (62.7)	92 (52.3)
2.00	1(2.0)	13 (10.3)	14 (8.0)
3.00	10 (20.0)	21(16.7)	31(17.6)
4.00	4 (8.0)	2 (1.6)	6 (3.4)
5.00	5 (10.0)	6 (4.8)	11(6.3)
6.00	5 (10.0)	2 (1.6)	7 (4.0)
7.00	2 (4.0)	1 (0.8)	3 (1.7)
8.00	3 (6.0)	1 (0.8)	4 (2.3)
9.00	2 (4.0)	1 (0.8)	3 (1.7)
10.00	1 (2.0)		1 (0.6)
11.00	1 (2.0)		1 (0.6)
12.00	1 (2.0)		1 (0.6)
18.00	1 (2.0)		1 (0.6)
24.00	1 (2.0)		1 (0.6)
<b>Total</b>	<b>50 (100.0)</b>	<b>126 (100.0)</b>	<b>176 (100.0)</b>

**Tabla 36. Incidencia de brotes (en números enteros)**

brotes x 1000 días	episodios n (%)			RM (IC95%)	p
	casos	controles	Total		
ninguno	13	79	92	1.00	
hasta cuatro	14	36	50	2.36 (1.01 – 5.54)	0.048
de cuatro a ocho	15	9	24	10.13 (3.68 – 27.9)	0.000
más de ocho	8	2	10	24.31 (4.64 – 127.43)	0.000
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>126</b>	<b>176</b>		

**Tabla 37. Estado del LEG previo al evento**

	episodios n (%)			RM (IC95%)	p
	casos	controles	Total		
remisión	39 (22.0)	51 (59.5)	90 (48.9)		
actividad continua	11 (78.0)	75 (40.5)	86 (51.1)	5.21 (2.44 – 11.12)	0.000
<b>Total</b>	<b>50 (100.0)</b>	<b>126 (100.0)</b>	<b>176 (100.0)</b>		

**Tabla 38. Episodios: Actividad máxima y estado en el episodio**

	Mex - SLEDAI	grupo			RM (IC95%)	p
		casos n(%)	controles n(%)	Total n(%)		
<b>actividad</b>	hasta 5	5 (12.82)	26 (50.98)	31 (34.44)	1.00	
	hasta 10	18 (46.15)	21 (41.18)	39 (43.33)	4.46 (1.42 - 14.01)	0.010
	más de 10	16 (41.03)	4 (7.84)	20 (22.22)	20.80 (4.86 - 89.1)	0.000
	<b>Total</b>	<b>39 (100)</b>	<b>51 (100.00)</b>	<b>90 (100)</b>		
<b>remisión</b>	hasta 5	2 (18.18)	56 (74.67)	58 (67.44)	1.00	
	hasta 10	4 (36.36)	16 (21.33)	20 (23.26)	7.00 (1.17 - 41.76)	0.035
	más de 10	5 (45.45)	3 (4.00)	8 (9.30)	46.67 ( 6.25 - 348.11)	0.000
	<b>Total</b>	<b>11 (100)</b>	<b>75 (100)</b>	<b>86 (100)</b>		
<b>total</b>	hasta 5	7 (14.00)	82 (65.08)	89 (50.57)	1.00	
	hasta 10	22 (44.00)	37 (29.37)	59 (33.52)	6.96 (2.73 - 17.74)	0.000
	más de 10	21 (42.00)	7 (5.56)	28 (15.91)	35.14 ( 11.1 - 111-22)	0.000
	<b>Total</b>	<b>50 (100)</b>	<b>126 (100)</b>	<b>176 (100)</b>		

**Tabla 39. Tipo de actividad**

sistema	pacientes			RM	p
	casos	controles	Total		
	n(%)	n(%)	n(%)		
<b>BLA</b>	37 (86.0)	33 (76.7)	70 (81.4)	1.87 (0.61 – 5.70)	N. S.
<b>ART</b>	33 (76.7)	23 (53.5)	56 (65.1)	2.88 (1.13 – 7.25)	0.026
<b>CUT</b>	34 (79.1)	20 (46.5)	54 (62.8)	4.34 (1.68 – 11.21)	0.002
<b>REN</b>	31 (72.1)	18 (41.9)	49 (57.0)	3.59 (1.86 – 8.83)	0.005
<b>SIN</b>	30 (69.8)	14 (32.6)	44 (51.2)	4.78 (1.92 – 11.89)	0.001
<b>ROJ</b>	18 (41.9)	3 (7.0)	21 (24.4)	9.60 (2.56 – 35.95)	0.001
<b>VAS</b>	11 (25.6)	6 (14.0)	17 (19.8)	2.12 (0.70 – 6.38)	N. S.
<b>SER</b>	13 (30.2)	2 (4.7)	15 (17.4)	8.88 (1.85 – 42.33)	0.006
<b>NEU</b>	7 (16.3)	-	7 (8.1)	-	-
<b>MIO</b>	3 (7.0)	-	3 (3.5)	-	-

notas: BLA: serie blanca, ART: articular, CUT: mucocutáneo, REN: renal, SIN: síntomas, ROJ: serie roja, VAS: vasculitis, SER: serositis, MIO: miositis.

