

27

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**FACTORES PREDICTORES DE RIESGO DE
INFECCION EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
DR. ANTONIO BARRERA CRUZ

ASESORES: DR. ALFREDO ALFARO MEJIA
DRA. GRISELDA GALINDO RODRIGUEZ
DR. ANTONIO AVIÑA ZUBIETA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2002



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.

PRESENTACIÓN DE TESIS



DR. JESÚS ARENAS OZUNA
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA



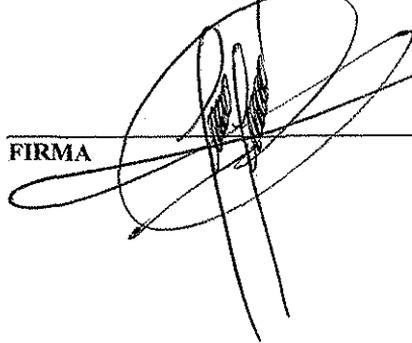
FIRMA

DR. C. RAÚL ARIZA ANDRACA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA



FIRMA

DR. ANTONIO BARRERA CRUZ
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA



FIRMA

No. DEFINITIVO DE TESIS 2001-690-0006



Barrera C, Alfaro M, Galindo R, Aviña Z.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

TITULO

**FACTORES PREDICTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**PREDICTING FACTORS OF RISK OF INFECTION IN PATIENTS WITH
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Barrera C, Alfaro M, Galindo R, Aviña Z. FACTORES PREDICTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Objetivo: Identificar factores predictores de riesgo de infección durante el tratamiento con ciclofosfamida y ciclofosfamida + metilprednisolona en pacientes con LES y nefritis lúpica temprana (< 12 meses)

Material y Métodos: Se incluyeron pacientes elegidos en forma aleatoria que participaron en un ensayo clínico controlado, que evaluó la eficacia de ciclofosfamida intravenosa (CFIV) (0.5-1 g/m²SC) versus CFIV + metilprednisolona (MPD) en el manejo de la nefritis lúpica temprana. Se obtuvo información de variables clínicas, demográficas y de laboratorio incluyendo cultivos faríngeos, vaginales y urinarios de manera mensual durante un período de nueve meses. Análisis estadístico: T student para comparar diferencias entre medias, Chi cuadrada para comparar diferencias entre proporciones y análisis multivariado de regresión logística, donde la variable dependiente fue la presencia o ausencia de infecciones ajustando por variables de confusión.

Resultados: Treinta pacientes habían concluido los 9 meses de tratamiento para un total de 270 ciclos. Todos tuvieron glomerulonefritis proliferativa difusa, 29 fueron femeninas (97 %); 14 pacientes (47 %) recibieron CFIV de manera aleatoria para un total de 126 ciclos con CFIV, 16 pacientes recibieron terapia combinada (53 %) para un total de 144 ciclos. Se identificaron 37 eventos de infección durante los 270 ciclos de tratamiento (13%) No hubo diferencias entre CFIV y la terapia combinada (59 % versus 41 % respectivamente, p=0.14) Diecinueve infecciones fueron del tracto urinario (7%), 8 vaginales (3%) y 10 faríngeos (4%) El principal agente infeccioso fue Staphylococo aureus 13 (35%), seguido de E. coli en 5 casos (13%), y otros agentes con frecuencias varias. Se observó asociación entre: actividad de la enfermedad (SLEDAI >5) e infección (p=0.047), albúmina en orina de 24 horas (p=0.016) y actividad renal (p=0.059) Sin embargo, la única variable asociada con riesgo para infección fue proteinuria (OR 2.6, 95% IC 1.04-6.5) En el modelo de regresión logística para ajustar por confundidores sólo se encontró únicamente a albúmina en orina de 24 horas (p<0.001)

Conclusiones: La prevalencia de infecciones fue de 14%, no se encontró diferencia en la incidencia de infecciones entre CFIV y la terapia combinada. El S aureus y E. coli fueron los agentes más frecuentes. La presencia de proteinuria <1 gramo en 24 horas, fue el único predictor para infección (OR 2.6,95% IC 1.04-6.5)

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, infección, ciclofosfamida intravenosa, metilprednisolona.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Barrera C, Alfaro M, Galindo R, Aviña Z. PREDICTING FACTORS OF RISK OF INFECTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (LES).

