



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**HIPOCOMPLEMENTEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA
MAYOR SUSCEPTIBILIDAD DE INFECCIÓN EN PACIENTES DE
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. SUSANA GARCÍA PAVÓN OSORIO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA



MÉXICO, D. F.

MARZO DEL 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**HIPOCOMPLEMENTEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA MAYOR
SUSCEPTIBILIDAD DE INFECCIÓN EN PACIENTES DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Dr. José N. Reynés Manzur.
Director de Enseñanza.

Dra. Mirella Vázquez Rivera.
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado.

Dr. José G. Huerta López.
Profesor titular del curso.

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada.
Tutor del trabajo de fin de curso.

Dr. Ignacio Mora Magaña
Asesor en Metodología y bioestadística.

M. en C. Chiharu Murata
Asesor en Metodología y bioestadística.

Agradecimientos

A *Dios*

por darme la capacidad de sorprenderme, y darme vida para intentarlo, intentarlo y ser tenaz.

A *mis papás*

por su apoyo incondicional y mi ejemplo a seguir.

A *mis hermanos*

Porque en nuestros logros y fracasos siempre estamos juntos.

A *Milton*

por ser mi compañero de vida juntos vamos creciendo.

Al *Dr. Meléndez, Dr. Berrón, Dr. Yamazaki, Dra. Espinosa y M en C. Chiharu*

por confiar en mí y darme la oportunidad de aprender de ustedes.

A mis amigos *Adriana, Adelina, Alonso, Francisco, Cinthya y Nadia*

por ser un gran equipo conmigo y hacer de lo cotidiano algo diferente.

Índice

Resumen.....	5-6
Introducción.....	7
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	15
Objetivos.....	16
Material y Métodos.....	17
Resultados.....	21
Discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Anexo A.....	27
Anexo B.....	31
Esquema 1.....	33
Tablas y Gráficas.....	34-60
Bibliografía.....	61-63

Hipocomplementemia como factor de riesgo para mayor susceptibilidad de infección en pacientes de Lupus Eritematoso Sistémico

INVESTIGADORES:

* Dra. Susana García Pavón Osorio.

** Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada.

*** Dr. Ignacio Mora Magaña.

**** M. en C. Chiharu Murata.

* Residente de 2do año de la Subespecialidad en Alergia e Inmunología Pediátrica. ** Adscrito al Servicio de Inmunología. *** Metodología de la Investigación.

PALABRAS CLAVE

Systemic lupus erythematosus, hypocomplementemia, infections.

RESUMEN

Antecedentes: Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, cursan con infecciones de repetición. Se desconocen los niveles de complemento sérico en los pacientes con Lupus y su frecuencia en pediatría. **Objetivo:** Determinar la asociación entre hipocomplementemia e infección en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. **Material y Métodos:** En un estudio retrospectivo, prolectivo, observacional, analítico, de cohorte histórica en pacientes con diagnóstico de Lupus, se determinará la frecuencia con la que se encuentra hipocomplementemia e infecciones. La variables a estudiar son: Número de eventos Infecciosos y las variables confusoras: uso de esteroide, de inmunosupresor, nefritis lúpica, leucocitos totales, Linfocitos totales, y nivel socioeconómico. La variable independiente es el nivel de complemento sérico. **Análisis Estadístico:** La hipótesis propuesta se someterá al análisis de varianza. El nivel de significancia en pruebas estadísticas se establecerá como $p < 0.05$. **Resultados:** El grupo con hipocomplementemia persistente presentó mayor número de infecciones por año $p < 0.0001$, y dentro de los factores confusores uso de esteroide e inmunosupresor fueron significativos $p < 0.0001$

SUMMARY

Backgrounds: The patients with systemic lupus erythematosus have infections frequently. It doesn't know the seric complement in pediatric patients.

Objective: Determinate the asociaton betwen hypocomplementemy and infection en patients with systemic lupus erythematosus.

Material y Methods: It's a retrospective, observational and analític study of historic cohorte in patients with lupus and we determinate the frecueny between hypocomplementemy and infections.

The variables are: Number of infections and the confusor variables: use of steroid, immunosupresor, lupic nephritis, white cells, Linphocytes, and socioeconomic status. The independent variable is seric complement. **Stadistic analysis:** The hypotesis will be include to varianza análisis. Stadistic significancy is $p < 0.05$.

Results: The persistent hypocomplementemic group had more infections for year than other groups $p < 0.0001$, and confution factors as use of steroid and immunosupresor were significatives $p < 0.0001$

INTRODUCCIÓN

Lupus Eritematoso sistémico e Infección

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un desorden autoinmune complejo caracterizado por la producción de autoanticuerpos y el depósito de complejos inmunes en los tejidos.¹

Algunos estudios han establecido que el LES está asociado con un alto índice de infección y que esto contribuye a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.²⁻¹². Las infecciones afectan de un 25 a 32% de los pacientes con LES después de un seguimiento de 2 a 5 años⁴⁻⁷. En series clínicas grandes de pacientes con LES las complicaciones infecciosas ocurren en 14 - 45% de ellos^{8,9}.

El lupus por sí mismo parece ser un factor de riesgo para infección: Los pacientes con LES tienen índices más altos de infección IR=1.22 que la población en general y que pacientes con otras enfermedades autoinmunes tales como Artritis Reumatoide IR= 0.23, aún antes del tratamiento^{5, 7-10}.

El incremento en el riesgo de infección puede estar asociado a una o más defectos en la respuesta inmune en los pacientes con LES incluyendo migración anormal de los leucocitos, opsonización, fagocitosis, remoción de los complejos inmunes, defectos en la cascada de complemento, defecto en linfocitos B, T y NK y en la síntesis de inmunoglobulinas.^{3, 5, 7-10}

La incidencia de hospitalización en los pacientes con LES es alta (36-48%). Las razones más frecuentes de hospitalización incluyen actividad de LES sola 33%, infección y actividad ocurriendo simultáneamente 35% o infección sola 12%, complicaciones médicas de lupus y su tratamiento como insuficiencia renal sin LES activo, embolia pulmonar 13% y complicaciones ortopédicas del tratamiento de lupus. 7%.

En cuanto a actividad por LES el órgano más afectado es SNC reportándose hasta el 40% de las admisiones por LES activo. Factores de riesgo para hospitalización por LES activo incluyen evidencia de actividad de LES mediante pruebas validadas (ej. SLEDAI), principalmente daño renal, dosis alta de prednisona y uso de agentes inmunosupresores.^{11, 12}

Dentro de los factores de riesgo para hospitalización por infección en LES, incluyen actividad autoinmune^{2-5, 12-14} esteroide intravenoso, o dosis altas de prednisona oral^{4, 7-10, 12, 14, 15} aunque en otros estudios no han confirmado este último factor^{5, 13}. El uso de inmunosupresor como ciclofosfamida y azatioprina también es un factor de riesgo^{2-5, 9, 13-17} aunque el uso de azatioprina no ha sido factor de riesgo en otros estudios^{2, 15}. Otros factores mencionados en la literatura incluyen la glomerulonefritis^{4-6 10, 14} elevación de VSG y creatinina^{15, 17}, bajos niveles de C3^{10, 12, 15, 18} y una hospitalización prolongada¹³. El género, edad, educación, estado socioeconómico, duración de la enfermedad y leucopenia no fueron factores de riesgo para desarrollar infección en pacientes con LES^{2, 5-7, 19}.

Paton y cols. 1996, en Malasia encontraron que el estado socioeconómico no fue factor de riesgo para desarrollar infección en pacientes con LES², Zonana-Nacach y cols. 2001, en México encontraron que variables como edad, educación y estado socioeconómico no fueron estadísticamente significativas para predisponer infección en LES⁵. Ginzler y cols. 1978 en New York encontraron que leucopenia no predispone a infección excepto cuando se asocia con supresión de médula ósea inducida por Azatioprina¹⁵. Watanabe y cols. 1991 en Canadá encontraron que la duración de la enfermedad no es significativa en predisponer a infección¹³. García y Colaboradores 2005 en Argentina encontraron un incremento pero no significativo en el riesgo de infecciones en hombres cuando se compara con mujeres¹⁹.

De los eventos infecciosos el 68% de los casos fueron admitidos al servicio de Medicina Interna, 14% a Terapia intensiva y el 17% como pacientes externos. 81% de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad y 19% nosocomiales ¹⁷. El 64 - 90% de los procesos infecciosos fueron de origen bacteriano y 40% de ellas en tracto respiratorio inferior principalmente por *S pneumoniae* ^{4, 9, 12, 17}. La principal infección mayor en pacientes hospitalizados con LES fue Neumonía y la principal infección menor fue de Vías Urinarias ^{2, 5, 6, 8, 9}. La incidencia de infecciones mayores en LES varía de 6.9 por 100 pacientes – año a 13.8 por 100 pacientes – año. ^{2, 15}

La principal causa de muerte en LES es infección ^{12, 20, 21}. En el estudio realizado por Hellman y Petri 1987 en San Francisco California las infecciones oportunistas fueron encontradas como causa de muerte más frecuentemente que las infecciones bacterianas. El porcentaje de pacientes en quienes la infección no fue diagnosticada antes de la autopsia fue significativamente más alta en el grupo de infección oportunista (80%) que en el grupo con infecciones bacterianas (18%) $p=0.001$. El 100% de las infecciones bacterianas que causaron la muerte fueron detectadas antemortem mientras solo el 10% de las infecciones oportunistas que causaron la muerte fueron diagnosticadas antes de autopsia, una diferencia estadísticamente significativa $p=0.0009$ ¹⁰; de estas últimas *Candida* y *Pneumocystis sp* fueron los organismos más comunes. ²

Datos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a identificar pacientes adultos con alto riesgo de hospitalización por LES activo o infección y los índices de actividad y evaluación de daño han mostrado su utilidad clínica SLAM, SLEDAI, SLICC ^{11, 12, 22}, sin embargo tienen un limitado valor pronóstico ^{12, 20}.

De acuerdo a Lortholary, Casassus, Cohen y Nossent, la presencia de infección fue el único factor de riesgo independiente para muerte 10 años después del diagnóstico de LES ^{17, 20}.

Las infecciones están directamente relacionadas con la actividad de la enfermedad por lo que la medición de la actividad mediante SLEDAI >4 esta significativamente asociada con infección en pacientes hospitalizados independientemente de la dosis de esteroide lo cual se demuestra por análisis multivariado^{5, 13, 18, 20}.

Lupus Eritematoso Sistémico y complemento

El sistema de complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad humoral así como de la respuesta inmune innata; comprende a una serie de reacciones enzimáticas en cascada que involucran tres vías. Aunque cada vía se activa de forma diferente, ellas convergen en C3 y tienen en común promover inflamación, eliminar patógenos y complejos inmunes e incrementar la respuesta inmune²³⁻²⁸ (Ver esquema 1).

Un sistema de complemento intacto plenamente funcional puede activarse en respuesta a estímulos anormales tales como microorganismos persistentes, anticuerpos frente a antígenos propios o inmunocomplejos depositados en los tejidos. En enfermedades infecciosas o autoinmunitarias los efectos inflamatorios o líticos del complemento pueden contribuir de manera significativa a la patología de la enfermedad.²⁵⁻³⁰

Una vez activado el complemento dentro de sus funciones efectoras se encuentran opsonización y fagocitosis de blancos (bacterias, complejos inmunes, fragmentos de células apoptoicas) por neutrófilos y macrófagos que se encuentran provistos de receptores de complemento. C1, C4 y C2 están involucrados en neutralización viral y los fragmentos C3a, C4a y C5a participan en quimiotaxis, activación de leucocitos, además de ser potentes anafilatoxinas^{3, 26, 27}.

La presencia de C3b en complejos antígeno-anticuerpo ayuda a que estos se ligan a receptores específicos (CR1), en eritrocitos, linfocitos B, monocitos o polimorfos y promueve la limpieza y subsecuente fagocitosis de estos complejos ya que en el sistema retículo endotelial estos complejos son destruidos; por lo que la deficiencia de CR1 predispone a LES.^{3, 27, 28}

Dentro de los mecanismos por los que existe hipocomplementemia en LES se encuentran; factores genéticos de deficiencia de C1, C2, C4, C3; deficiencia de proteína ligadora de manosa (MBL), disminución en la expresión de receptores del complemento (CR1, CR2 y CR3), Cr2 localizados en el gen *Slc1* del cromosoma 1. Otros pacientes presentan síntesis disminuida de factores del complemento y /o aumento de su catabolismo (pérdidas a nivel renal por síndrome nefrótico). Se suma a esto la hipocomplementemia secundaria debida al consumo de las proteínas del complemento en la circulación y complejos inmunes circulantes fijados al tejido^{8, 16, 27}

Esta hipocomplementemia aunado a niveles bajos de IgG y las otras anomalías en el sistema inmune, señaladas anteriormente, contribuyen al elevado riesgo de infección en pacientes con LES^{9, 16, 24, 26, 31, 32}, pues proteínas del complemento participan en quimiotaxis de células inflamatorias y fagocitosis de microorganismos neutralizando así infecciones por virus y bacterias y hongos³.

