



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**"LINFOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE INFECCIONES GRAVES EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO"**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALICO

A S E S O R:

DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN



México D.F.

2011



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.

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

PROFESOR TITUTAL DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

JEFE DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. EDUARDO CARILLO MARAVILLA

ASESOR DE TESIS
DIRECCIÓN GENERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN

DIRECTOR DE TESIS
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y sobre todas las cosas, a mi padres, que me han apoyado en todo momento a realizarme en mi día a día.

A Claudio, mi hermano, quien ha sido un ejemplo a seguir en mi formación como persona y como médico.

A todos mis maestros y profesores que me han entusiasmado a seguir en mi camino dentro de la medicina y a estar en busca de la excelencia. En especial a la Dra. Diana Gómez Martín a quien le agradezco su paciencia y su extraordinaria disposición en todo momento para la realización de esta tesis.

A mis amigos de siempre y a los muchos nuevos amigos que encontré durante mi formación como especialista, siempre serán una parte muy significativa para mí.

A Ale por estar sin condiciones junto a mí y darle a mi vida muchos más días buenos que malos.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN

II. MARCO TEÓRICO

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

IV. JUSTIFICACIÓN

V. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN

VI. HIPÓTESIS

VII. ÁREA DE ESTUDIO

VIII. OBJETIVOS DEL ESTUDIOS

PRIMARIO

SECUNDARIOS

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

X. RESULTADOS

XI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

XII. ANEXOS

XIII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es prototipo de las enfermedades autoinmunes, la cual afecta a población joven y en mayor medida a mujeres. La afección del LEG puede ser prácticamente a cualquier órgano; siendo sus principales alteraciones las renales, articulares, cutáneas, cardiopulmonares, sistema nervioso y hematológicas.

A nivel hematológico, pueden presentarse diversas manifestaciones en los pacientes con LEG (anemia hemolítica, trombocitopenia, etc.), siendo una de las principales la linfopenia, la cual tiene prevalencia hasta del 80%.

La linfopenia tiene distintas implicaciones en el LEG, y por lo general constituye una manifestación de actividad. Se ha reportado la existencia de alteraciones cuantitativas y funcionales en linfocitos T activados, células T reguladoras (Tregs) y células Th17, las cuales están asociadas a la presencia de linfopenia en pacientes con LEG. Este perfil de alteraciones puede formar parte del esquema fisiopatogénico de la enfermedad y perpetuar la presencia de autoinmunidad. Lo anterior abre campo de investigación para buscar la asociación entre la presencia de linfopenia en pacientes con LEG y el desarrollo de infecciones graves. Estas alteraciones en la respuesta celular probablemente están relacionadas con un incremento en la prevalencia de infecciones graves y por lo tanto, un aumento significativo en la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes.

Por lo anterior, la asociación entre la presencia de linfopenia y riesgo de infecciones graves en pacientes con LEG, potencialmente podría establecer vigilancia más estrecha ante la presencia de dicha alteración hematológica y establecer estrategias terapéuticas que pudieran disminuir el riesgo de infecciones graves en estos pacientes.

II. MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una patología de carácter autoinmune con afección multiorgánica, la cual presenta una extensa gama de manifestaciones tanto clínicas como inmunológicas [1]. Hasta el 90% de los pacientes afectados suelen ser mujeres en edad reproductiva (principalmente entre los 20 y 30 años de edad). El LEG se considera una enfermedad que presenta inflamación crónica la cual puede afectar piel, articulaciones, riñón, pulmón, sistema nervioso y serosas principalmente [2]. De hecho, esta inflamación puede afectar cualquier órgano, por lo tanto los signos y síntomas en esta patología suelen ser muy extensos y variados. La diversidad de la expresión del LEG, se ha atribuido a múltiples factores, tales como: genética, medio ambiente, estatus socio-demográfico, grupos étnicos (principalmente africanos americanos, hispanos, ciertas poblaciones asiáticas), entre otros [3].

Las manifestaciones clínicas del LEG son variadas, siendo desde síntomas generales (fiebre, pérdida de peso, linfadenopatías, alopecia, etc.), articulares (rigidez matutina, derrame articular, sinovitis), vasculares (fenómenos de Raynaud, *livedo reticularis*, trombosis venosa profunda, etc.), pulmonares (neumonitis lúpica, tromboembolia pulmonar, entre otros), gastrointestinales (ascitis, hepatoesplenomegalia), renales (glomerulonefritis, trombosis renal, etc.), neurológicas (crisis convulsivas, psicosis), cutáneas (hipersensibilidad, lesiones discordes, entre otras) y hematológicas [4,5].