Objective: To identify predicting factors of infection risk during the processing with cyclophosphamide and cyclophosphamide + methylprednisolone in patients with LES and early lupus nephritis (< 12 months)

Material and Methods: Patients chosen in random form included themselves who participated in a controlled clinical test, that evaluated the cyclophosphamide effectiveness of intravenous (CFIV) (0,5-1 g/m²SC) versus CFIV + methylprednisolone (MPD) in the handling of the early lupus nephritis. Information of clinical, demographic variables was obtained and of laboratory including pharynx, vaginal and urinary cultures of monthly way during a period of nine months. Statistical analysis: T student to compare differences between averages, chi-square test to compare differences between proportions and multivaried analysis of logistic regression, where the dependent variable was the presence or absence of infections fitting by confusion variables.

Results: Thirty patients had concluded the 9 months of processing for a total of 270 cycles. All had diffuse proliferative glomerulonephritis, 29 were feminine (97 %); 14 patients (47 %) received CFIV of random way for a total of 126 cycles with CFIV, 16 patients received therapy combined (53 %) for a total of 144 cycles. 37 events of infection were identified during the 270 cycles of processing (13%) were no differences between CFIV and the combined therapy (59 % versus 41 % respectively, p=0.14) Nineteen infections were of urinary (7%), 8 vaginal (3%) and 10 pharynx (4%) the main infectious agent was Staphylococo aureus 13 (35%), followed of E. coli in 5 cases (13%), and other agents with frequencies several. He was observed association between activity of the disease (SLEDAI > 5) and infection (p=0.047), albumin in urine of 24 hours (p=0.016) and renal activity (p=0.059). Nevertheless, the only variable associated with risk for infection was proteinuria (OR = 2,6, 95% IC 1,04-6,5) In the model of logistic regression to fit by confusion only was solely to albumin in urine of 24 hours (p=<0.001)

Conclusions: The prevalence of infections was of 14%, was not difference in the incidence of infections between CFIV and the combined therapy. The S aureus and E. coli were the most frequent agents. The presence of proteinuria < 1 gram in 24 hours, was only the predicting one for infection (OR 2.6.IC 95% 1,04-6,5)

Key words: Systemic lupus erythematosus, infection, cyclophosphamide intravenous, methylprednisolone.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica, prototipo de enfermedad autoinmune, caracterizado por la producción de una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno.⁽¹⁾ Se señala en estudios de investigación que la infección, es la principal causa de morbilidad y mortalidad, logrando modificar el curso natural de la enfermedad, originando numerosas anomalías que se expresan en patrones heterogéneos y contribuyen a diversos grados de susceptibilidad a agentes infecciosos.^(2,3,4) Existe evidencia de que la enfermedad per se, se asocia con alteraciones en la defensa del huésped contra la infección, una posible explicación, es la presencia en algunos pacientes de inhibidores o inactivadores de factores quimiotácticos derivados del complemento. ^(2,4) El incremento en el riesgo de infección ha sido ligado a una o más alteraciones de la respuesta inmune en los pacientes con lupus, identificándose in vitro, anomalías en la migración leucocitaria, opsonización, fagocitosis, depuración de complejos inmunes y síntesis de inmunoglobulinas. ^(4,5)