Las deficiencias de los primeros componentes del complemento se han asociado a mayor susceptibilidad para presentar enfermedades reumáticas; la mas fuerte asociación es con LES. La incidencia de LES en pacientes con deficiencia de C1q, C4 o C2 es 90%, 75% y 15% respectivamente. Deficiencia parcial de C4 también esta asociada con LES y el 15% de estos pacientes exhiben deficiencia de C4A. LES en pacientes con deficiencia de complemento tienen características específicas que incluyen un inicio temprano de la enfermedad, fotosensibilidad prominente y títulos de anticuerpos antinucleares variables.

Pacientes con deficiencia de C3, Factor I o factor H tienen una susceptibilidad incrementada a infección por bacterias piógenas, mientras los pacientes con deficiencias de properdina, C5, C6, C7 o C8 son propensos a infección por *Neisseria*.^{1, 14, 26, 29, 30, 33-35, 38-40}

Existe una íntima pero paradójica relación entre el sistema de complemento y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En estos pacientes hay una excesiva formación y depósito de complejos inmunes. Estos complejos inmunes median la activación del complemento a través de la vía clásica y se cree que es un mecanismo por el cual el daño tisular ocurre en los pacientes con la enfermedad. Sin embargo deficiencias hereditarias en componentes del complemento de la vía clásica incrementan el riesgo de LES. El rol protector del complemento en el desarrollo de LES se relaciona con la solubilización y adecuada limpieza de complejos inmunes de la circulación y de los tejidos, además participa en la remoción de fragmentos de células apoptóticas, falla en la limpieza de estas se ha sugerido como un importante factor etiológico de LES ya que perpetúa la presencia de autoantígenos y la consiguiente formación de autoanticuerpos.

Es particularmente complejo reconciliar los efectos potencialmente dañinos con los efectos protectores del complemento en LES, especialmente por que el complemento tiene algunos mecanismos efectoros que inducen inflamación y daño tisular. Al contrario la presencia de C1q y C4 son protectores. Es posible que el efecto del complemento en LES difiera dependiendo de los componentes implicados, la naturaleza y el tiempo de el proceso inflamatorio. El complemento puede ser necesario durante la fase inflamatoria aguda pero no durante estadios crónicos^{3, 26-28}.

Vaughan y cols. fueron los primeros en demostrar que los niveles séricos de complemento están disminuidos en los pacientes con LES. Subsecuentemente muchos estudios han mostrado la asociación de bajo CH50, C1q, C4, C2, C3 y /o C1INH con actividad clínica, aunque otros estudios no han observado tal

asociación, Los pacientes con LES y enfermedad renal tienden a tener niveles más bajos de CH50, C1q, C4 y C3, además de niveles bajos de proteínas reguladoras de complemento (DAF y CD59) que otros pacientes sin enfermedad renal. Y más altos niveles del complejo terminal del complemento³.

Al momento del diagnóstico de LES se encuentran niveles bajos de complemento hasta en un 52% y durante la evolución incrementa hasta en un 71%^{11, 36, 37}. Bajos niveles de CH50 al momento de admisión han sido asociados con muerte por infección. El efecto de los niveles bajos de CH50 fue principalmente para infecciones bacterianas^{5, 10}. García y cols. encontraron bajo C3 en 61.2% de hombres comparado con 48.1% de mujeres (P=0.02), por otro lado, bajos niveles de C4 y CH50 no fueron significativos comparando hombres y mujeres¹⁹.

Ginzler y cols. encontraron que una Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) alta y C3 bajo estaban asociados con infección¹⁰ así como otros autores también lo han mencionado^{15, 16} y bajos niveles de C3 y C4 se asociaban con infecciones oportunistas¹⁸. Nived y cols. y Zonana-Nacach y cols. no encontraron asociación con niveles de VSG alto o C3 bajo^{5, 16}. La presencia de infecciones en pacientes con LES puede disparar exacerbación de la enfermedad, inducción o agravación del LES. La presencia de infección es difícil de evaluar en los pacientes con LES debido a que las manifestaciones de la infección pueden ser idénticas a las de actividad de la enfermedad, las infecciones no solo simulan una recaída sino también pueden precipitarla, causando dificultades para el diagnóstico^{5, 8, 10, 14}

La evaluación del sistema de complemento puede servir como una medición indirecta de la presencia de complejos inmunes que a menudo correlaciona con aspectos clínicos de LES además el monitoreo de los niveles séricos de complemento puede ser útil para ajustar la terapia para el paciente. El sistema de complemento puede ser evaluado por medición de la actividad hemolítica del complemento total (CH50), medición hemolítica de componentes individuales, medición de fragmentos del complemento y determinación del metabolismo del

complemento. El nivel de complemento hemolítico total (CH50) representa la suma de todos los componentes del sistema, al agregar suero diluido a eritrocitos de borrego sensibilizados y cuantificar la cantidad de hemoglobina liberada, uno puede medir este nivel en unidades que son recíprocas de la dilución del suero que causa el 50% de las células que lisa. Los componentes del complemento por separado generalmente son medidos por inmunodifusión radial, electroinmunodifusión o nefelometría. Sin embargo tales determinaciones no informan acerca de la integridad biológica funcional o potencial hemolítico de los componentes medidos. La determinación de complemento sérico puede ayudar en evaluar el estado dinámico: valores bajos sugieren mayor catabolismo (Fijación de complejos inmunes) que síntesis, mientras niveles elevados sugieren mayor síntesis que catabolismo.

Mediciones estáticas del complemento pueden no reflejar adecuadamente el metabolismo del complemento en individuos con LES. Estudios metabólicos son la clave sin embargo son hechos poco frecuentemente, debido a la dificultad para aislar el componente biológicamente activo. Mediciones seriales de complemento han demostrado que los niveles incrementan coincidiendo con mejoría clínica y disminuyen con exacerbaciones.

No todos los pacientes con complemento bajo tienen LES activo algunos pueden tener deficiencias genéticas, otros estar disminuido por consumo por proceso infeccioso y otros debido a que tienen activación de complemento in vitro pero no in vivo³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con LES durante su evolución cursan con procesos infecciosos, de estos algunos pacientes sobresalen por presentar mayor frecuencia de eventos y/o mayor gravedad. Se considera la hipocomplementemia como un factor de riesgo importante para la mayor susceptibilidad a la infección. Pacientes con LES frecuentemente presentan complemento sérico bajo. Por lo que surge el siguiente cuestionamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Los pacientes con LES e hipo-complementemia presentan mayor número de eventos infecciosos que los pacientes con LES y normo-complementemia?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con LES, presentan complicaciones de diversa índole. Las infecciones en estos pacientes con frecuencia los llevan a hospitalizaciones prolongadas y limitan el uso del inmunosupresor que es su tratamiento de sostén. En la actualidad no existen estudios en la literatura en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico en los que se establezca la presencia e intensidad de hipocomplementemia y su asociación con infecciones. En general se reconoce que la enfermedad es más agresiva en edades pediátricas, además de que los niños son más susceptibles de presentar procesos infecciosos. La detección de pacientes con este marcador puede ser de utilidad en relación a la elección e intensidad del tratamiento inmunosupresor y antiinfeccioso. Este hallazgo le permitirá al médico tratante utilizar un abordaje distinto en la terapéutica de estos pacientes.

Accesoriamente uno de los productos finales de este proyecto es la tesis de titulación de un residente de subespecialidad (Alergia e Inmunología Clínica).

HIPÓTESIS

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con hipocomplementemia presentan mayor frecuencia de eventos infecciosos comparado con los pacientes con normocomplementemia.

OBJETIVOS:

Objetivo General

Determinar la asociación entre hipocomplementemia e infección en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Objetivos Particulares

Determinar la frecuencia con la que se encuentra hipocomplementemia en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Determinar la frecuencia y el tipo de infecciones de acuerdo al grado de hipocomplementemia.

Describir si en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico e hipocomplementemia persistente, existe sospecha de deficiencia genética de complemento.

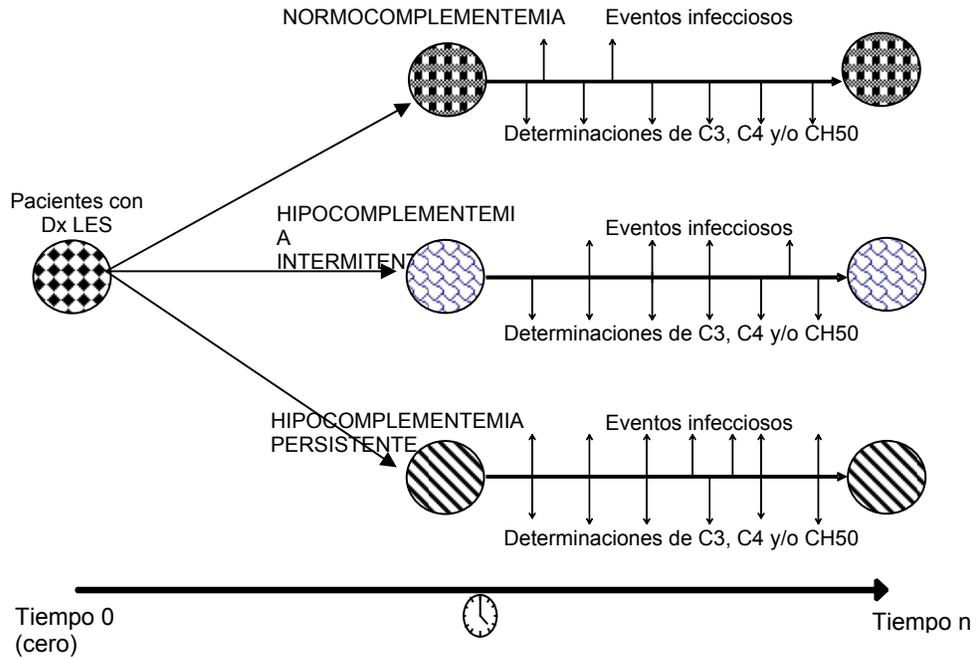
Determinar qué grupo de edad y sexo de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico es el que presenta hipocomplementemia persistente.

Determinar qué grupo de edad y sexo de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico es el que presenta mayor número de infecciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación

Es un estudio retrospectivo, prolectivo, observacional, analítico, de Cohorte histórica y de selección no probabilística.



VARIABLES DEL ESTUDIO:

- VARIABLES DEL ESTUDIO:
- VARIABLES DEL SUJETO:
 - Edad
 - Sexo
 - VARIABLE INDEPENDIENTE: Clasificación en grupos de acuerdo con el nivel sérico de complemento
 - VARIABLE DEPENDIENTE: Número de eventos Infecciosos
 - VARIABLES CONFUSORAS:
 - Dosis de esteroide
 - Uso de inmunosupresor
 - Inmunosupresor
 - Nefritis Lúpica
 - Leucocitos totales
 - Linfocitos
 - Creatinina sérica
 - Nivel Socioeconómico

Definición Operativa de las Variables

Ver anexo A

Material

Población Objetivo:

Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de 0 a 18 años

Población Elegible

Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y que en la actualidad estén siendo atendidos en el Servicio de Inmunología Clínica de INP.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (Cumpliendo criterios diagnósticos de ACR American College Rheumatology).
- Masculinos y Femeninos
- De 4 a 17 años 11 meses
- Mínimo 12 meses de seguimiento apartir del diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyos expedientes estén incompletos,

Método

De los pacientes que acuden a la consulta externa de Inmunología, se elegirán aquellos que cumplan con los criterios de selección y se incluirán en el estudio.

Muestreo. Partiendo de la lista de pacientes citados en el servicio de Inmunología, a consulta de LES, clave CIE10 M32.9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión), se obtendrá la muestra de los pacientes. Los casos se seleccionarán y se contabilizarán en el grupo que les corresponda (normocomplementemia, hipocomplementemia intermitente, hipocomplementemia persistente) hasta obtener el total de cada grupo.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Requerimos el tamaño de muestra que permita detectar la diferencia anual de eventos entre las medias de número de eventos infecciosos del grupo de hipocomplementemia persistente, intermitente y de normocomplementemia, por lo que lo calculamos con la siguiente fórmula⁴³:

$$n = \frac{2 * \sigma^2 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

donde:

$$\sigma = 2$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.8$$

$$Z_{1-\beta} = 0.6$$

$$\Delta = 0.7$$

y resulta ser: n=29.5 sujetos para cada grupo. La determinación de los valores estimados de parámetros se hizo basada en la opinión de expertos debido a la falta de información en la literatura.

Recolección de datos y construcción de base de datos.

La información se obtendrá de la historia clínica de ingreso, nota de evolución y de prehospitalización de los casos muestreados y se vaciará a la hoja de recolección de datos (Ver anexo B) para su análisis posterior. Se construirá una base de datos en la hoja de calculo Excel de Microsoft.

Análisis estadístico e interpretación de los datos.

Se analizarán inicialmente las distribuciones de cada variable de manera separada.

La hipótesis propuesta se someterá al análisis de varianza, siendo la variable independiente Complementemia, en sus tres categorías: *Complemento Normal*; *Hipocomplementemia Persistente* e *Hipocomplementemia Intermitente* y la variable dependiente: *Número de Eventos Infecciosos por Año*.

El control de los factores confusores se llevará a cabo estadísticamente por construir e interpretar el modelo lineal plausible. Por otro lado, se explorará la relación entre las variables por la búsqueda de modelos estadísticos multivariados. El nivel de significancia en pruebas estadísticas se establecerá como $p < 0.05$.