Dentro de las manifestaciones hematológicas del LEG, se consideran alteraciones frecuentes en pacientes tanto con enfermedad activa como en remisión. Las alteraciones a nivel sanguíneo pueden incluso ser tan prevalentes como hasta el 80 o 90% de los pacientes con LEG [6,7]. Dentro de las manifestaciones hematológicas se presenta como la más común la anemia, por lo general de característica normocítica normocrómica (anemia por mala utilización de hierro) que traduce por lo general una enfermedad crónica [7]. Se puede presentar anemia de tipo

hemolítica (10% prevalencia) generalmente en las agudizaciones de la enfermedad, afección multisistémica y severa [8]. A nivel plaquetario la trombocitopenia (cifras menores a 100,000/ml) es la manifestación más común (15% de prevalencia) y puede llegar a ser un problema recurrente, si bien se encuentra mediado por interacciones inmunes, pareciera no correlacionar con la cifra plaquetaria total [9].

Con respecto a la leucopenia (cifras menores a 4000 K/ul) como manifestación hematológica del LEG, se presenta comúnmente (aproximadamente en un 20% de los pacientes) y por lo general refleja actividad de la enfermedad [5,10]. Dicha leucopenia puede ser secundaria a neutropenia, linfopenia o a una disminución importante de basófilos y/o eosinófilos circulantes. La neutropenia puede presentarse como resultado de mecanismos inmunes, fármacos, disfunción de la médula ósea o hiperesplenismo; también se han descrito defectos funcionales de los neutrófilos como parte de interacciones inmunológicas (complejos inmunes, inhibición de los factores quimiotácticos derivados del complemento) [11].

Por su parte, la linfopenia (cuentas totales de linfocitos menores de 1,500 K/ul) es una de las manifestaciones más comúnmente encontradas en los pacientes con LEG cuando se encuentran sin tratamiento [12, 24], y se ha relacionado a actividad de la enfermedad [13]. Se han propuesto diversos mecanismos para la explicación de este fenómeno, como autoanticuerpos contra moléculas de superficie de los linfocitos, opsonización, apoptosis, entre otros [14]. Así mismo, la lisis mediada por complemento es considerado otro de los mecanismos por el cual se puede explicar el descenso en la cuenta de linfocitos en algunos pacientes con LEG [15].

Para la explicación de los fenómenos que ocurren durante un estado de linfopenia, se han realizado diversos estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. Actualmente se reconoce que la linfopenia *per se* no es capaz de inducir el desarrollo de patologías autoinmunes. La evidencia actual sugiere que se requieren de otros elementos que se unan a la presencia de linfopenia para que este factor se asocie al desarrollo de patología autoinmune tanto en diversos modelos

murinos, como en humanos. Kuprika [16] sustenta la teoría del “doble hit”, en la cual se sugiere que en la presencia de linfopenia, los mecanismos que generalmente sirven para mantener la tolerancia inmunológica del huésped (en otros palabras, que no exista clonas autoreactivas), se encuentran temporalmente disfuncionales. Lo anterior provoca una proliferación de células T periféricas que aunado a una señal de daño adicional (Vg. Inflamación), provocara una respuesta patológica autoinmune. Con lo anterior queda de manifiesto que la linfopenia no produce una respuesta patológica autoinmune por si sola, pero deberá de ser considerada como un cofactor para el desarrollo de patología autoinmune [17]. Dentro del modelo desarrollado por este autor, en donde mencionan “señales de daño adicionales” para el desarrollo de autoinmunidad en un ambiente de linfopenia, se han realizado diversos estudios buscando dichos elementos adicionales, ya que una vez pudiéndose identificar estas, pueden ser motivo para desarrollar terapias blanco. Se ha propuesto que diversas alteraciones a nivel de la producción y función de la interleucina 7 (IL-7) funcionan como uno de estos elementos capaces de regular el desarrollo de patología autoinmune en presencia de linfopenia [18]. En un estudio realizado en Canadá [19], Calzacia *et al* realizaron un estudio en modelos animales en los cuales se observó que la presencia de un ambiente linfopénico no predisponía al desarrollo de enfermedad autoinmune (diabetes autoinmune en este caso), pero al añadir al modelo IL – 7 exógeno o un aumento endógeno de dicha sustancia asociado a la linfopenia provocaba una profunda expansión de clonas autoreactivas. Junto con lo anterior, se han estudiado también otras sustancias, como la IL – 2, cuyo papel dentro de la fisiopatogenia de diversas enfermedades autoinmunes ha sido demostrado por distintos grupos y para múltiples patologías autoinmunes tanto órgano específicas, como sistémicas, como es el caso del LEG. [20]. Esta citocina es requerida para la activación de linfocitos T, B y células NK, por lo anterior es capaz de propagar la respuesta inmune y terminarla ya que promueve la activación de muerte celular inducida por activación en linfocitos T. Otro de los actores importantes dentro del desarrollo de la linfopenia son las proteínas reguladoras del complemento. En este respecto, un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el 2006 [21], demostró que las proteínas de anclaje CD55 y CD 59, las cuales tienen propiedades