**Tabla 40. Episodios: Inmunosupresores utilizados**

fármaco	episodios		
	casos	controles	Total
	n(%)	n(%)	n(%)
<b>prednisona</b>	48 (44.86)	89 (38.70)	137 (40.65)
<b>antimaláricos</b>	25 (23.36)	86 (37.39)	111 (32.94)
<b>azatioprina</b>	25 (23.36)	45 (19.57)	70 (20.77)
<b>ciclofosfamida</b>	9 (8.41)	10 (4.35)	19 (5.64)
<b>inmunosupresión</b>	<b>49 (100.00)</b>	<b>119 (100.00)</b>	<b>168 (100.00)</b>

**Tabla 41. Episodios: dosis de prednisona**

dosis	episodios			RM (IC95%)	p
	casos n(%)	controles n(%)	Total n(%)		
no prednisona	2 (4.0)	37 (29.37)	39 (22.16)	1.00	
<b>hasta 10 mg</b>	8 (16.0)	49 (38.89)	57 (32.39)	3.02 (0.60 - 15.07)	N. S.
<b>hasta 20 mg</b>	16 (32.0)	22 (17.46)	38 (21.59)	13.45 (2.82 - 64.14)	0.001
<b>hasta 30 mg</b>	9 (18.0)	12 (9.52)	21 (11.93)	13.87 (2.63 - 73.32)	0.001
<b>hasta 40 mg</b>	7 (14.0)	4 (3.17)	11 (6.25)	32.37 (4.94 - 212.13)	0.000
<b>más de 40 mg</b>	8 (16.0)	2 (1.59)	10 (5.68)	74.0 (9.03 - 606.52)	0.000
<b>Total</b>	<b>50 (100)</b>	<b>126 (100)</b>	<b>176 (100)</b>		