ÉTICA

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Dado que el estudio es retrospectivo y se hará revisión de expedientes, no se requiere de consentimiento informado, sin embargo, el investigador se compromete a mantener el anonimato y la confidencialidad de los pacientes cuyos expedientes se revise.

El estudio se someterá a aprobación del comité de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría.

FACTIBILIDAD:

Se cuenta con una cohorte de LES aproximada de 400 pacientes con el diagnóstico ya establecido en el Instituto Nacional de Pediatría y 140 pacientes que acuden periódicamente a la consulta externa de Inmunología, con lo que se garantiza el tamaño mínimo de la muestra.

Limitantes

Teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo el sesgo de la información debida a los registros en expediente que puede o no estar incompleta y en algunos casos ausente. No podemos olvidar que el INP es una institución de 4º Nivel y por ello recibe pacientes de muchas partes del país. Lo anterior es sin lugar a dudas un sesgo y puede verse reflejado en el hecho de que quizás los pacientes que asisten al INP son, virtualmente, diferentes de los que no asisten.

Los datos obtenidos en forma descrita serán relevantes sobre todo para los clínicos ya que no se encuentra descrita la relación del complemento y las infecciones en sujetos con LES en la literatura pediátrica.

RESULTADOS

Se analizaron 108 expedientes de pacientes que se encuentran activos y vigentes en la consulta externa del Servicio de Inmunología durante el 2006, de los cuales se excluyeron 19 pacientes por tener un tiempo de evolución menor de 12 meses. Se estudiaron 89 pacientes de los cuales 80 fueron de sexo femenino (90%) y 9 de sexo masculino (10%) (Ver Fig.1).

Se distribuyeron en 3 grupos de acuerdo al nivel de complemento sérico en Hipocomplementemia persistente (H.P) hipocomplementemia intermitente (H.I), y normocomplementemia (N) (Ver Tabla 1).

Los pacientes incluidos fueron menores de 18 años de edad, con una media de 145.5 meses de edad (Fig.2) siendo homogéneos los tres grupos respecto a la distribución de edad de los pacientes (Tabla 2), la mediana de tiempo de evolución fue de 36 meses con un máximo de 111 y un mínimo de 12 meses de evolución (fig. 3), siendo el tiempo de evolución en los tres grupos similar $p=0.1949$ (Tabla 3).

De acuerdo a la clasificación en base al nivel socioeconómico que se emplea en esta institución, I al VI siendo el nivel I el de más bajos recursos económicos incrementándose estos de forma ascendente de acuerdo a la clasificación. El nivel I y II corresponden al 42 y 40% del total de la población, por lo que en el nivel III se colapsaron los niveles III al VI (fig. 4), sin embargo, de acuerdo al grupo de clasificación respecto al nivel sérico de complemento, no existió diferencia significativa, entre los 3 grupos $p=0.9926$ (Tabla 4)

La cifra de complemento sérico al momento del diagnóstico fue normal en 16 pacientes (18%) y bajo en 73 pacientes (82%) (Fig. 5).

En el grupo de H.P se ubicó el mayor número de pacientes con complemento sérico bajo al momento del diagnóstico 28(97%) existiendo diferencia significativa $p=0.0007$ entre los tres grupos (Tabla 5)

Al momento del diagnóstico de LES, trece pacientes (15%) concomitantemente presentaron evento infeccioso (Fig.6). La presencia de infección fue mayor al momento del diagnóstico en el grupo de H.P $p=0.004$ (Tabla 6), siendo neumonía la principal infección 5 de 13 (39%) (Fig.7).

En el grupo estudiado el número de infecciones por año de evolución la media fue de 0.60, con un máximo de 3.30 y un mínimo de 0.00 (Fig.8)

Observándose el mayor número de infecciones en el grupo que corresponde a menos de 24 meses de evolución (hasta el primer cuartil) (Fig. 9)

Con respecto a la asociación entre el tiempo de evolución y el número de infecciones por año se observó discrepancia estadística entre diferentes procedimientos de análisis; al llevar acabo Welch Anova el cual permite interpretar Anova a pesar de la no igualdad de varianza entre los grupos de comparación, resultado significativo ($p=0.0184$) mientras el análisis por Kruskal- Wallis no mostró diferencia significativa ($p=0.0954$).

En género y edad no se observaron diferencias significativas con el número de infecciones por año (Wilcoxon $p=0.1222$) y ($p=0.8629$) (Fig.10 y 11 respectivamente)

Al construir el modelo analítico usando como variables independientes edad, sexo y nivel socioeconómico junto con sus interacciones y de variable dependiente el número de infecciones por año no existe asociación significativa (Tabla 7).

El número de infecciones por año que presentó cada grupo fue significativamente diferente $p<0.0001$, siendo mayor el número de infecciones en el grupo con H.P (Fig.12 y Tabla 8)

La gravedad de las infecciones varió de acuerdo al grupo de clasificación, habiendo diferencia significativa entre el grupo de normocomplementemia con menor número de infecciones con gravedad I $p=0.0016$, y se mostró diferencia significativa en las infecciones con gravedad II y III, presentándose dichas infecciones con mayor frecuencia en el grupo de H.P $p=0.0008$ y $p= 0.0072$ (Tabla 9).

Dentro de los factores confusores que también se asocian a un incremento en el número de infecciones en LES sólo se encontró que el uso de esteroide y de inmunosupresor son significativos $p < 0.0001$ (Tabla 10)

El tipo de esteroide que se asoció a mayor número de infecciones fue prednisona $p < 0.0001$ (Tabla 11) No se encontró que alguna dosis en particular se asociara a mayor número de infecciones. Se logró observar que en los pacientes que se usaron pulsos de Metilprednisolona (30mgKg/día) se encontró menor número de infecciones (Tabla 12).

El inmunosupresor que se asoció a mayor número de infecciones fue Ciclofosfamida con una media de 1.20 veces y desviación estándar de 1.40; representando el 57.8% del total de las infecciones $p < 0.0001$ (Tabla 13 y 14).

DISCUSIÓN

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar infección en LES, en nuestro estudio se incluyen uso de esteroide e inmunosupresor coincidiendo con los estudios realizados por Paton, Wallace, Gladman y Zonana- Nacach^{2-5, 7-10, 12-17}

Se observó que con el uso de pulsos de Metilprednisolona (30mgKgdía) se encontró menor número de infecciones probablemente porque se realiza una evaluación minuciosa para descartar algún proceso infeccioso en el paciente antes de administrar el pulso de metilprednisolona.

En nuestro estudio no se encontraron otros factores de riesgo mencionados en la literatura como nefritis lúpica^{4-6 10, 14}. Además no se observó relación entre la clasificación de acuerdo al nivel sérico de complemento y nefritis lúpica (Tabla 15) lo que indica que la hipocomplementemia puede ser secundaria a otros factores por ejemplo la deficiencia congénita de complemento y no necesariamente la fijación de complejos inmunes en glomérulo o su eliminación por vía renal.

El género, la edad, el nivel socioeconómico, la duración de la enfermedad y la presencia de leucopenia no fueron factores de riesgo para desarrollar infección en pacientes con LES coincidiendo con lo reportado en literatura por Paton, Zonana-Nacach, Ginzler y Watanabe.^{2, 5, 9, 13, 19}

Respecto a la asociación entre los meses de evolución y el número de infecciones por año, observamos que hay mayor número de infecciones al inicio del padecimiento menos de 24 meses de evolución, probablemente secundario a que al inicio de la enfermedad es mayor la actividad del LES requiriendo tratamiento más agresivo lo que favorece mayor número de infecciones.

En nuestro estudio el género femenino es el que predominó 9:1 a diferencia de lo reportado en la literatura donde dicha diferencia se observa hasta la edad adulta, además el número de pacientes de género masculino es muy pequeño por lo que no se puede descartar la posibilidad de asociación entre el género y el número de infecciones por año.

No existe diferencia significativa en los factores confusores nivel socioeconómico, nefritis lúpica, leucopenia y linfopenia, con poder < 0.8 (Tabla 10), con lo que existe la posibilidad de que se este realizando error β , debido a que el tamaño de la muestra es pequeño para el análisis de estas variables.

En la literatura la principal infección mayor en pacientes hospitalizados con LES fue Neumonía y la principal infección menor fue de Vías Urinarias ^{2, 5, 6, 8,} coincidiendo con nuestros resultados.

No se observó diferencia significativa en relación con el uso de inmunosupresores en los diferentes grupos de clasificación (Tabla 16); pero este hecho no descarta totalmente que exista diferencia en el tratamiento con inmunosupresores debido al reducido tamaño de la muestra.

Es importante mencionar que dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el no contemplar la temporalidad en el análisis estadístico de modo que no podemos concluir fehacientemente la causalidad entre hipocomplementemia e infección; así como el tamaño de la muestra no es el más idóneo.

CONCLUSIONES

El número de infecciones por año fue mayor en el grupo con H.P $p < 0.0001$; confirmándose la hipótesis del estudio. Además en el estudio se demostró que el grupo con H.P presenta concomitantemente más eventos infecciosos así como complemento sérico bajo al momento del diagnóstico y presenta mayor número de infecciones que requieren hospitalización (Gravedad II) o bien desarrollan sepsis (Gravedad III).

Por lo que es de gran utilidad identificar a los pacientes con LES que pertenecen al grupo con H.P, pues ante los datos arrojados por este estudio, es necesario, mantener mayores medidas de higiene, y utilizar con suma cautela inmunosupresores y esteroides en este grupo de pacientes.

ANEXO A

Definiciones operacionales:

1. **Lupus Eritematoso Sistémico:** Enfermedad Autoinmune crónica que afecta predominantemente a las mujeres y que se caracteriza por exantemas artritis, glomeulonefritis, anemia hemolítica, trombocitopenia y afectación del sistema nervioso central. Muchas de estas manifestaciones se debe a la formación de inmunocomplejos compuestos de autoanticuerpos y de sus antígenos específicos con depósito de estos complejos en vasos de pequeño calibre diversos tejidos. Se considerará Lupus Eritematoso Sistémico en todo caso en el que el paciente cumpla 4 criterios de los establecidos por el Colegio Americano de Reumatología de 1982.

En este proyecto, no es variable.

2. **Infección:** Fue reportada cuando el diagnóstico fue establecido por clínica y/o identificación de un micro-organismo o ambos, o evidencia clínica de infección con diagnóstico radiológica y respuesta al tratamiento antibiótico. En este estudio es una variable, cualitativa, nominal, dicotómica: a) Infección mayor b) infección menor.

Infección grave o mayor: Son aquellas que requieren hospitalización y terapia intravenosa con antibióticos.

Infección no grave o menor: Son aquellas que no requieren hospitalización y fueron tratadas con antibióticos orales y/o tópicos.

3. **Número de eventos Infecciosos año:** variable numérica continua: número de eventos durante seguimiento / número de años de seguimiento.

4. Complemento sérico: Grupo de proteínas séricas que intervienen en los procesos inflamatorios, en la actividad de los fagocitos y en los ataques líticos a las membranas celulares:

C3: Proteína del sistema de complemento más importante y abundante; participa tanto en la cascada de la vía clásica como en la vía alternativa del complemento. C3 es escindido proteolíticamente durante la activación del complemento por C3convertasa (C4b2a) para generar el segmento C3b, que se une covalentemente a las superficies celulares o microbianas y el fragmento C3a, tienen diversas actividades proinflamatorias. (Rango normal: 86-184 mg/dl). Variable cuantitativa, numérica, continua.

C4: Proteína del sistema de complemento que participa en la vía clásica C4 es escindido proteolíticamente por C1 durante la activación del complemento para generar el segmento C4b que se une covalentemente a las superficies celulares o microbianas. (Rango normal: 19-58 mg/dl). Variable cuantitativa, numérica, continua.

CH50: Mide la concentración a la que el suero lisa el 50% de una suspensión estándar de eritrocitos sensibilizados con anticuerpos. (Rango normal: 150-250UI/ml). Variable cuantitativa, numérica, continua.

5. Complementemia. Es una variable cualitativa, nominal, categórica. I, II, III.

I.- Normocomplementemia. El nivel sérico de complemento se presenta en rangos de normalidad en el 90% de las ocasiones.

II.- Hipocomplementemia intermitente. Cuando el valor de alguna de las fracciones del complemento se encuentre debajo de lo normal en el 11% al 84% de las determinaciones.

III.- Hipocomplementemia persistente: Cuando el valor de alguna de las fracciones del complemento se encuentre debajo de lo normal en el 85% al 100% de las mediciones.

6. Uso de Inmunosupresor: Uso de fármaco que induce la inhibición de uno o más componentes del sistema inmune adaptativo o inato con el fin de prevenir o tratar el rechazo de un injerto o una enfermedad autoinmune.
Variable categórica nominal, dicotómica: Sí y No.

7. Inmunosupresor: fármaco que induce la inhibición de uno o más componentes del sistema inmune adaptativo o inato con el fin de prevenir o tratar el rechazo de un injerto o una enfermedad autoinmune. Variable cualitativa, nominal politómica:

a.- Metilprednisolona

b.- Prednisona.

c.- Hidrocortisona

d.- Dexametasona

e.- Deflazacort

8. Esteroides. Derivados sintéticos del cortisol, que tienen propiedades antiinflamatorias, suprimen la respuesta inmunológica, inhiben la producción de esteroides adrenocorticales y la liberación hipofisiaria de corticotropina.