inhibitorias, se encontraban en densidades significativamente menores en pacientes con LEG y linfopenia comparados contra sujetos sanos. Dichos hallazgos sugieren que estas proteínas pueden jugar un rol importante en la patogenia de la linfopenia en pacientes con LEG provocando un aumento en la sensibilidad de dichas células a ser lisadas mediante complemento. Diversas alteraciones en las múltiples subpoblaciones de linfocitos T CD 4+ se han descrito por nuestro grupo de trabajo recientemente, dando cuenta de que existen alteraciones cuantitativas y funcionales en linfocitos T activados, células T reguladoras (Tregs) y Th17 [22]. Los hallazgos de este trabajo sugieren que la linfopenia es un factor de riesgo para la presencia de disminución en el número de Tregs de manera longitudinal. Así mismo en presencia de linfopenia se corrobora el desarrollo de resistencia a la supresión por Tregs, lo cual constituye uno de los mecanismos de ruptura de tolerancia periférica, el cual potencialmente puede perpetuar el desarrollo de patología autoinmune sistémica.

Como se puede inferir de los párrafos anteriores, la respuesta inmune en los pacientes con LEG depende de una compleja interacción entre diversos elementos, y su traducción clínica resulta complicada la mayoría de las veces. Algunos esfuerzos a este respecto se ha llevado a cabo, para correlacionar la linfopenia (en este caso CD4 +) y manifestaciones clínicas (como actividad del LEG o infecciones por oportunistas). Se ha descrito que las cuentas de linfocitos CD4 son persistentemente bajas en pacientes con LEG activo y esto predispone a infecciones por oportunistas (criptococosis, pneumocistosis, aspergilosis, tuberculosis pulmonar) [23].

Una vez mencionado lo anterior y para el mejor entendimiento de las implicaciones hematológicas del LEG (en especial la leucolinfopenia) debemos de tener en cuenta las principales causas de morbimortalidad en pacientes con esta patología. Las primeras causas de muerte en LEG durante sus primeros años posterior al diagnóstico son: la propia actividad de la enfermedad (sistema nervioso, renal, etc.) y las infecciones (generalmente debidas al tratamiento inmunosupresor) [25]; las causas tardías de muerte son por afección crónica a algún órgano específico (riñón, corazón, etc.), neoplasias hematológicas y cáncer; además de

complicaciones del mismo tratamiento (infecciones, coronariopatías, etc.) [25-27]. Hasta el 25% de los pacientes con LEG fallecen por complicaciones infecciosas, se ha atribuido en gran parte al tratamiento inmunosupresor agresivo, pero se encuentra demostrado que, por ejemplo, la neutropenia por si sola es un factor de riesgo independiente para presentar infecciones graves en pacientes con LEG, y de hecho existen recomendaciones con este respecto (iniciar tratamiento inmunosupresor para mejorar cuenta de neutrófilos, factor estimulador de colonias de granulocitos, antibióticos profilácticos en ciertos casos) [28, 29]. Con lo que respecta a la cifra de linfocitos disminuida en pacientes con LEG, existe solamente un estudio que ha recomendado en pacientes con linfopenia marcada la utilización de trimetoprim/sulfametoxazol como profilaxis para infección por *Pneumocystis carinii* (*jirovecii*) [30], pero no se ha estudiado a detalle el riesgo que confiere la presencia de linfopenia para el desarrollo de infecciones graves en esta población.

Debido a lo anterior y observando que existen las bases suficientes, surge la inquietud de buscar una asociación entre la presencia de infecciones graves en pacientes que padecen LEG y que presentan a su vez linfopenia, así como buscar otros factores que pudieran conferir riesgo para estos pacientes (correlación con niveles de actividad de la enfermedad, niveles de autoanticuerpos, consumo de complemento, etc.).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La linfopenia en pacientes con LEG se presenta hasta en el 30% y se ha demostrado previamente que puede tener implicaciones diagnósticas y pronósticas. Existen varias subpoblaciones de linfocitos T, y se conoce también que ciertas subpoblaciones se encuentran depletadas en pacientes con LEG.

Las infecciones a su vez son muy prevalentes en pacientes con LEG, sobretodo en los primeros años de evolución de la enfermedad. Su morbilidad ha sido previamente corroborada en diversas poblaciones. Dichas infecciones pueden relacionarse con las múltiples alteraciones que se presentan en la regulación de la respuesta inmune en pacientes con LEG.