Apéndice 2: Gráficos

Gráfico 1. Cohorte: Edad al diagnóstico de LEG

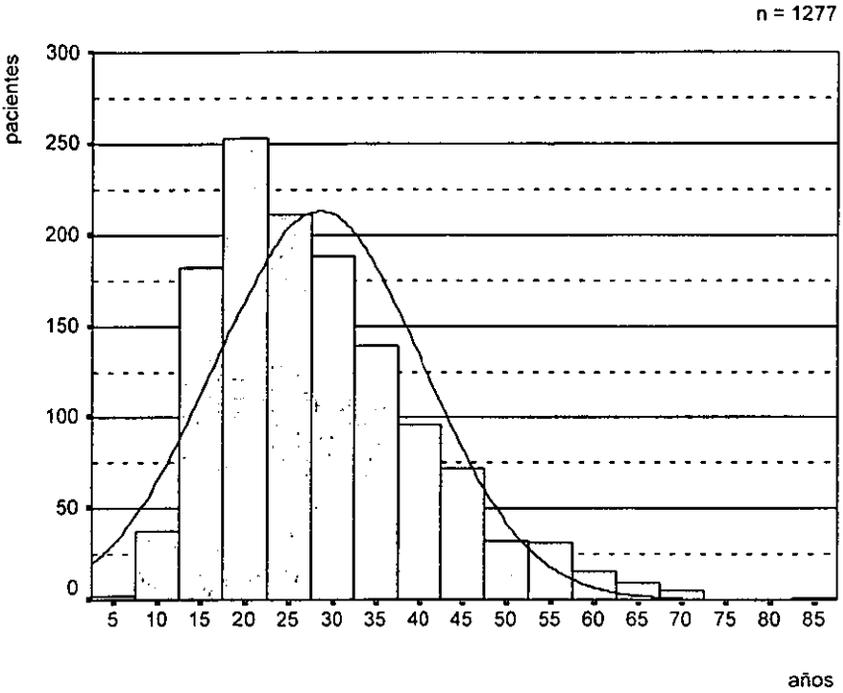
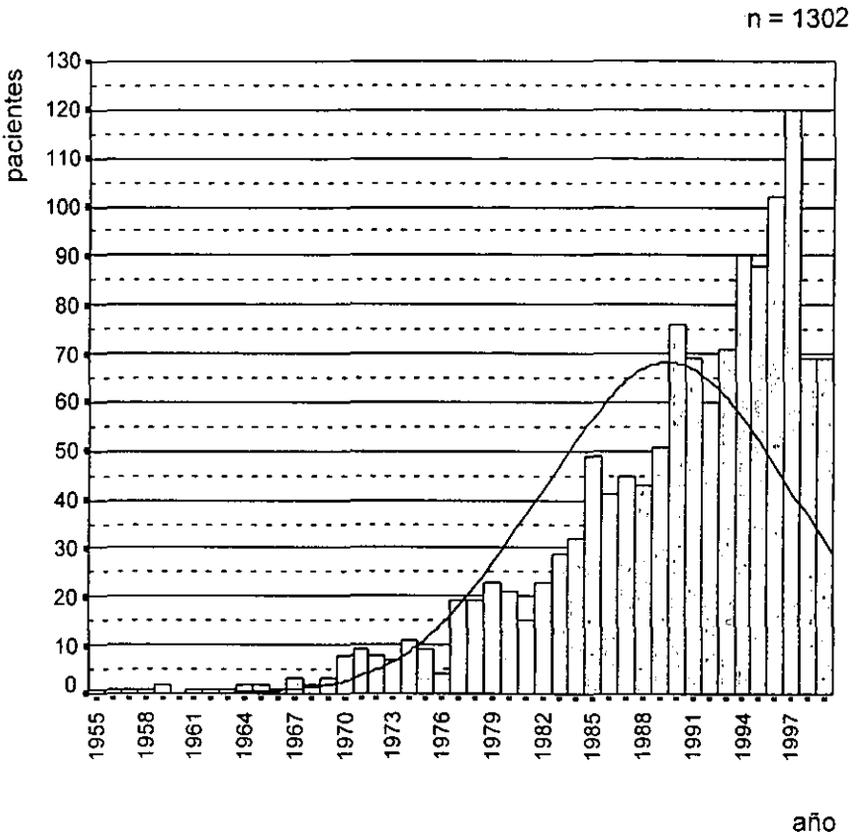
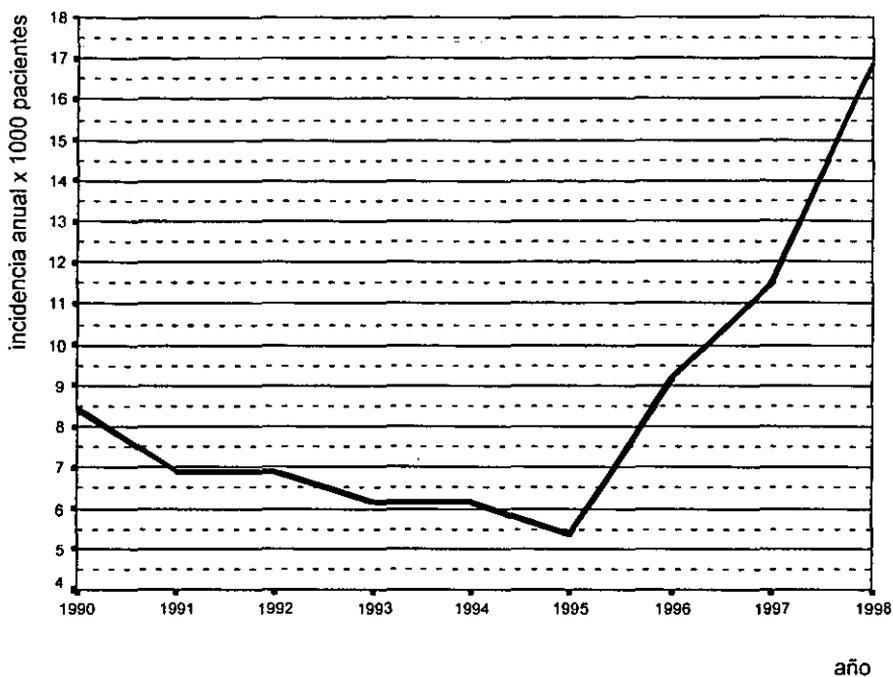