Actualmente, se conoce la existencia de defectos en la inmunidad humoral y celular, que permiten comprender el incremento en la incidencia de infección, estos incluyen, defecto en macrófagos; el cual se manifiesta con la disminución de la actividad fagocítica; decremento en la producción de factor de necrosis tumoral; defecto en neutrófilos, manifestado por disminución en el número y función; defecto de células T, con relación a una inadecuada producción de citoquinas (interferón gama, IL1, IL2, e IL10); defecto sobre células asesinas naturales (NK), defectos en células B e inmunoglobulinas, en el que se ha observado alteración en el balance de subclases de IgG; defecto de complemento, a través de defectos en la expresión y función de CR1, CR2 y CR3; disfunción del sistema reticuloendotelial y defectos vasculares. ⁽⁵⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La literatura contiene numerosas referencias de la alta incidencia de infección, tanto en la era pre y post-esteroidea, no obstante, estos estudios no han podido reconocer factores con la importancia necesaria que soporte tal fundamento. ⁽³⁾ Diversos estudios indican que el empleo de corticoesteroides y la insuficiencia renal incrementan el número y severidad de infección en pacientes hospitalizados con Lupus Eritematoso Sistémico. ⁽³⁾

Los pacientes con LES son susceptibles de infección por microorganismos piógenos ⁽²⁾ Con respecto a las infecciones bacterianas estas son ocasionadas tanto por bacterias gram negativas como gram positivas y en el caso particular de sepsis, el microorganismo principal identificado fue *Staphylococcus aureus* ⁽⁴⁾

Se han intentado identificar factores de riesgo, que determinen mayor frecuencia de procesos infecciosos; estudios sobre infección y mortalidad establecen que la única medida de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico que pudo correlacionar con la muerte debido a infección fue el bajo nivel de complemento total (CH50) al momento de la hospitalización, esto sólo con relación a infección bacteriana, mientras el único factor que correlaciono para todos los tipos de infección, fue la terapia inmunosupresora, en función del tiempo de exposición. ⁽⁴⁾

Hace 35 años una evaluación multicéntrica que incluyó 1103 pacientes demostró que el 33 % de pacientes mueren por infección, mientras que el 31 % muere por actividad de la enfermedad ⁽⁴⁾ Algunos estudios evalúan bacteriología y factores de riesgo de infección en LES ^(3,6,7) en estudios ante-mortem, se señalan como agentes bacterianos principales: *S. aureus* y *E. Col* ^(4,7); mientras que en pacientes hospitalizados predomina *Pseudomona aeruginosa* asociada con infecciones mayores y *E. coli* en infecciones menores ⁽⁸⁾; como principal patógeno oportunista se encuentra *Cándida albicans* y como el principal sitio anatómico de infección pulmón ⁽⁴⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La verdadera importancia de la infección en el manejo de éstos pacientes ha sido subestimada, ya que por lo menos un tercio o la mitad de los pacientes presentan una infección en el curso de la enfermedad. ^(4,9) Este estudio prospectivo pretende evaluar en forma sistematizada el problema de las infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, identificar factores de riesgo asociados e incidencia de infección durante el empleo de inmunosupresor en el tratamiento de la nefritis lúpica temprana.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 30 pacientes, adscritos al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: (a) pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR⁽¹⁵⁾, (b) pacientes con nefritis temprana (< 12 meses), (c) biopsia renal con nefritis clase IV de la OMS, (d) consentimiento por escrito para participar en el estudio. Todos los pacientes derivan de un ensayo clínico que evaluó la eficacia de (CFIV) sola contra CFIV + (MPD) en nefritis temprana. Los pacientes fueron evaluados de forma mensual durante nueve meses y se practicaron los siguientes exámenes: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, examen general de orina, depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas, cultivos de orina, faringe y vagina. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el MEX-SLEDAI en cada visita⁽²⁶⁾ Se mantuvo estricta vigilancia de procesos infecciosos, mediante evaluación clínica y cuestionario de signos y síntomas frecuentes, con base en la información obtenida por interrogatorio dirigido por aparatos y sistemas y cultivos de los sitios descritos previamente. Los criterios de no-inclusión fueron: paciente no derechohabiente, paciente con alergia demostrada a ciclofosfamida y embarazo; por último, los criterios de eliminación fueron: pacientes que no tienen seguimiento completo, que no acepte continuar en el estudio y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La verdadera importancia de la infección en el manejo de éstos pacientes ha sido subestimada, ya que por lo menos un tercio o la mitad de los pacientes presentan una infección en el curso de la enfermedad. ^(4,9) Este estudio prospectivo pretende evaluar en forma sistematizada el problema de las infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, identificar factores de riesgo asociados e incidencia de infección durante el empleo de inmunosupresor en el tratamiento de la nefritis lúpica temprana.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 30 pacientes, adscritos al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: (a) pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR⁽¹⁵⁾, (b) pacientes con nefritis temprana (< 12 meses), (c) biopsia renal con nefritis clase IV de la OMS, (d) consentimiento por escrito para participar en el estudio. Todos los pacientes derivan de un ensayo clínico que evaluó la eficacia de (CFIV) sola contra CFIV + (MPD) en nefritis temprana. Los pacientes fueron evaluados de forma mensual durante nueve meses y se practicaron los siguientes exámenes: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, examen general de orina, depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas, cultivos de orina, faringe y vagina. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el MEX-SLEDAI en cada visita⁽²⁶⁾ Se mantuvo estricta vigilancia de procesos infecciosos, mediante evaluación clínica y cuestionario de signos y síntomas frecuentes, con base en la información obtenida por interrogatorio dirigido por aparatos y sistemas y cultivos de los sitios descritos previamente. Los criterios de no-inclusión fueron: paciente no derechohabiente, paciente con alergia demostrada a ciclofosfamida y embarazo; por último, los criterios de eliminación fueron: pacientes que no tienen seguimiento completo, que no acepte continuar en el estudio y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aquellos pacientes que no cuenten con documentación clínica o mediante cultivo de proceso infeccioso.