Variable cualitativa, nominal, politómica

a.- Azatioprina

b.- Ciclofosfamida

c.- Mofetilmicofenolato

d.- Hidroxicloroquina.

e.- Cloroquina.

f.- Metotrexate.

g. Clorambucil.

9. Dosis de esteroide variable numérica continua: mg/kg/día.

- 10.** Edad. Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento. Variable cuantitativa, numérica continua: meses.
- 11.** Sexo biológico. Características fenotípicas asociadas a la presencia de sexocromosomas XX o XY. Variable cualitativa, nominal, dicotómica: femenino y masculino.
- 12.** Nefritis Lúpica variable categórica nominal, dicotómica: Sí y No.
- 13.** Cifra de leucocitos totales. Variable numérica, discreta: número de leucocitos/mm³
- 14.** Clasificación de nivel sérico de leucocitos variable cualitativa, nominal categórica: Leucocitosis, normal y leucopenia.
- 15.** Creatinina. Anhídrido de la creatina que se excreta por la orina y representa el producto final del metabolismo de la creatina. Su nivel de depuración permite inferir la función renal. Variable cuantitativa, numérica, continua.
- 16.** Nivel de creatinina. Variable cualitativa, nominal categórica.
 - I. Normal: (0.5- 0.8 mg/dl)
 - II. Elevada: (> 0.9mg/dl).
- 17.** Nivel Socioeconómico variable cualitativa nominal categórica: clasificación 1, 2, 3, 4 y 5 por los criterios de INP

ANEXO B

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS AL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO

INP

Servicio de Inmunología

Protocolo de investigación: Hipocomplementemia como factor de riesgo para mayor susceptibilidad de infección en pacientes de Lupus Eritematoso Sistémico

Investigador Responsable: Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Investigador Asociado: Susana García Pavón Osorio

- 1.- Expediente _____.
- 2.- Iniciales _____.
- 3.- Fecha de Nacimiento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)
- 4.- Sexo (Masculino)₁ (Femenino)₂
- 5.- Fecha de Diagnóstico ____/____/____ (dd/mm/aaaa)
- 6.- Duración de la enfermedad _____ (meses).
- 7.- Nivel Socioeconómico: (N1)₁ (N2)₂ (N3)₃ (N4)₄ (N5)₅
- 8.- Padece nefritis lúpica: (NO)₀ (SI)₁
- 9.- Nivel sérico de creatinina: (Normal)₁ (Elevada)₂
10. Nivel sérico de IgG: (Normal)₁ (Elevada)₂ (Baja)₃
- 11.- Presencia de evento infeccioso: ₀No | ₁Si.
- 12.- Infección: ₁No Grave | ₂Grave.
- 13.- Infección en: |₁Vías Urinarias | ₂Rinofaringitis | ₃Sinusitis | ₄Otitis | ₅Neumonía |
|₆GEPI | ₇Piel y faneras | ₈Virales Graves | ₉SNC.
- 14.- Niveles séricos de C3 _____ (mg/dl) ₁Normal | ₂ Bajo
- 15.- Niveles séricos de C4 _____ (mg/dl) ₁Normal | ₂ Bajo
- 16.- Niveles séricos de CH50 _____ (U/ml) ₁Normal | ₂ Bajo
17. Cifra de leucocitos: _____ (mm³)
18. Clasificación de acuerdo a la cifra de leucocitos (Normal)₁ (Leucopenia)₂ (Leucocitosis)₃
19. Cifra de linfocitos: _____ (mm³)
20. Clasificación de acuerdo a la cifra de Linfocitos (Normal)₁ (Linfopenia)₂

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE SEGUIMIENTO

INP

Servicio de Inmunología

Protocolo de investigación: Hipocomplementemia como factor de riesgo para mayor susceptibilidad de infección en pacientes de Lupus Eritematoso Sistémico

Investigador Responsable: Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Investigador Asociado: Susana García Pavón Osorio

VISITA No. _____

1. Fecha ____/____/____ (dd/mm/aaaa).

2. Toma esteroide: (NO)₀ (SI)₁

3. Cual esteroide: ₁Metilprednisolona | ₂Prednisona | ₃Hidro cortisona
| ₄Dexametasona | ₅Deflazacort

4. Dosis de Esteroide _____ mg/kg/día.

5. Inmunosupresor: (NO)₀ (SI)₁

6. Cual inmunosupresor: | ₁ Azatioprina | ₂Ciclofosfamida| ₃ Mofetilmicofenolato |
| ₄Hidroxicloroquina | ₅Cloroquina | ₆Metotrexate | ₇Clorambucil|

7. Vía de administración: | ₁ Oral | ₂ Intravenosa|

8. Padece nefritis lúpica: (NO)₀ (SI)₁

9. Nivel sérico de creatinina: (Normal)₁ (Elevada)₂

10. Presencia de evento infeccioso: ₀No | ₁Si

11. Infección: ₁No Grave | ₂Grave.

12. Infección en: | ₁Vías Urinarias | ₂Rinofaringitis | ₃Sinusitis | ₄Otitis |
| ₅Neumonía | ₆GEPI | ₇Piel y faneras | ₈Virales Graves | ₉SNC.

13. Niveles séricos de C3 _____ (mg/dl)₁Normal | ₂ Bajo

14. Niveles séricos de C4 _____ (mg/dl)₁Normal | ₂ Bajo

15. Niveles séricos de CH50 _____ (U/ml) ₁Normal | ₂ Bajo

16. Cifra de leucocitos: _____ (mm³)

17. Clasificación de cifra de leucocitos (Normal)₁ (Leucopenia)₂ (Leucocitosis)₃

18. Cifra de linfocitos: _____ (mm³)

19. Clasificación de cifra de linfocitos (Normal)₁ (Linfopenia)₂

20.- Complemento: ____/____/____ (Complemento Normal)₀ (Hipocomplementemia intermitente)₁
(Hipocomplementemia persistente)₂

21.- Número de eventos infecciosos/año: ____

ESQUEMA 1

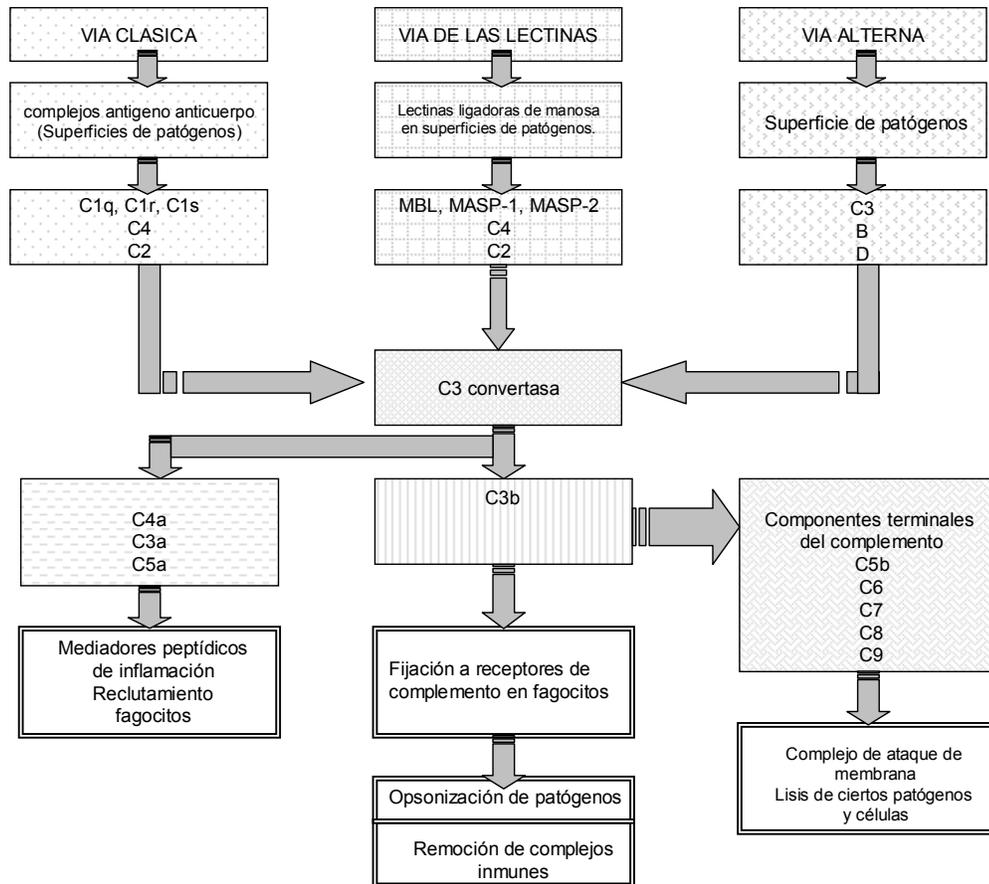


Fig.1 Distribución por sexo

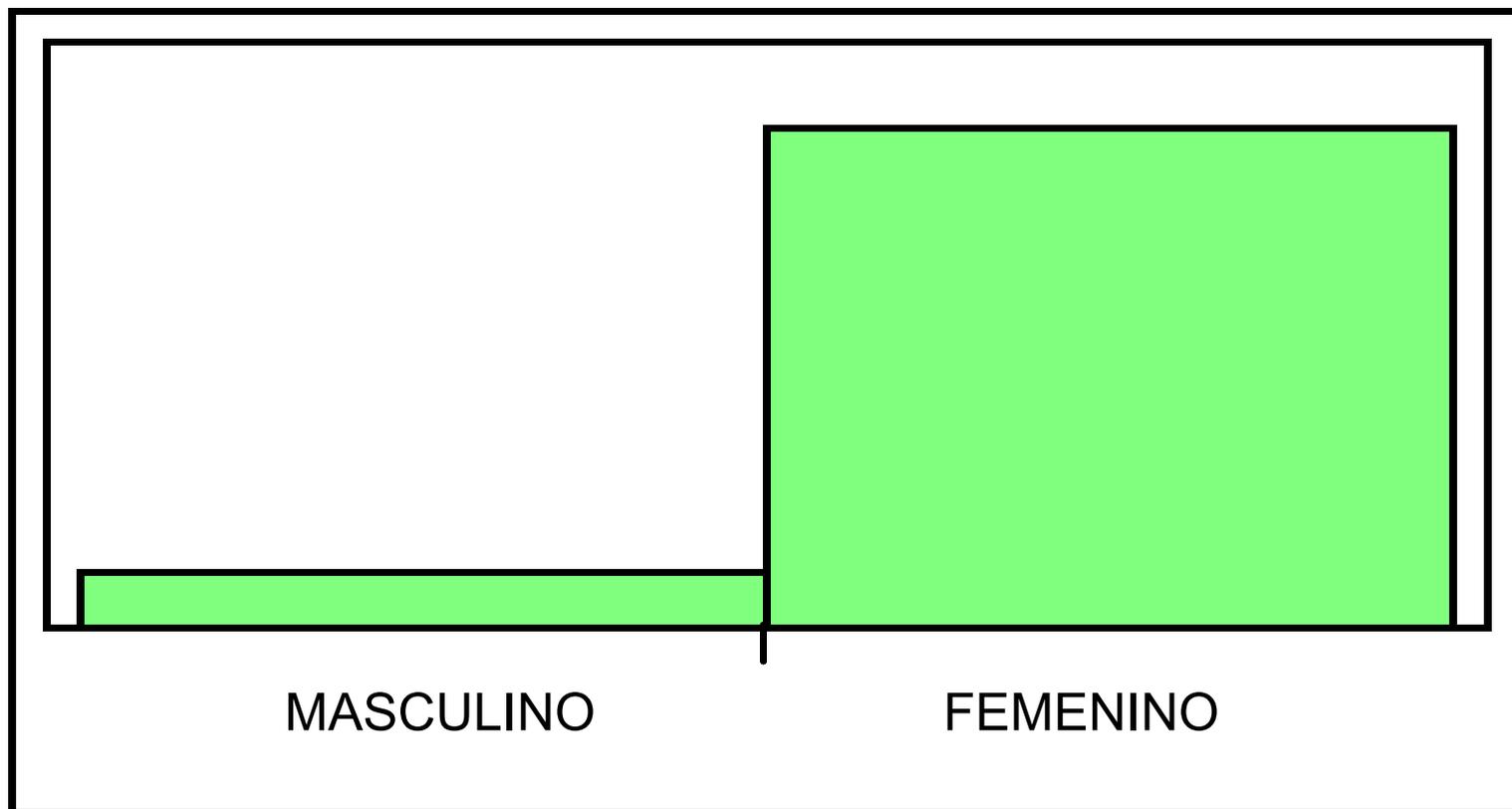
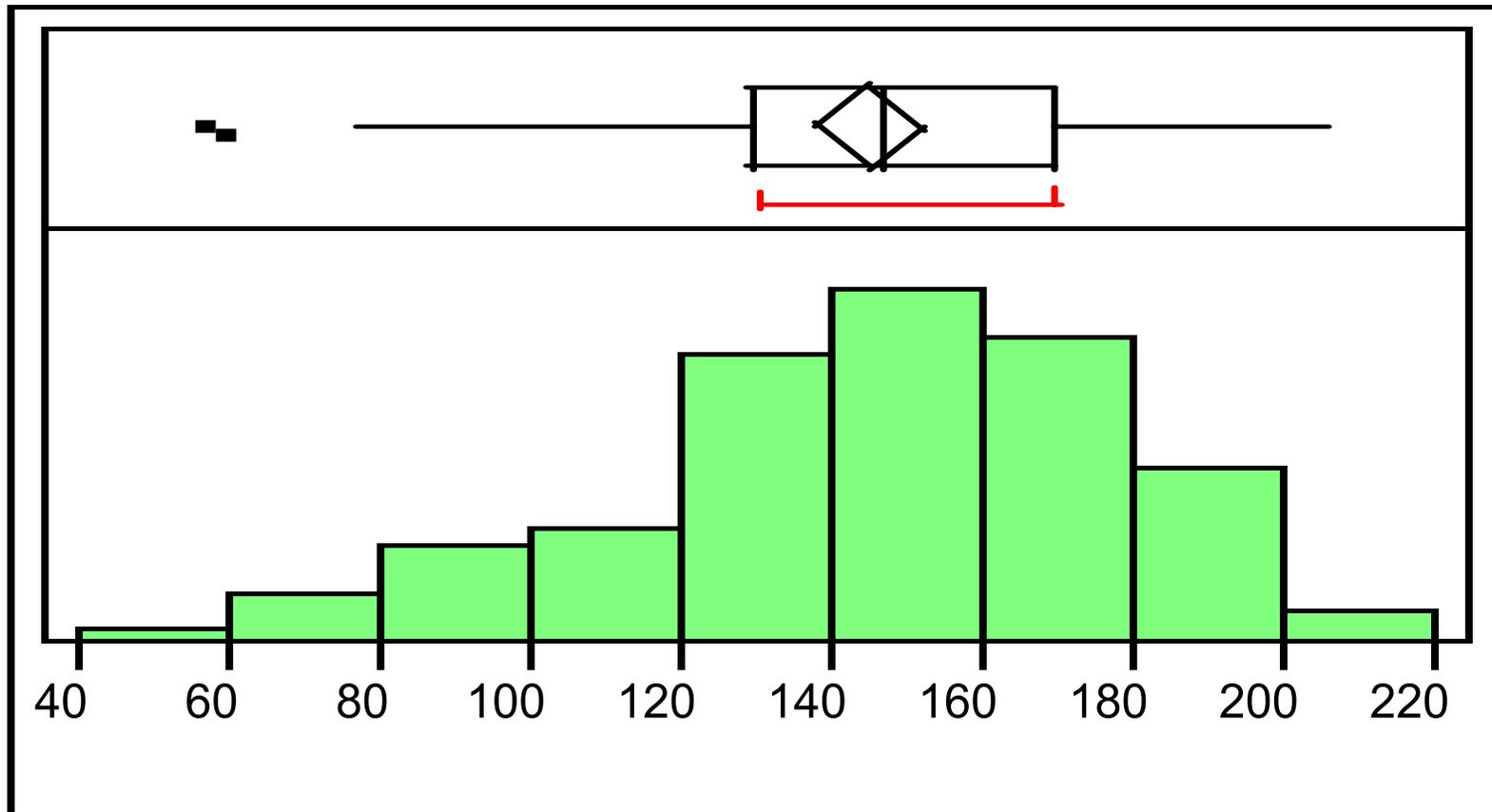