Actualmente se desconoce si existe asociación entre la presencia de linfopenia en pacientes que padecen lupus eritematoso generalizado, y el desarrollo de infecciones graves en esta población.

IV. JUSTIFICACIÓN

El LEG es considerado como el prototipo de las enfermedades autoinmunes, y su incidencia es alta en nuestra población en comparación con otros grupos étnicos. Así mismo, la morbilidad asociada al desarrollo de infecciones graves en estos pacientes, es de gran relevancia. Por su parte, la linfopenia se ha reportado como un factor que se asocia al desarrollo y mantenimiento de la respuesta inmune patológica en LEG y su prevalencia es alta en este grupo de pacientes. Se han descrito alteraciones cualitativas y cuantitativas en las células T y en las subpoblaciones de las mismas, mediadas por mecanismos inmunológicos. Por lo anterior, es

de gran relevancia evaluar la potencial asociación entre la presencia de linfopenia y la presencia de infecciones graves en pacientes con LEG.

V. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN

En caso de demostrarse que la linfopenia se desempeña como factor de riesgo para la presencia de infecciones graves en pacientes con lupus eritematoso generalizado, se podrán tomar ciertas medidas profilácticas y terapéuticas en pacientes que presenten dicha alteración hematológica. Se podrán desarrollar estudios ulteriores controlados que logren emitir ciertas recomendaciones en dichos pacientes (Vg.: ajuste del tratamiento inmunosupresor, vacunaciones, etc.). A nivel de investigación básica se continuará buscando alteraciones a nivel de células T, para entender mejor su papel en el LEG, y poderse utilizar a este respecto, como base de entendimiento de otras enfermedades autoinmunes.

VI. HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y que tengan linfopenia (<1,500 K/ul en biometría hemática), tendrán mayor riesgo de presentar infecciones graves (aquellas que requieren hospitalización) en comparación con aquellos que tienen cifras normales de linfocitos en sangre periférica.

VII. ÁREA DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó con expedientes pertenecientes a pacientes del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con sede en la Ciudad de México, Delegación Tlalpan.

VIII. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A) Primario

Evaluar la asociación entre linfopenia e infecciones graves en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

B) Secundarios

- 1) Evaluar la asociación entre otros factores (clínicos y serológicos, tales como SLEDAI, niveles de C3, C4 y DNA doble cadena) y la presencia de infecciones graves en pacientes con LEG.
 - 2) Determinar la prevalencia de infecciones graves en pacientes con LEG.
 - 3) Evaluar los agentes etiológicos y los sitios de infección más frecuentes en los pacientes con LEG.
-

IX. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Casos y controles

Población: Se reclutaron 167 pacientes con diagnóstico de LEG (ochenta y nueve con infección grave y 78 controles). Los datos obtenidos se recabaron retrospectivamente de pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Fueron incluidos como grupo de estudio (casos) aquellos pacientes con diagnóstico de LEG (según los criterios del American College of Rheumatology) [31] y que requirieron hospitalizados debido a la presencia de infección grave, definida como aquella que requirió más de 24 horas de hospitalización con uso de antibióticos intravenosos.

El periodo de estudio fue en un lapso de 5 años (del 2005 al 2010). Dichos pacientes deberían de contar con: registro en el Instituto, expediente clínico completo, edad mayor de 17 años, contar con biometría hemática completa en los últimos 100 días previos al evento de infección grave y contar de preferencia con aislamiento microbiológico, o en dado caso, datos clínicos inequívocos de cierta infección (Vg. herpes zoster).

Los sujetos utilizados como controles, fueron aquellos que contaran con las mismas características de los sujetos estudiados (casos) pero que no hubieran presentado infección grave durante 2005 a 2010. Los pacientes fueron pareados por edad (\pm 5 años), género, y en el mismo lapso de tiempo en que los casos desarrollaron la infección grave, con un margen de \pm 3 meses (es decir si el caso presentó infección grave en abril de 2008, se buscó un control pareado por edad y género, que tuviera una biometría hemática entre febrero y julio del 2008).