La información de los pacientes se registro en hojas de vaciamiento, creándose para el procesamiento de la información una base de datos, en la que se concentro información relacionada a características clínicas y demográficas, ingreso económico, grado de escolaridad, tiempo de evolución de la enfermedad, estudios histopatológicos, criterios de LES al inicio del diagnóstico, índice de actividad y cronicidad al momento de inclusión al estudio, fármacos empleados, dosis de esteroide y tiempo de exposición.(Tabla 1) Los resultados de los cultivos en todos los pacientes fueron registrados, la infección se determinó presente, si el microorganismo fue identificado por cultivo. En el caso de infección urinaria se considero, infección de tracto urinario, sintomático o asintomático, si se presentaba $>100,00$ colonias/ml.

La vía de administración de la ciclofosfamida fue intravenosa, cuya dosis establecida fue de $0.5-1 \text{ g/m}^2$, y con ajuste de la misma con base en estudios de función renal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usaron medidas de tendencia central, las diferencias entre medias se compararon mediante prueba t de Student, las diferencias entre proporciones se compararon mediante Chi cuadrada. Se construyeron tablas de 2×2 y se calcularon razón de momios (OR) para evaluar variables asociadas a infección. Se efectuó regresión logística múltiple usando como variable dependiente la presencia o no de infección, evaluando todas aquellas variables que resultaron asociadas significativamente con la presencia de infección en el análisis bivariado. Se aceptó como nivel de significancia $p < 0.05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 10 para Windows.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

aquellos pacientes que no cuenten con documentación clínica o mediante cultivo de proceso infeccioso.

La información de los pacientes se registro en hojas de vaciamiento, creándose para el procesamiento de la información una base de datos, en la que se concentro información relacionada a características clínicas y demográficas, ingreso económico, grado de escolaridad, tiempo de evolución de la enfermedad, estudios histopatológicos, criterios de LES al inicio del diagnóstico, índice de actividad y cronicidad al momento de inclusión al estudio, fármacos empleados, dosis de esteroide y tiempo de exposición.(Tabla 1) Los resultados de los cultivos en todos los pacientes fueron registrados, la infección se determinó presente, si el microorganismo fue identificado por cultivo. En el caso de infección urinaria se considero, infección de tracto urinario, sintomático o asintomático, si se presentaba $>100,00$ colonias/ml.