Tabla 1. Distribución de acuerdo al nivel de complemento sérico

Clasificación	Núm de casos	Porcentaje
H.P	29	33%
H.I	29	33%
N	31	34%
Total	89	100%

Fig. 2 Distribución de acuerdo a edad en meses



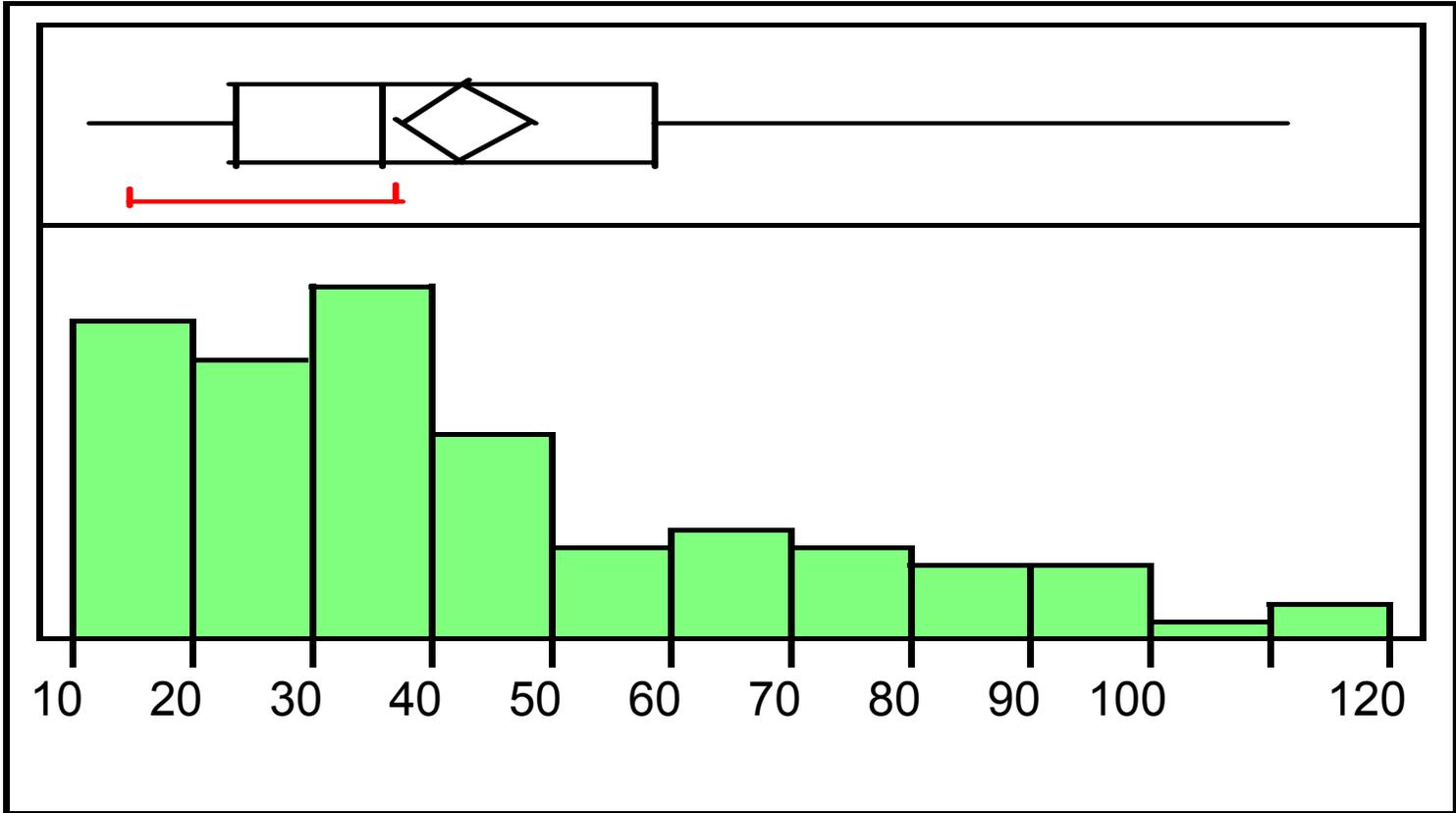
Media: 145.5 meses
Desv estándar 33.3 meses

Tabla 2 Edad en meses de acuerdo al grupo de clasificación

Clasificación	Media	Desv Estándar
H.P	144.1	33.7
H.I	142.7	35.7
N	149.5	31.5

P= 0.71 (ANOVA)

Fig 3. Meses de evolución.



Mediana: 36.0 meses
RIC: 35.0 meses

Máximo: 111.0 meses
Mínimo: 12.0 meses

Tabla 3 Meses de evolución de acuerdo a clasificación

Clasificación	Mediana	RIC	Máx	Min
H.P	32	28	111	12
H.I	42	54	110	12
N	34	25	103	12

P= 0.1949 (Prueba de Kruskal- Wallis)

Fig 4. Clasificación de acuerdo a nivel socioeconómico

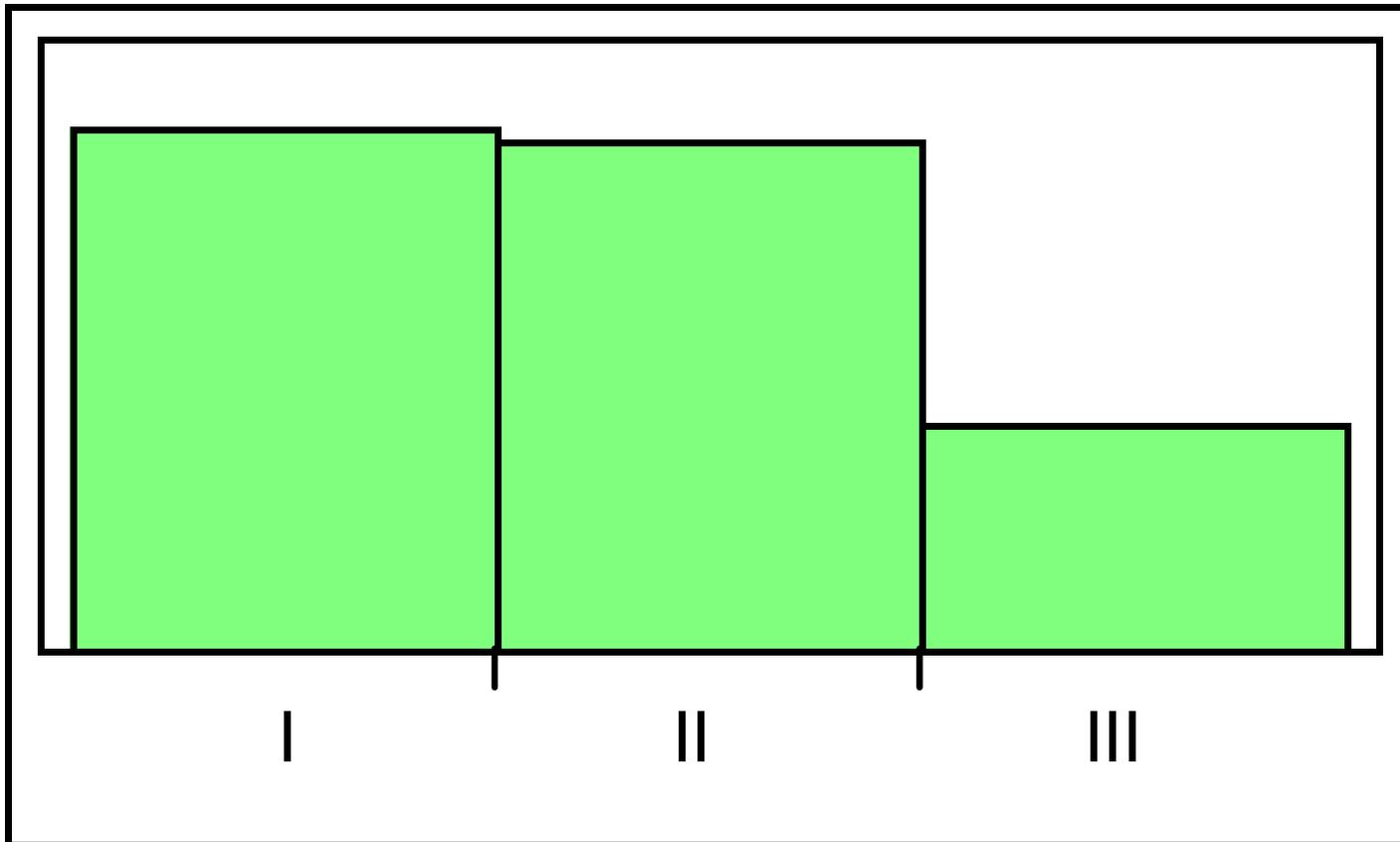


Tabla 4 Distribución de acuerdo a nivel socioeconómico

Clasificación	I	II	III
H.P	13 (44.8%)	11 (37.9%)	5 (17.2%)
H.I	12 (41.4%)	12 (41.4%)	5 (17.2%)
N	12 (38.7%)	13 (41.9%)	6 (19.4%)

P= 0.9926
(Prueba de X²)

Fig 5. Nivel de complemento sérico al momento del diagnóstico.