Recolección de datos: Se elaboró una hoja de captura, con los siguientes datos

1. Número de registro.
2. Sujeto (caso o control).
3. Edad (años).

4. Género.
5. Tiempo del diagnóstico de LEG (meses desde el diagnóstico).
6. Tipo de actividad del LEG (mucocutánea, articular, renal, hematológica, sistema nervioso central y otras).
7. Comorbilidades.
8. Cifra de leucocitos totales (con diferencial en números absolutos de linfocitos y neutrófilos).
9. Días previos de la biometría hemática a la hospitalización por la infección grave.
10. Sitio de infección (vías aéreas superiores, neumonía, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, tracto genitourinario, bacteriemia, piel / tejidos blandos y otros).
11. Aislamiento microbiológico.
12. Tratamiento inmunosupresor y dosis (prednisona, azatioprina, hidroxiquina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato).
13. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI] (antes del evento infeccioso y al momento de la infección grave) [32].
14. Inmunológicos y días previos a la presentación de la infección grave (DNA doble cadena, antinucleosomas, niveles de complemento).
15. Tiempo de estancia intrahospitalaria.
16. Fecha exacta en la que ocurrió evento infeccioso (en caso de los controles, fecha aproximada para el pareo).

La recolección de datos de los puntos 9, 10, 11, 14 y 15 se llevó a cabo solamente en los sujetos de estudios (casos). El resto de las variables fueron recolectadas de igual manera para ambas poblaciones.

Los niveles de DNA de doble cadena, C3 y C4 fueron tomados según los valores de referencia del laboratorio de inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”. Para el DNA de doble cadena se tomó como positivo un valor mayor a 9.6 U/ml; por otra parte para C3 y C4, se consideraron bajos cuando presentaron valores menores a 52 mg/dl y 10.6 mg/dl respectivamente.

Análisis estadístico: Las variables se describieron en términos de media y desviación estándar o proporciones. Para la comparación entre grupos se utilizó prueba de χ^2 para variables categóricas o *t* de Student para variables cuantitativas. Se empleó como medida de asociación la razón de momios con IC 95%.

Todas las variables que presentaron significancia estadística en el análisis univariado o aquellas que pudieran tener traducción clínica importante se incluyeron para el análisis multivariado, el cual se realizó mediante análisis de regresión logística binaria condicionada.

Se consideraron valores de *p* significativos aquellos ≤ 0.05 . Los datos fueron analizados con apoyo del programa estadístico SPSS versión 16.

X. RESULTADOS

Las características demográficas, clínicas y serológicas relevantes se describen en la Tabla 1. Se incluyeron un total de 167 pacientes (ochenta y nueve casos y 78 controles). Las diferencias entre edad, género y tiempo de diagnóstico de LEG no resultaron significativas (NS). Así mismo, la diferencia entre ambos grupos en lo que respecta a cifra leucocitaria ($p = 0.51$), neutrófilos ($p = 0.95$), niveles de DNA doble cadena ($p = 0.07$) y tratamiento inmunosupresor ($p = 0.39$) tampoco presentaron diferencia estadísticamente significativa. La linfopenia resultó con significancia estadística entre ambos grupos ($p < 0.001$). Otras variables que resultaron con

diferencia fueron niveles de C3, niveles de C4 y puntaje por SLEDAI ($p = <0.001$, 0.001 y <0.001 , respectivamente).

Tabla 1. Características de las poblaciones

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	p
Edad (años)	33.3 ± 11.06	34.4 ± 11.5	NS
Género			
Masculino	18	7	
Femenino	71	71	NS
Tiempo evolución (meses)	94 ± 98	76 ± 50	NS
Leucocitos (K/ul)	5481 ± 2621	5894 ± 2067	NS
Linfocitos (K/ul)	895 ± 616	1393 ± 584	<0.001*
Neutrófilos (K/ul)	3937 ± 2058	3939 ± 1720	NS
DNA doble cadena (U/ml)	293 ± 572	124 ± 414	NS
C3 (mg/dl)	49.8 ± 23.2	88.9 ± 31.9	<0.001*
C4 (mg/dl)	8.7 ± 6.4	13.4 ± 7.7	0.001*
SLEDAI (puntos)	12.6 ± 7.1	6.0 ± 5.1	<0.001*
Tratamiento Inmunosupresor (presente)	Proporción 82/89	Proporción 67/78	NS

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Los sitios de infección (ver Tabla 2) que se presentaron en la población de estudio fueron por frecuencia los siguientes: tracto genitourinario (25%), piel y tejidos blandos (23%), bacteriemia (19%), neumonía (15%), sistema nervioso central (4%); vías aéreas superiores (1%) y otras (10%); en esta última se engloban infecciones como artritis séptica o infecciones diseminadas (Vg. enfermedad neumocócica invasiva, tuberculosis miliar, etc.).