Gráfico 2. Cohorte: año de diagnóstico de LEG



**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.

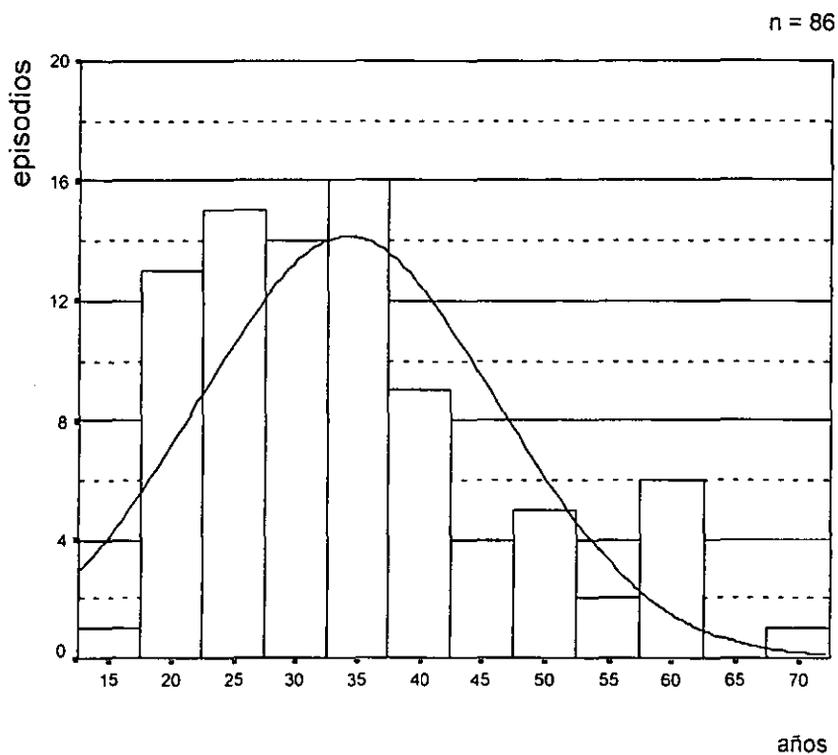
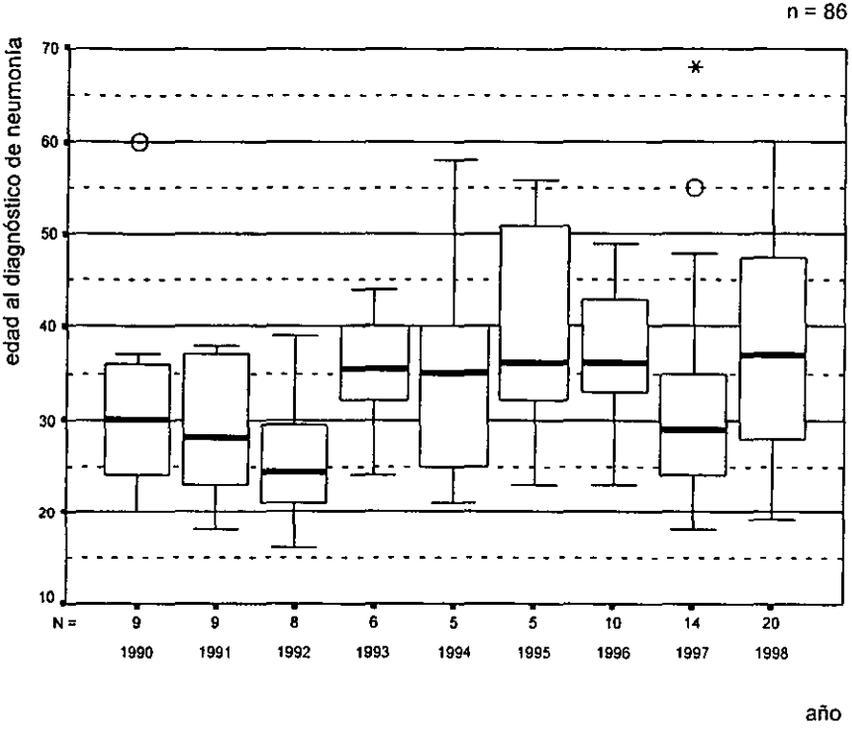


Gráfico 5. Casos de neumonía: distribución de edad por año.