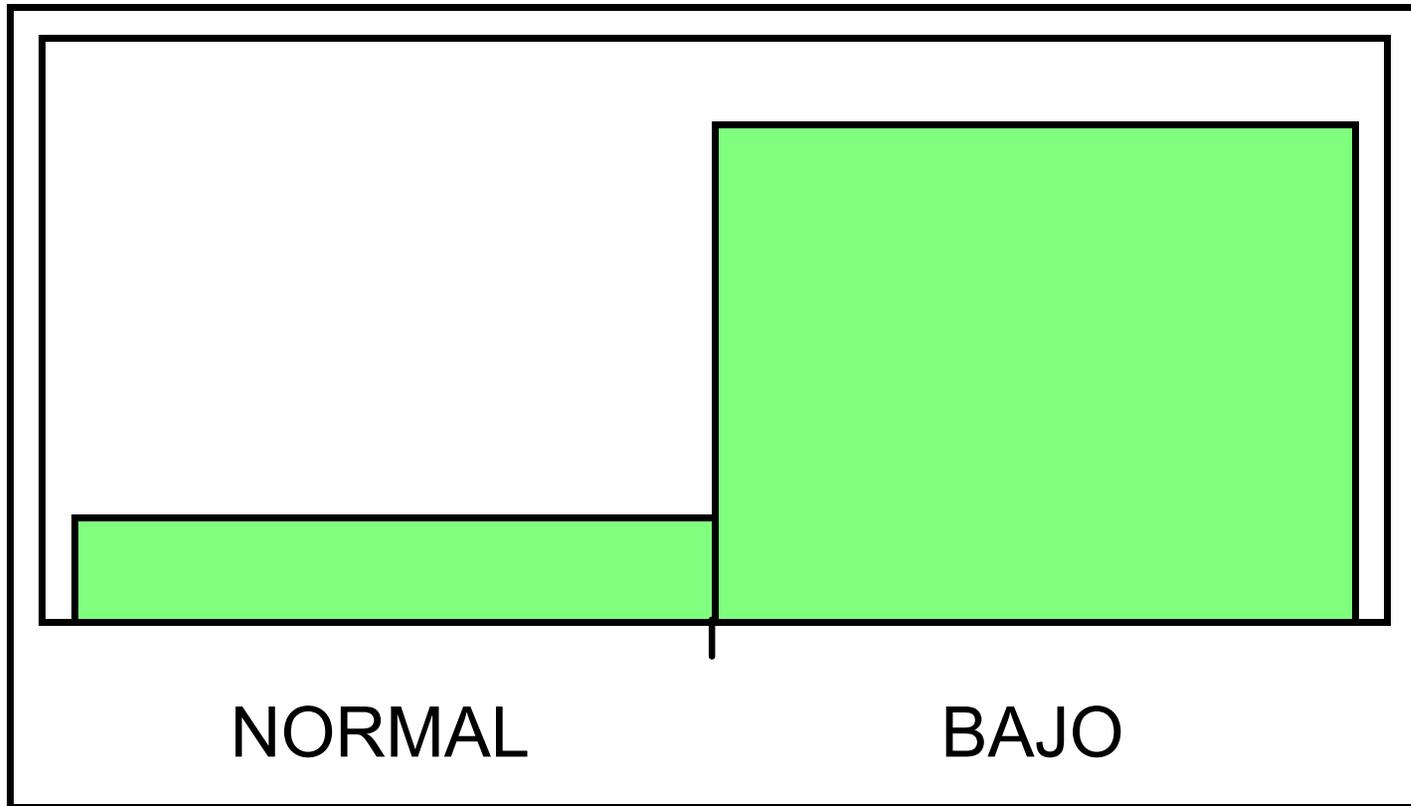


Tabla 5. Nivel de complemento sérico al momento del diagnóstico de acuerdo a clasificación

Clasificación	Normal	Bajo
H.P	1 (3%)	28 (97%)
H.I	3 (10%)	26 (90%)
N	12 (39%)	19 (61%)

p= 0.0007

Fig 6. Pacientes que presentaban infección al momento del diagnóstico

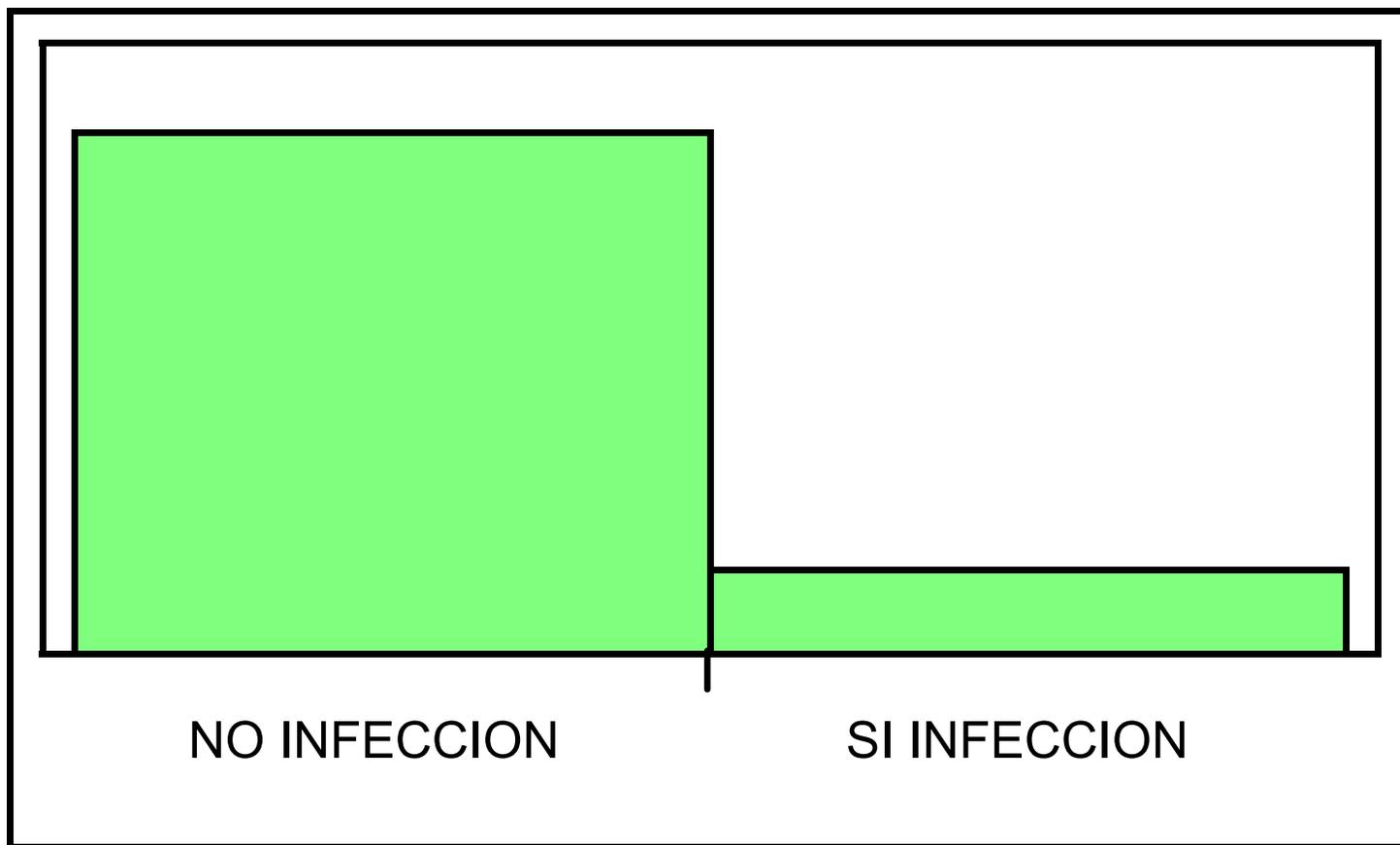
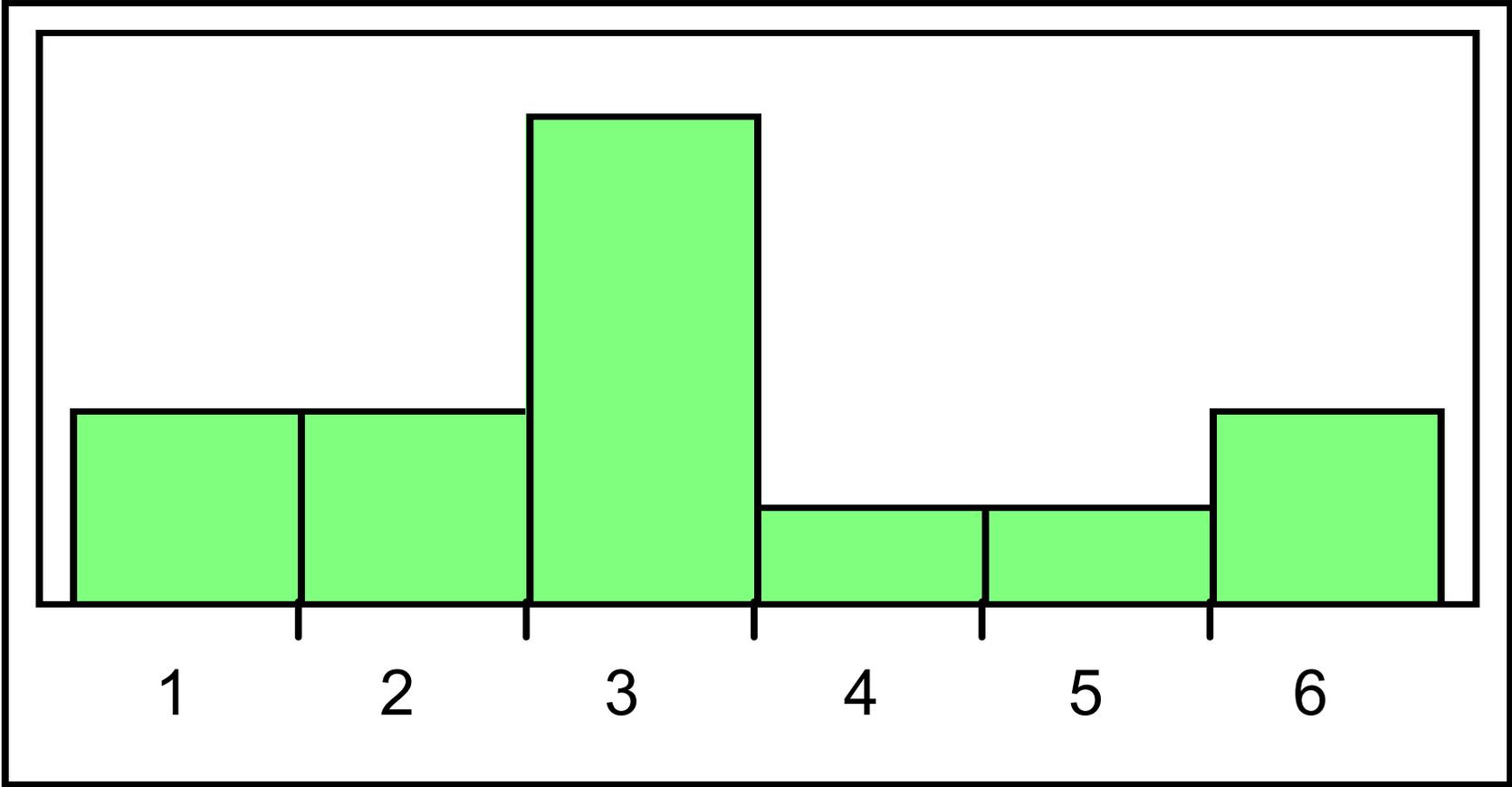


Tabla 6 Distribución de acuerdo presencia de infección al momento del diagnóstico

Clasificación	SI	NO
H.P	9 (31%)	20 (69%)
NO H.P	4 (7%)	56 (93%)

P = 0.004 (Prueba Exacta de Fisher)

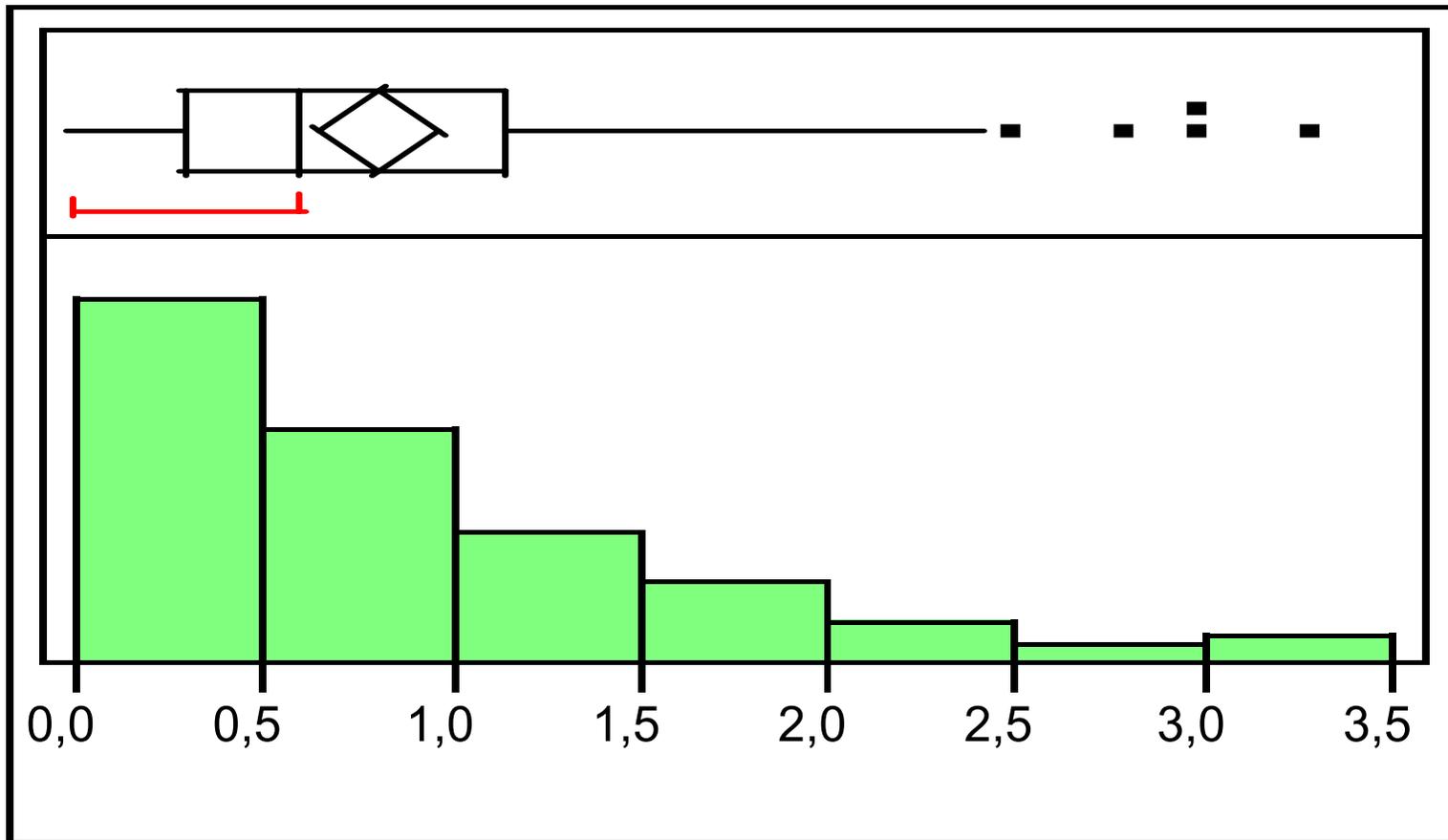
Fig 7. Sitio de infección en los pacientes que debutaron con infección