Tabla 2. Principales sitios de aislamiento

SITIO DE AISLAMIENTO	PROPORCIÓN	PORCENTAJE (%)
Tracto genitourinario	23/89	25.84
Piel y tejidos blandos	21/89	23.59
Bacteriemia	17/89	19.10
Neumonía	14/89	15.73
Sistema nervioso central	4/89	4.49
Vías aéreas superiores	1/89	1.12

Otras	9/89	10.11
-------	------	-------

Los principales aislamientos microbiológicos (ver Tabla 3) fueron por frecuencia los siguientes: *Escherichia coli* (16%), Enterococos (11%), *Streptococcus pneumoniae* (6%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%), *Staphylococcus aureus* (6%), *Salmonella* Grupo A (5%), *Klebsiella pneumoniae* (4%), Micobacterias (4%). Se presentaron dos aislamientos para *Acinetobacter baumannii* y *Criptococcus neoformans*. Existió un único aislamiento para los siguientes gérmenes: *Actinomyces* sp, Adenovirus, *Bacteroides fragilis*, *Candida glabrata*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Listeria monocytogenes*, *Morganella morganii*, *Pantoea agglomerans*, *Staphylococcus lugdunensi*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus hominis* y *Streptococcus bovis*.

Tabla 3. Principales aislamiento microbiológicos

AISLAMIENTOS	PROPORCIÓN N	PORCENTAJE (%)
<i>Escherichia coli</i>	15/89	16.85
Enterococos*	10/89	11.23
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6/89	6.74
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/89	6.74

<i>Staphylococcus aureus</i>	6/89	6.74
<i>Salmonella</i> Gpo A	5/89	5.61
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/89	4.49
Micobacterias**	4/89	4.49

* *Enterococcus faecalis* y *faecium*

** *Mycobacterium tuberculosis* y *bovis*

Las variables que se asociaron de manera significativa con la presencia de infecciones graves fueron las siguientes: linfopenia [$X^2 = 11.46$, $p = 0.001$; $OR = 3.59$ (1.57 – 7.71)], puntaje de SLEDAI [$X^2 = 12.49$, $p = 0.001$, $OR = 5.03$ (1.99 – 12.73)], niveles bajos de C3 [$X^2 = 13.67$, $p = <0.001$, $OR = 4.44$ (2.97 – 9.99)] y niveles bajos de C4 [$X^2 = 24.02$, $p = <0.001$, $OR = 9.14$ (3.57 – 23.79)] (Ver Tabla 4 y 5).

Tabla 4. Asociación entre linfopenia y presencia de infecciones graves

VARIABLE	X^2	p	OR (IC 95%)
Linfopenia	11.46	0.001*	3.59 (1.67 - 7.71)

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Tabla 5. Asociación entre otras variables clínicas/serológicas y presencia de infecciones graves

VARIABLE	X^2	p	OR (IC 95%)
Tratamiento Inmunosupresor	1.23	0.29	1.83 (0.622 - 5.41)

DNA doble cadena	1.78	0.25	1.86 (0.743 - 4.65)
SLEDAI	12.49	0.001*	5.03 (1.99 - 12.73)
Niveles de C4	13.67	<0.001*	4.44 (1.97 - 9.99)
Niveles de C3	24.02	<0.001*	9.14 (3.57 - 23.79)

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Las variables que resultaron significativas en el análisis univariado y aquellas que pudieran ser de significancia clínica relevante, fueron incluidas en el análisis multivariado, el cual fue realizado mediante regresión logística condicionada. En dicho análisis, se observó que la variable linfopenia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones graves en pacientes que padecen LEG [$OR = 4.85 (1.40 - 16.75)$]; otras variables que resultaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones graves fueron el puntaje elevado de SLEDAI [$OR = 1.09 (1.01 - 1.19)$] y los niveles bajos de C3 [$OR = 0.96 (0.95 - 0.98)$] (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones graves

VARIABLE	OR (IC 95%)
Linfopenia	4.85 (1.40 - 16.75)
SLEDAI	1.09 (1.01 - 1.19)
Niveles de C3	0.96 (0.95 - 0.98)

XI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La linfopenia es una de las manifestaciones hematológicas más comunes de los pacientes que padecen LEG. Si bien se cuentan con estudios *in vitro* que demuestran la alteración en la regulación de la respuesta linfocitaria en estos pacientes, no se ha logrado demostrar que los pacientes que padecen LEG y presentan linfopenia (cifra menor de 1,500 K/ul) tengan una traducción clínica clara (solamente se ha postulado como probable dato de actividad de la enfermedad).

En la práctica clínica diaria, la linfopenia en pacientes con LEG, también puede estar asociada al uso del tratamiento inmunosupresor. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos asociación entre el uso de dicho tratamiento (azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, antimaláricos) y la presencia de infecciones graves.

Debido a que existe una alteración cualitativa y cuantitativa en la respuesta de los linfocitos T en los pacientes con LEG, era el objetivo en este trabajo demostrar que la alteraciones en la cifra total de linfocitos en sangre periférica, tuviera correlación clínica, en este caso como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones graves.