La vía de administración de la ciclofosfamida fue intravenosa, cuya dosis establecida fue de $0.5-1 \text{ g/m}^2$, y con ajuste de la misma con base en estudios de función renal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usaron medidas de tendencia central, las diferencias entre medias se compararon mediante prueba t de Student, las diferencias entre proporciones se compararon mediante Chi cuadrada. Se construyeron tablas de 2×2 y se calcularon razón de momios (OR) para evaluar variables asociadas a infección. Se efectuó regresión logística múltiple usando como variable dependiente la presencia o no de infección, evaluando todas aquellas variables que resultaron asociadas significativamente con la presencia de infección en el análisis bivariado. Se aceptó como nivel de significancia $p < 0.05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 10 para Windows.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

Del mes de Abril de 1998 a Julio del 2001 se evaluaron a 30 pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, elegidos en forma aleatoria de un ensayo clinico, en el que se evalúa eficacia terapéutica de CFIV versus CFIV + MPD. Se dividió a los pacientes en dos grupos, con base en la administración del inmunosupresor. El seguimiento fue prospectivo, durante un lapso de 9 meses. La mayoría de los pacientes fueron del género femenino(96.7 %), existiendo únicamente 1 masculino (3.3 %) La terapia se administró en forma mensual, observándose un total de 37 infecciones de un total de 270 ciclos de inmunosupresor administrados, 19 de ellas identificadas por urocultivo, 10 identificadas en el exudado faríngeo y por último 8 mediante el exudado vaginal, observándose como principal sitio de infección, a nivel urinario y como principal agente microbiano. Staphylococo aureus; en el exudado faríngeo de forma similar el principal agente microbiano fue Staphylococo aureus, mientras que el exudado vaginal observó que el principal agente infeccioso fue E. coli (Tabla 2)

Al momento de inclusión al estudio, 28 pacientes (93.3 %) de los pacientes tomaban esteroide vía oral, siendo la dosis inferior a 30 mg/día en el 73.3 % de los pacientes, 15 pacientes (50%) tenían hipertensión arterial sistémica, no hubo pacientes diabéticos, ni con antecedente de ingestión de alcohol. El 80 % de los pacientes desarrolló glomerulonefritis lúpica a los 27 meses de evolución de la enfermedad.

Utilizando a la infección como variable dependiente, se realizo análisis bivariado, para establecer factores de riesgo de infección clinicos y paraclínicos, estableciendo como puntos de corte, la media, de forma tal que se incluyeron como covariables, SLEDAI como medida de evaluación de actividad de la enfermedad punto de corte > 5 puntos; leucopenia con punto de corte <3,000, linfopenia con punto de corte < 1000, albúmina en orina de 24 horas con punto de corte de >1 gramo de proteínas, dosis de prednisona punto de corte >15 mg/día,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

velocidad de sedimentación globular, punto de corte >20 mm/hora, y creatinina sérica, punto de corte > 1.5 mg/dl.

Con base en análisis bivariado, las covariables dicotómicas que tuvieron significancia como factor de riesgo de infección, fueron: SLEDAI >5 , que estuvo presente durante la administración de 151 ciclos administrados, encontrándose 24 eventos de infección, representando el 70.6% del total de infecciones, con valor de $p=0.047$ (una cola), albúmina en orina de 24 horas, en la que se encontró evidencia de proteinuria $<$ de 1 gramo durante la administración de 193 pulsos, encontrando 30 eventos de infección en este grupo, representando el 88.2 % del total de eventos de infección, con valor de $p=0.016$ (una cola); Por último actividad renal con base en los criterios de Boumpas et al ⁽²⁷⁾, encontrando que permanecieron en actividad durante 141 pulsos, observándose 21 eventos de infección, esto es el 61.8 % del total de infecciones, con valor de $p=0.059$ (una cola) No fueron significativas las siguientes covariables: velocidad de sedimentación globular, $p=0.407$ (una cola); creatinina sérica, con valor de $p=0.674$ (una cola); leucopenia, con valor de $p=0.144$ (una cola), linfopenia, con valor de $p=0.473$ (una cola); dosis de prednisona, con valor de $p=0.078$ (una cola), y por último, ingreso económico con punto de corte \$1,000.00 y valor de $p=0.532$ (una cola)(Tabla 3)