**Gráfico 9. Episodios neumónicos: etiología**

n = 14

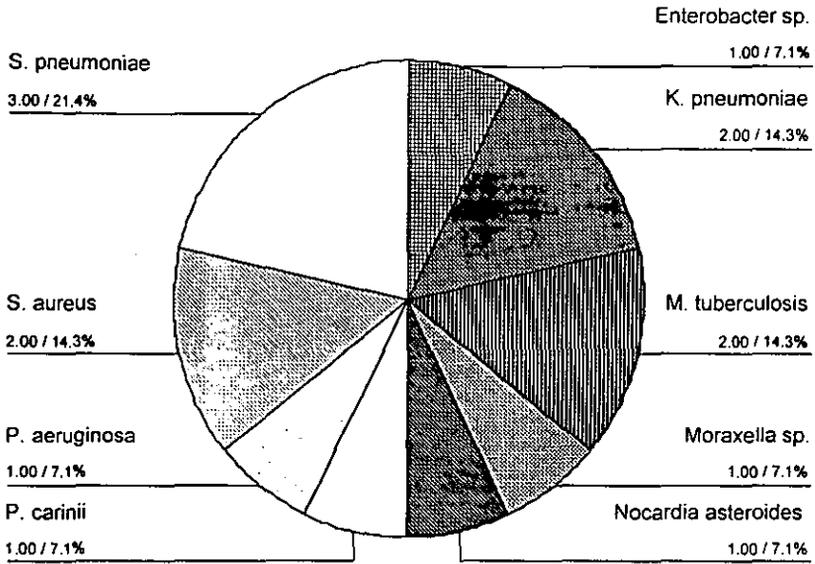
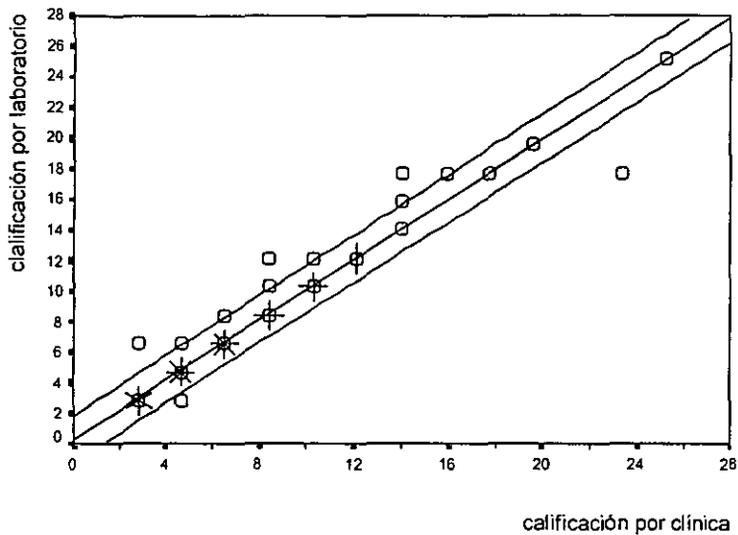


Gráfico 10. Calificaciones de actividad

### Correlación de Mex - SLEDAI

n = 197 pares



$Rsq = 0.9596$

\* las estrellas son conglomerados; cada línea = 5 pares

Líneas = media  $\pm$  IC 95%

Gráfico 13. Periodos de registro: calificación de actividad por grupos

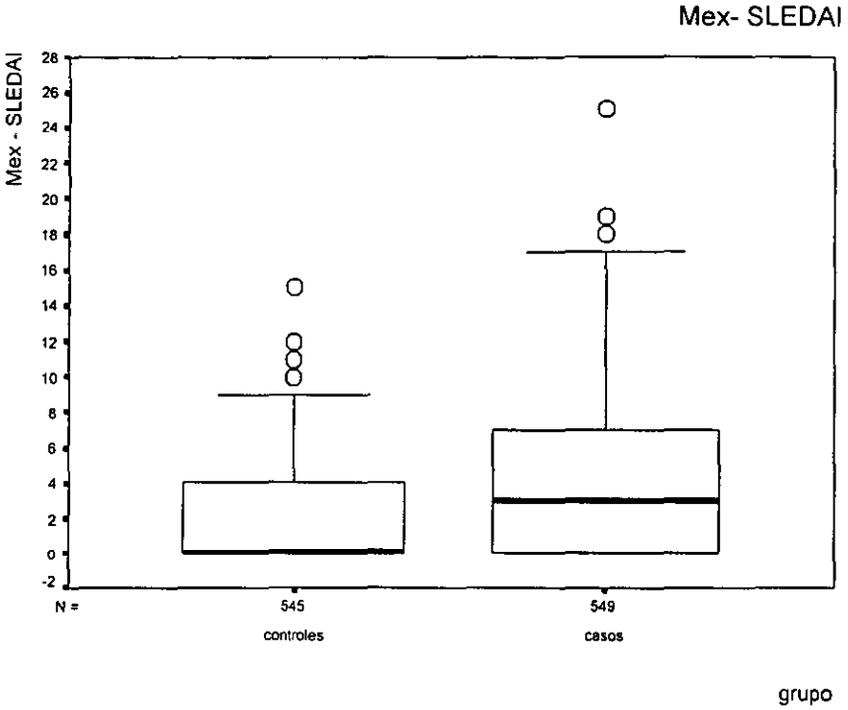


Gráfico 14. Episodios: Brotec precedentec

Mex - SLEDAI (casoc)