La infecciones son una de las principales causas de muerte en los paciente con LEG; en este estudio se evaluó la prevalencia de infecciones graves en este grupo de individuos, donde se observó que prácticamente la mitad de la población en estudio (49.4%), presentó afección a nivel de tracto genitourinario o piel/tejidos blandos. Llama la atención que en suma, un alto porcentaje (23%) de los pacientes presentaron infecciones que *per se* tienen alto índice de morbi-mortalidad (bacteriemias e infecciones del sistema nervioso central), lo que da cuenta de que estos pacientes son blanco fácil de infecciones poco comunes en población abierta.

Los aislamientos fueron en su enorme mayoría bacterianos; las *Enterobacteriaceae* lideran los gérmenes aislados (*E. coli* en el 16% de los casos), lo que correlaciona con el principal sitio de afección (tracto genitourinario). Dichos hallazgos obtenidos correlacionan con los principales sitios de infección reportados en otros estudios (tracto genitourinario, piel y tejidos blandos) pero llama la atención que la afección en sistema respiratorio es significativamente más baja comparados con la literatura (15 % en nuestro estudio vs. algunas series de hasta 41%) [33].

Es de resaltar en este apartado que más del 5% de los aislamientos corresponden a gérmenes que son casi siempre de naturaleza altamente virulenta (tal es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida glabrata*, entre otros). Así también, se puede observar que las micobacterias son frecuentes en esta población (como se ha observado en otras cohortes de LEG) [34] y se deberán de tener en mente siempre en la evaluación clínica.

Como se observa en los resultados del presente estudio y corroborando la hipótesis del mismo, se observó que el factor de riesgo más importante en esta población para la presencia de infecciones graves, es la linfopenia [OR 4.85 (1.40 – 16.75)]. Así mismo, cabe mencionar que también existe asociación, aunque más débil, entre el grado de actividad de la enfermedad y la presencia de infecciones graves, lo cual explicaría que los niveles de C3 bajos y el puntaje de SLEDAI alto fueran estadísticamente significativos para la presencia de infecciones graves en estos pacientes.

El SLEDAI es una de las escalas más utilizada que se encuentra validada para cuantificar el nivel de actividad en pacientes que padecen LEG. Llama la atención que a pesar que los criterios de la ACR para diagnóstico de LEG si toman en cuenta como actividad hematológica la linfopenia (cuenta total en sangre periférica menor de 1,500 K/ul), y en varios estudios se menciona a la linfopenia como dato de actividad del LEG, el SLEDAI solo toma en cuenta como actividad hematológica la trombocitopenia y la leucopenia (menor de 3,000 K/ul), pero no la linfopenia. Por lo anterior se podría proponer en estudios ulteriores el añadir a la linfopenia

como dato de actividad de la enfermedad, que nos pudiera aportar información adicional y más certera de activación clínica y alteraciones inmunológicas relevantes en esta población.

Si bien no existe un estudio que haya buscado la asociación entre la linfopenia y el desarrollo de infecciones graves en pacientes con LEG, y por lo anterior se optó por realizar un estudio retrospectivo en primera instancia, los hallazgos aquí mencionados deberán corroborarse mediante un estudio de cohorte. En caso de corroborarse estos hallazgos por nuestro grupo y otros, podrán sugerirse recomendaciones en estrategias diagnósticas y terapéuticas, tales como ajuste en tratamiento inmunosupresor, vacunación y uso de profilaxis antibiótica en pacientes con LEG y linfopenia. Con respecto a los aislamientos microbiológicos, se podrán desarrollar otros estudios que tengan como objetivo primario evaluar el tipo específico de microorganismo, el grado de virulencia (Vg. porcentaje de aislamiento de bacterias multi droga resistentes), si el tratamiento instaurado fue el adecuado y la mortalidad asociada. Así mismo, nuestro grupo de investigación trabaja actualmente en evaluar las vías de señalización involucradas en las alteraciones de las subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con LEG y linfopenia.