- 1. I.V.U
- 2. Sinusitis
- 3. Neumonía

- 4. GEPI.
- 5. Piel
- 6. Vulvovaginitis

Fig 8. Número de infecciones por año.



Mediana: 0.60
RIC: 0.85

47

Máximo: 3.30
Mínimo: 0.00

Fig 9. Número de infecciones por año de acuerdo a meses de evolución

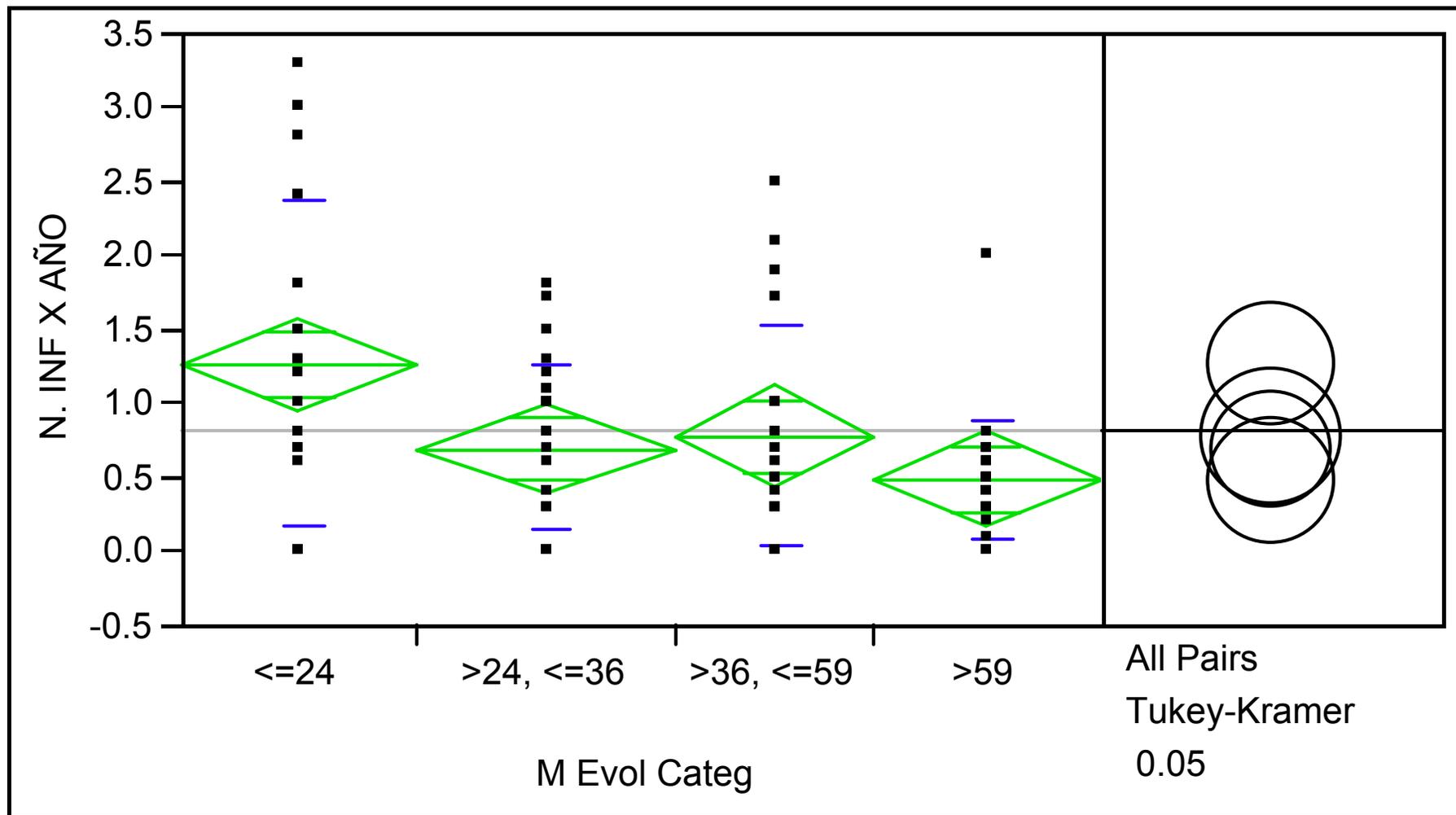


Fig 10. Número de infecciones por año de acuerdo al género

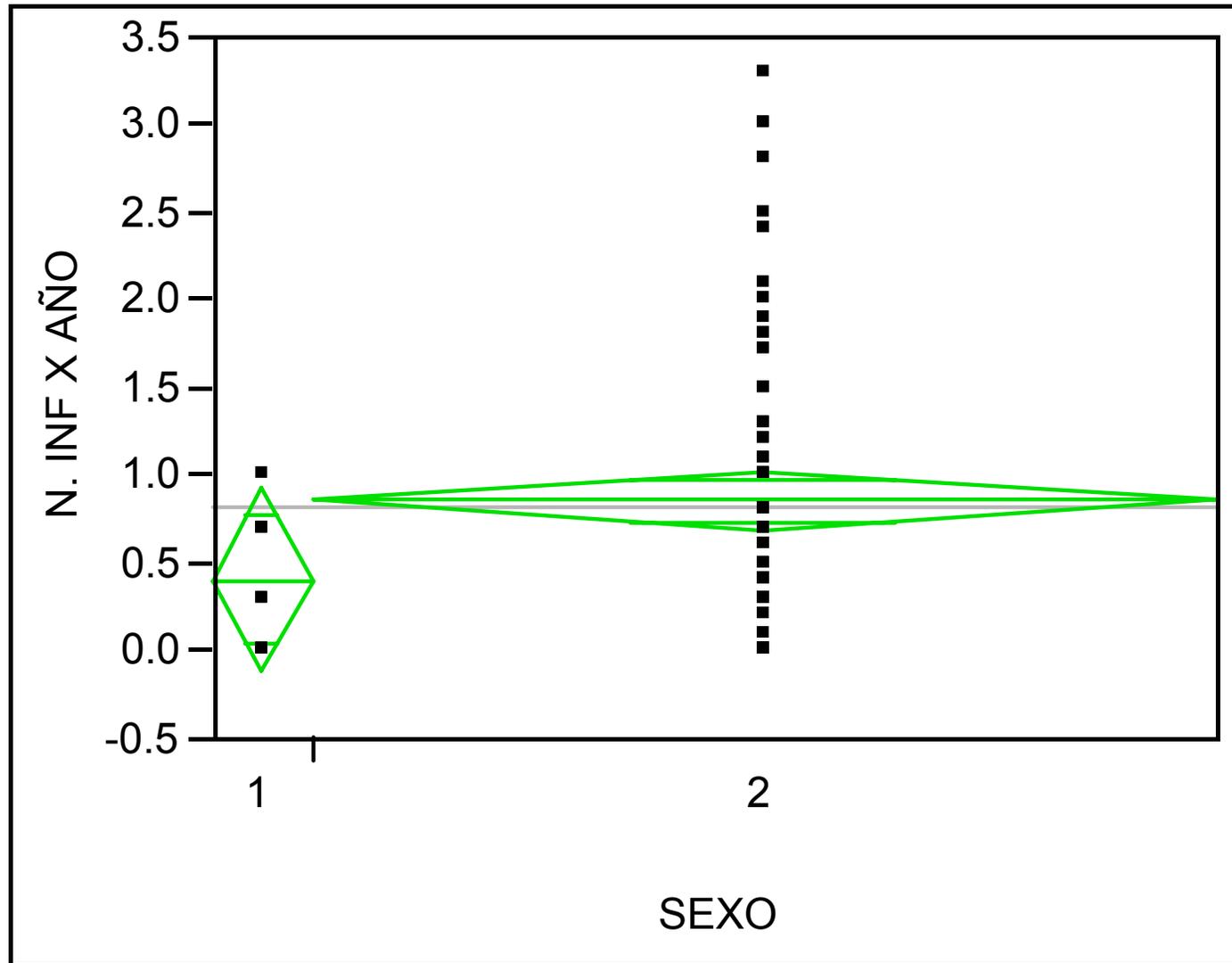


Fig 11. Número de infecciones por año de acuerdo a la edad.

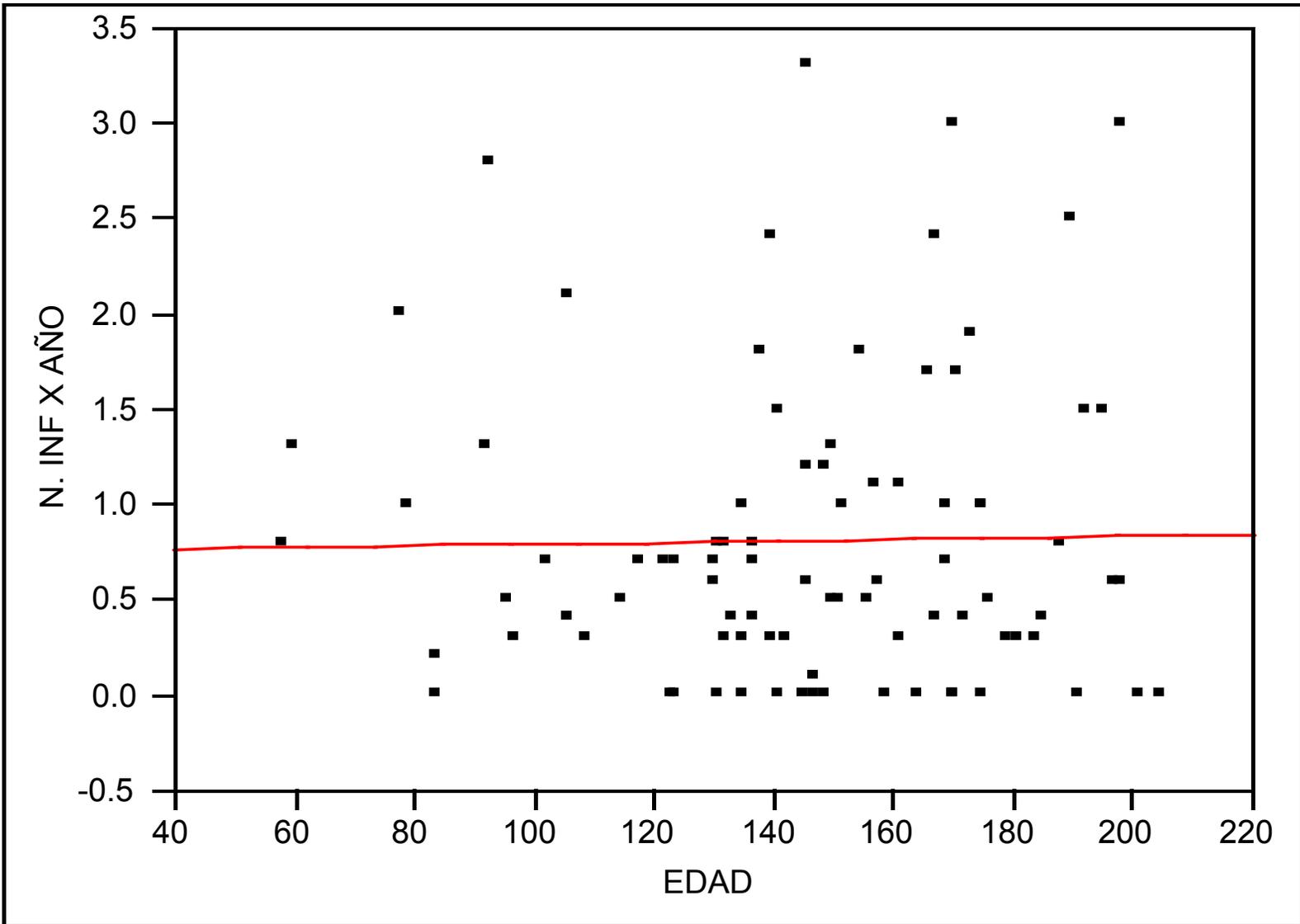


Fig 12. Núm de infecciones por año de acuerdo a la clasificación de complemento sérico