n = 176 episodioc

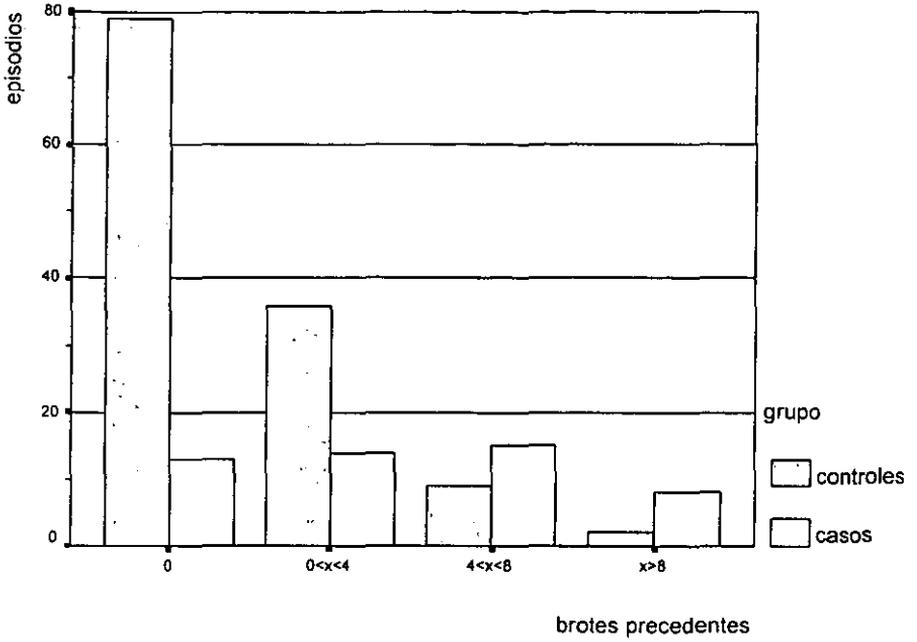
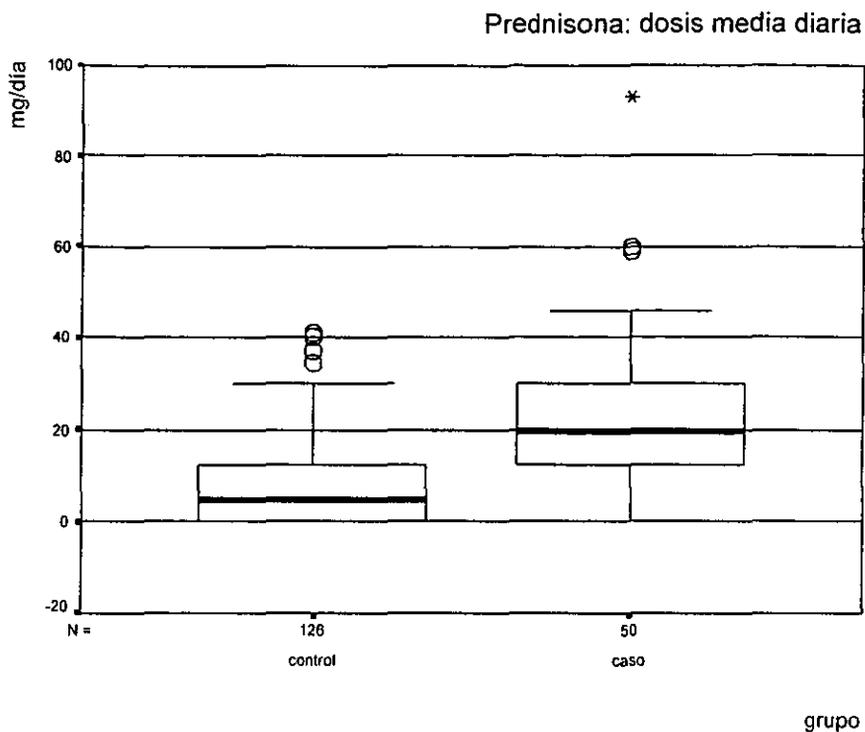
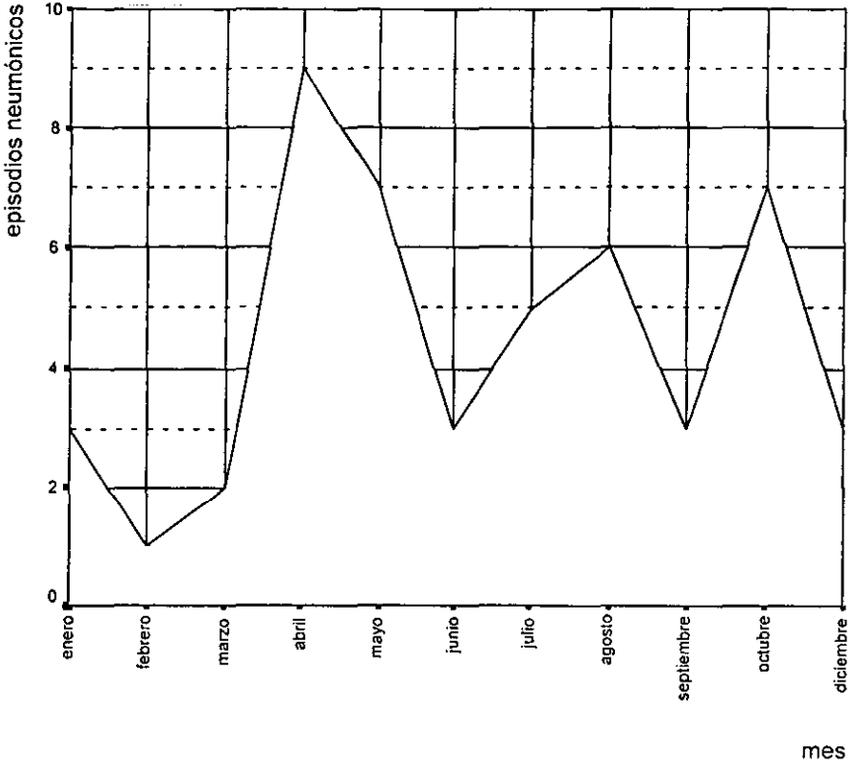