Los hallazgos de este estudio sugieren que la linfopenia en pacientes con LEG es, además de un dato de actividad de la enfermedad, un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones graves en estos pacientes. Por lo anterior, ante un paciente con LEG que se encuentre ya sea clínicamente activo (o inactivo), y presente cuenta de linfocitos en sangre periférica disminuida, debemos de tener en mente que se encuentran bajo un mayor riesgo de presentar infecciones lo suficientemente graves para requerir hospitalización y que incluso puedan poner en riesgo su vida (meningitis, bacteriemias, infecciones diseminadas, etc.). Además debemos de tener en cuenta que se deberá de buscar como sitios más frecuentes de infección el tracto genitourinario y la piel/tejidos blandos. Se deberá sospechar de agentes etiológicos poco comunes o de difícil aislamiento, cuando los estudios realizados de primera instancia no sean del todo concluyentes. Todo lo anterior deberá de ser corroborado mediante estudios a futuro, pero esta aportación deberá alentar para continuar diversas líneas de

investigación basadas en el estudio de los diversos mecanismos moleculares asociados a la presencia de linfopenia en pacientes con LEG y otras patologías autoinmunes sistémicas, en las cuales también prevalece la presencia de linfopenia, como síndrome de Sjögren primario, enfermedad mixta del tejido conectivo y miopatías inflamatorias.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, medicamentos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración de la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, ideas delirantes, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir medicamentos.
8		Síndrome orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, menefiteo, funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia, reducción de la capacidad para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención, al menos dos de los siguientes: alteración del lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o a psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas metabólicas y medicamentos.
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos vitreos, hemorragias exudadas serosas y hemorragias en la coroides, o neovascularización. Excluir HTA, infección o medicamentos.
8		Alteraciones pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, iritis, periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las enzimas de la musculatura esquelética (CK) o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en parches.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento de la membrana pleural.
			Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes:

XIII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1994; 330: 1871-1879.
- 2) Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression of a cohort of 1000 patients. The European working party in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-127.
- 3) Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Claire EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714-1724.
- 4) Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995; 97 (4): 79, 83, 86.
- 5) Al Arfai As, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* 2009; 18: 425.
- 6) Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991; 80 (291): 605.
- 7) Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993; 7(4): 199.
- 8) Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Gleen S, Kamen DL, Kelly J, Reichlin M, Harley JB, Sawalha AH. Haemolytic anemia in multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus* 2008; 17(8): 739.
- 9) Pujol J, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1995; 89 (1): 137.
- 10) Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. *Ann Intern Med.* 1977; 86 (2): 220.
- 11) Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langer A, Sánchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenias in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (8): 994.

- 12) Osman C, Swaak AJG. Lymphochytotoxic antibodies in LES: a review of the literature. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 21.
- 13) Rivero SJ, Díaz-Jouanen, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21 (3): 295.
- 14) Winfield JB. Antilymphocyte autoantibodies. In Wallace DJ, Hahn BH eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Williams and Wilkins, 1997: 505.
- 15) Song WC. Membrane complement regulatory in autoimmune and inflammatory tissue injury. *Curr Dir Autoimmun* 2004; 7: 181.
- 16) Kuprika T, Fry T, Mackall C. Autoimmunity during lymphopenia: a two-hit model. *Clin Immunol* 2006; 120: 121.
- 17) Le Campion A, *et al.* Lymphopenia-induced spontaneous T-cell proliferation as a cofactor for autoimmune disease development. *Blood* 2009; 114: 1784.
- 18) Lundmark F, *et al.* Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influence risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007; 39: 1108.
- 19) Calzacia T, *et al.* CD 4 T cells, lymphopenia, and IL – 7, in a multistep pathway to autoimmunity. *PNAS* 2008; 8: 2999.
- 20) Tenbrock K, Tsokos G. Transcriptional regulation of Interlekin 2 in SLE T cells. *Int Rev Immunol* 2004; 23: 333.
- 21) García-Valladares, Atisha-Fregoso Y, Richaud-Patin Y, Jakez-Ocampo J, Soto-Vega E, Elías-López D, Carillo-Maravilla E, Cabiedes J, Ruiz-Arguelles A, Llorente L. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus* 2006; 15: 600.
- 22) Gómez-Martín D, Díaz-Zamudio M, Venoye G, Crispín JC, Alcocer-Varela J. Quantitative and functional profiles of CD4+ lymphocytes subsets in systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Clin Exp Immunol* 2011; 164 (1): 17.
- 23) Ferreira S, *et al.* Linfopenia T CD 4 no lúpus eritematoso sistémico. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 200.

- 24)** Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD, Lumina Study Group. *Arthritis Rheum* 2006; 55 (5): 799.
- 25)** Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996; 156 (12): 1337.
- 26)** Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med* 1985; 55 (216): 87.
- 27)** Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22 (7): 1259.
- 28)** Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoids therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119 (12): 1198.
- 29)** Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenias and refractory infections. *J Rheumatol* 1997; 24 (11); 2153.
- 30)** Le Moing V, Leport C. Infections and lupus. *Rev Prat* 1998; 48: 637.
- 31)** Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271.
- 32)** Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivations of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee of Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630.
- 33)** Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, *et al.* White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:103.
- 34)** Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, *et al.* Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R109.
-