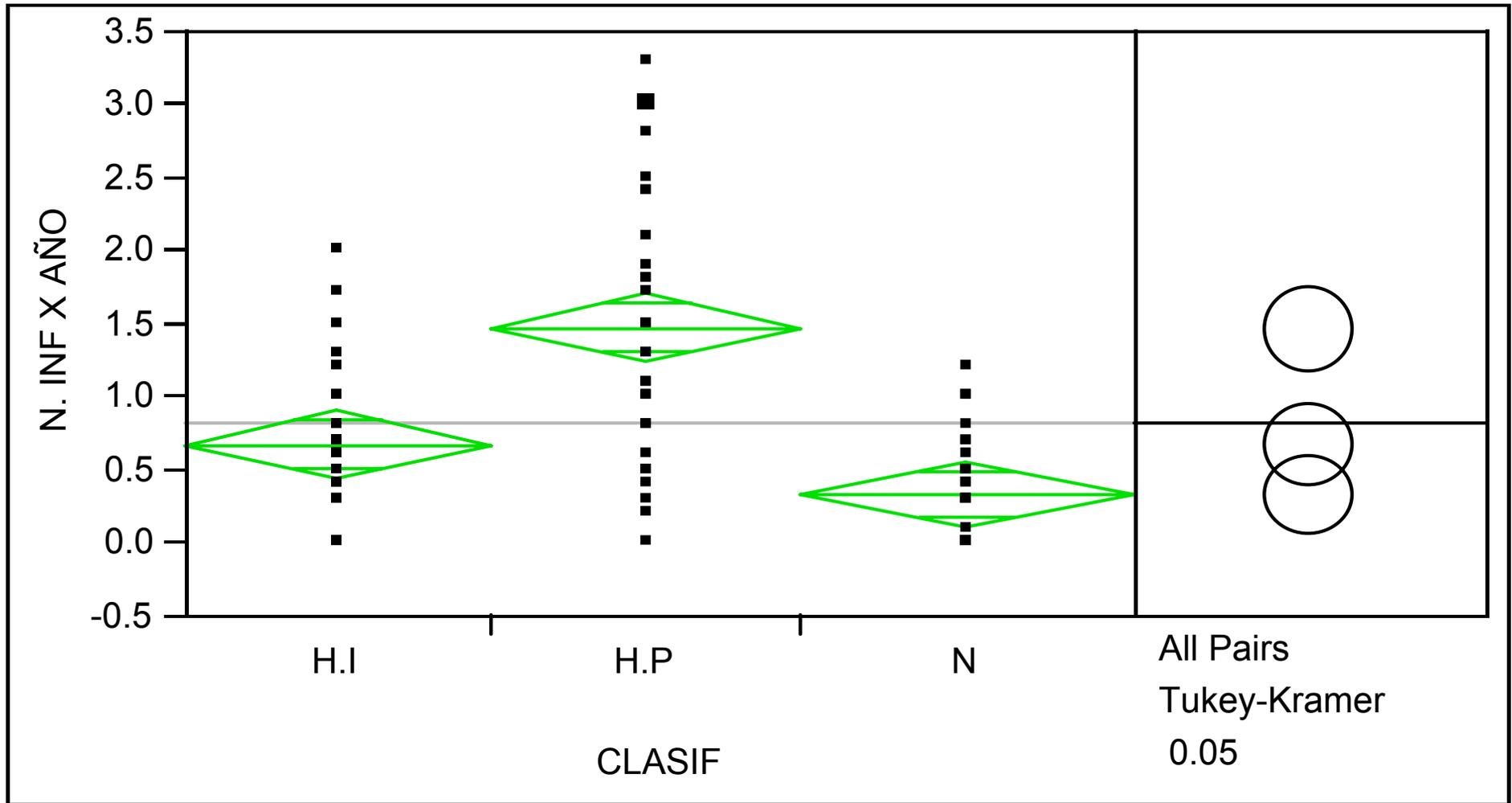


Tabla 7 Núm de infecciones por año de acuerdo a la clasificación

Clasificación	Núm de casos	Media	Error Std
H.P	29	1.47 ^a	0.12
H.I	29	0.68 ^b	0.12
N	31	0.33 ^b	0.11

P<0.0001 (ANOVA)

Niveles no conectados por la misma letra son significativamente diferentes

Tabla 8. Predominio de gravedad de infección de acuerdo a clasificación

Clasificación	Gravedad I		Gravedad II		Gravedad III	
		Media		Media		Media
H.P	A	2.31	A	1.21	A	0.24
H.I	A	2.59	B	0.45	B	0.03
N	B	0.81	B	0.19	B	0.00
ANOVA	p=0.0016		p=0.0008		p=0.0072	

Clasificación por grupos no conectados con la misma letra son significativamente diferentes.

Tabla 9. Factores confusores

Factores confusores	p	power
N.Socioeconómico	0.27	0.27
Nefritis Lúpica	0.41	0.13
Uso de esteroide	<0.0001	1.00
Uso de inmunosupresor	<0.0001	1.00
Leucopenia	0.11	0.44
Linfopenia	0.58	0.14

Tabla 10. Tipo de esteroide al que se asoció mayor número de infecciones.

Tipo de esteroide		Media
Prednisona	A	1.78
Hidrocortisona	B	0.13
Dexametasona	B	0.13
Metilprednisolona	B	0.08
Deflazacort	B	0.02

ANOVA $p < 0.0001$

Tipos de esteroide no conectados con la misma letra son significativamente diferentes.

Tabla 11. Dosis de esteroide a la que se asoció mayor número de infecciones

ANOVA X: Dosis de esteroide, Y: Num. Infecciones

DOSIS DE ESTEROIDE		Media
Dosis antiinflamatoria moderada	A	0.20
Dosis antiinflamatoria leve	A	0.14
Dosis inmunosupresora	A	0.13
Pulso de Metilprednisolona	A	0.08

ANOVA $p = 0.057$, Poder = 0.6239

Dosis de esteroide no conectados con la misma letra son significativamente diferentes.

Tabla 12. Inmunosupresor al que se asoció mayor número de infecciones

Tipo de inmunosupresor		Media
Ciclofosfamida	A	1.20
Azatioprina	B	0.47
Cloroquina	B C	0.19
Metotrexate	C	0.10
Hidroxicloroquina	C	0.04
Mofetilmicofenolato	C	0.03
Clorambucil	C	0.03

ANOVA $p < 0.0001$

Inmunosupresores no conectados con la misma letra son significativamente diferentes.

Tabla 13. Porcentaje de infecciones de acuerdo al uso de inmunosupresor

Inmunosupresor	%
Ciclofosfamida	57.8
Azatioprina	22.7
Cloroquina	9.2
Metotrexate	4.9
Hidroxicloroquina	2.2
Mofetilmicofenolato	1.6
Clorambucil	1.6
Total	100

Tabla 14. Relación entre clasificación y nefritis lúpica

Clasificación	No Nefritis Lúpica	Si Nefritis Lúpica
H.P	15 (16.8%)	14 (15.7%)
H.I	19 (21.4%)	10 (11.2%)
N	20 (22.5%)	11 (12.4%)

p= 0.4873

Tabla 15. Tipo de inmunosupresor usado en los diferentes grupos de clasificación

Clasificación	AZT	CFM	IND. LENTOS	MTX
H.P	6 (4.9%)	18 (16.9%)	3 (4.6%)	2 (2.6%)
H.I	4 (4.9%)	19 (6.9%)	5 (4.6%)	1 (2.6%)
N	5 (5.2%)	15 (18.1%)	6 (4.9%)	5 (2.8%)

Prueba de X2:
p=0.5372

BIBLIOGRAFÍA

1. Sestak, Nsth, Harley. Genetic of systemic Lupus Erythematosus: How far Have We come?. *Rheum Dis Clin N Am* 31 (2005) 223-244.
2. Paton, Cheong, Kong. Risk Factors for infection in Malasyan patients with systemic lupus erythematosus. *Vol 89 (7) 1996: 531-538.*
3. Wallace, Hahn. Infections in Lupus Erythematosus. In *Dubois`Lupus Erythematosus. 2002; Lippincott Williams. pp 917-923.*
4. Gladman, Hussain, Ibañez. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus (2002) 11, 234-239.*
5. Zonana- Nacach, Camargo- Coronel. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus (2001) 10, 505-510.*
6. Cervera, Khamashta, Font. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 5 – Year Period. *Medicine 78: 167-75, 1999.*
7. Staples, Gerding, Decker. Incidence of infection in systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism. Vol 17, No. 1. 1974 pp: 1-10.*
8. Lliopoulos, Tsokos. Immunopathogenesis and Spectrum of Infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum 25: 318-336.*
9. Kang, Park. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Current Opinion in Rheumatology 2003; 15: 528-534.*
10. Hellman, Petri, Whiting- O Keefe. Fatal infections in Systemic Lupus Erythematosus: The role of Opportunistic Organism. *Medicine 1987 Vol 66 Num 5 : 341-348.*
11. Mok, Lee, Ho. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheuamtology 2000; 39: 399-406.*
12. Petri, Genovese. Incidente if and Risk Factors for Hospitalizations in Systemic Lupus Erythematosus: A prospective Study of The Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol 1992; 19: 1559-65.*
13. Watanabe, Duffy, Gladman. Infection and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Hospitalized Patients *J Rheumatol 1991; 18: 1180-4.*
14. Zandman- Goddard. SLE and infections *Clin Rev Allergy Immunol 2003; 25 (1): 29-40.*

15. Ginzler, Diamond, Kaplan. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, Vol 21, No. 1 (1978) : 37-44.
16. Petri. Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. Vol 24, No. 2, 1998 p: 423-455.
17. Lortholary, Casassus, Cohen. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adult with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1141-1144.
18. M Putri Baltimore. Predictive value of hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1993 S303.
19. García, Marcos, Pons-Estel. Male systemic lupus erythematosus in a Latin American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14, 938-946.
20. Nossent. Course and Prognostic Value of systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index in Black Caribbean Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Vol 23, No. 1; 1993: pp 16-21.
21. Mok, Mak, Chu. Long Term Survival of Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 2005; 84: 218-224.
22. Bombardier, Gladman, Urowitz. Derivation of SLEDAI. *Arthritis and Rheumatism* 1992, 35; 630-640.
23. Stiehm, Ochs, Winkelstein. *Immunologic Disorders in Infants and children*. 5ta Ed; 2004: 652-683.
24. Molina. Complement and immunity. *Rheum Dis Clin N Am* 30 (2004) 1-18.
25. Goldfarb, Parrillo. Complement. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No 12 (Suppl).
26. Molina. Update on complement in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 2002, 14: 492-497.
27. Kirou, Salmon, Crow. Soluble Mediators as Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus: Cytokines, Immunoglobulin Receptors, and the Complement System. *Rheum Dis Clin N Am* 32 (2006) 103-119.
28. Tosi. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 241-9.
29. Wen. Atkinson, Giclas. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 585-93.

30. Sturfelt. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology* 2005; 44 (10): 1227-32.
31. Holers. Complement deficiency states, disease susceptibility, and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* Vol 42, No. 10, 1999 pp 2023-2025.
32. Tsukamoto, Horiuchi, Nagae. Molecular analysis of a novel hereditary C3 deficiency with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 3330(1): 298-304.
33. Karp. Complement and systemic lupus erythematosus. *Curr Opinion in Rheumatology* 2005, 17: 538-542.
34. Chester. *Immunology letters* Volume 14, Sigue 13, 1987 págs 175-181.
35. Ward, Pyun. Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* Vol 38, No. 10; 1995, pp 1492-1499.
36. Maxted, Sunil, Ruff. Study of critically ill patients with systemic lupus erythematosus. *Critical Care Medicine* vol 24 (6), 1996, pp 981-984.
37. Esdaile, Abrahamowicz, Joseph. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* Vol 39, No. 3 1996 pp 370-378.
38. Kue- Hsiung, Ching-Yuang, Ting-Chien. Complete absence of the third component of complement in a patient with repeated infections. *Clinical Immunology and Immunopathology* Vol 20, Issue 3, 1981 pags: 305-312.
39. Carroll. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annu Rev Immunol.* 1998. 16: 545-68.
40. Manderson, Botto, Walport. The role of complement in the development of Systemic Lupus Erythematosus. *Annu Rev Immunol.* 2004. 22: 431-56.
41. Ramos-Casals, Campoamor, Chamorro, Salvador, Segura. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid síndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus* (2004) 13, 777-783.
42. Michelle Petri. Review of Clasification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 31 (2005) 245-254.
43. Rosner Bernard. *Fundamentals of Bioetics.* Fourth Edition, Belmont, CA, Duxbury Press, 1995.p. 283.