Gráfico 15. Episodios: dosis media de prednisona

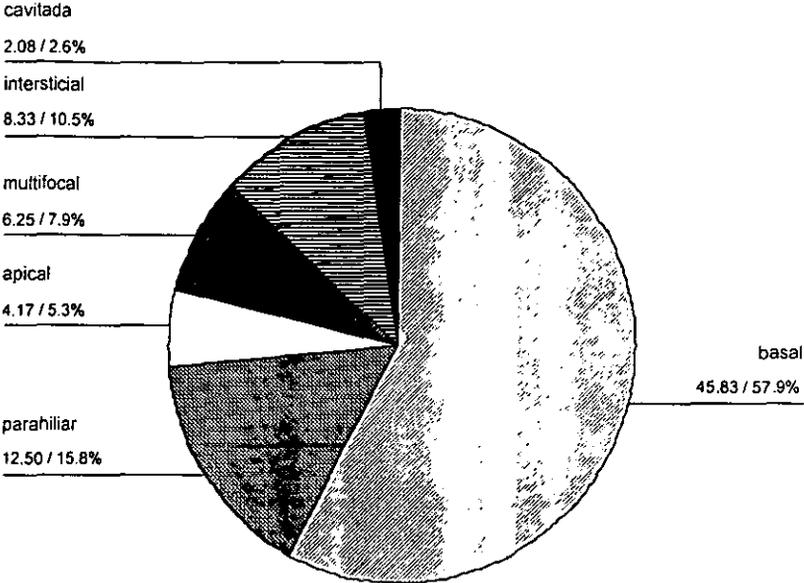


**Gráfico 6. Ocurrencia mensual de la neumonía**

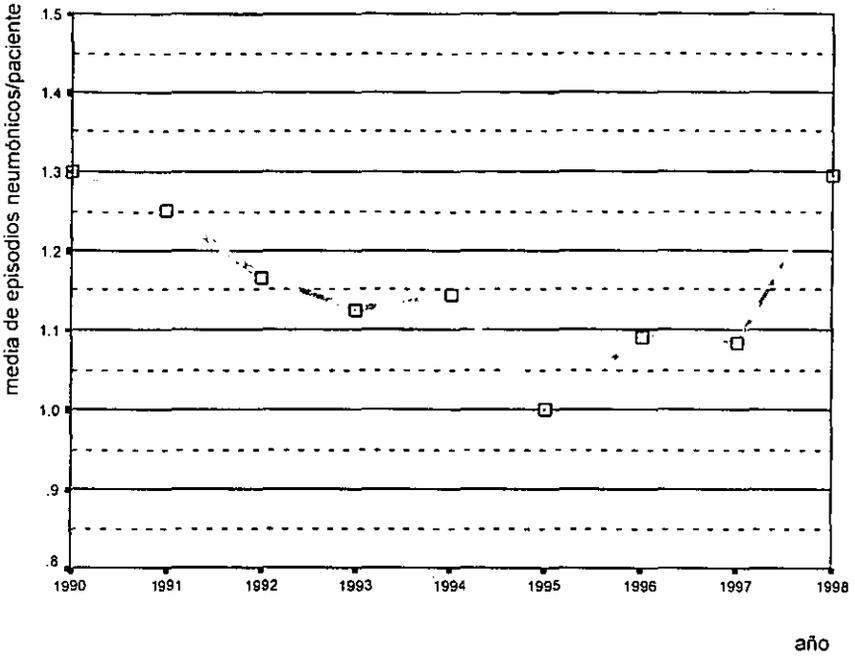


**Gráfico 7. Episodios neumónicos: topografía clínica**

n = 37



**Gráfico 8. Episodios neumónicos por paciente**



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

**Gráfico 11. Periodos de registro y estado del LEG**

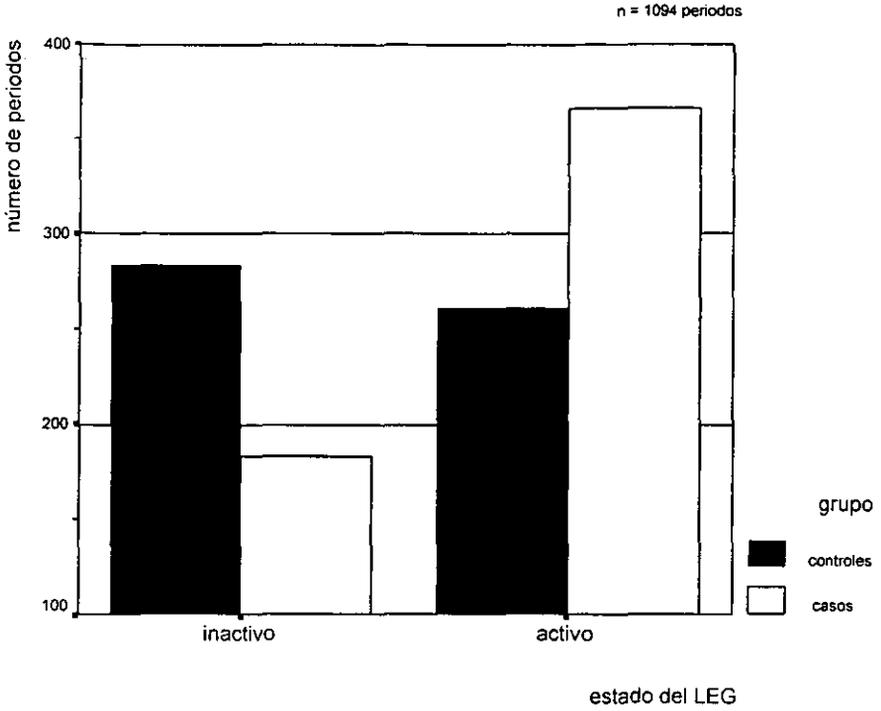
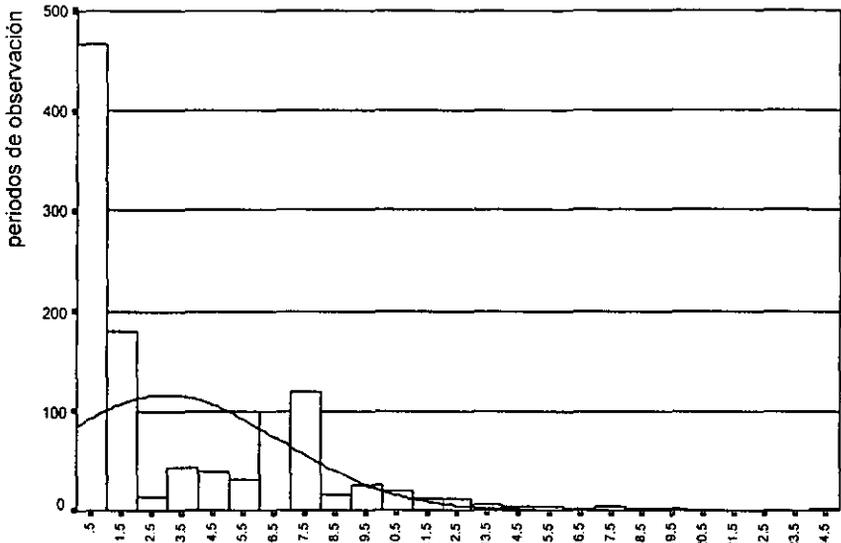


Gráfico 12. Periodos de registro: calificación de actividad

Mex - SLEDAI (casos y controles)

n = 1094 periodos



Mex - SLEDAI