Episodios de infección bacteriana fueron registrados durante la administración mensual del ciclo, registrándose durante los primeros cuatro meses 10 eventos de infección (29.41 %), mientras que en los últimos 5 meses se presentaron 24 eventos de infección (70.58), lo que permite concluir que existió mayor incidencia de infección conforme se prolongo el tiempo de exposición al inmunosupresor.(Tabla 4)

Todas las infecciones fueron documentadas por clínica y cultivos bacteriológicos. Infecciones virales no fueron debidamente registradas debido a documentación insuficiente por serología o cultivo. Considerando en el análisis la administración total de 270 ciclos, el primer grupo de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tratamiento (CFIV), recibió un total de 126 pulsos, mientras que en el segundo(CFIV + MPD), se administraron 144 pulsos observando mayor incidencia de infección en el primer grupo, registrándose 21 eventos de infección, es decir el 56.7 % del total de infecciones, mientras que en el segundo grupo se presentaron 16 eventos de infección, representando el 43.2 %(Tabla 5) Cabe destacar que 3 pacientes presentaron más de 2 infecciones contabilizándose como una sola infección para análisis de resultados.

Modelo de regresión logística multivariado, se empleó para determinar que variables clínicas estaban asociadas con infección en el se incluyeron las siguientes variables continuas: leucocitos, linfocitos, velocidad de sedimentación globular, dosis oral de prednisona, creatinina sérica, SLEDAI, y albúmina en orina de 24 horas, siendo esta última, la única variable significativa($p= 0.001$)

DISCUSION

Este estudio se realizó en un intento de definir en forma sistemática el problema de infección en pacientes con LES. Las infecciones son comunes en pacientes hospitalizados con enfermedad activa, probablemente condicionado a la administración temprana y empírica de antibióticos y a que el aislamiento del agente infeccioso en ocasiones es extraordinariamente difícil. Algunos estudios señalan a *S. aureus* y *E. Coli* como los principales agentes causales, sin embargo estudios recientes de pacientes hospitalizados señalan a *Pseudomona aeruginosa* con mayor predominancia. ⁽⁴⁾

Se ha demostrado incremento en la incidencia de infección bacteriana y micótica en pacientes con LES ⁽³⁾En el presente estudio se documentaron 37 eventos de infección bacteriana, durante la administración total de 270 ciclos, identificados a nivel urinario, respiratorio y vaginal, similar a lo reportado en estudios previos, que señalan dentro de los sitios anatómicos más frecuentes de infección: urinario, respiratorio y piel ⁽¹⁰⁾ e incluso se refiere dentro de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tratamiento (CFIV), recibió un total de 126 pulsos, mientras que en el segundo(CFIV + MPD), se administraron 144 pulsos observando mayor incidencia de infección en el primer grupo, registrándose 21 eventos de infección, es decir el 56.7 % del total de infecciones, mientras que en el segundo grupo se presentaron 16 eventos de infección, representando el 43.2 %(Tabla 5) Cabe destacar que 3 pacientes presentaron más de 2 infecciones contabilizándose como una sola infección para análisis de resultados.

Modelo de regresión logística multivariado, se empleó para determinar que variables clínicas estaban asociadas con infección en el se incluyeron las siguientes variables continuas: leucocitos, linfocitos, velocidad de sedimentación globular, dosis oral de prednisona, creatinina sérica, SLEDAI, y albúmina en orina de 24 horas, siendo esta última, la única variable significativa($p= 0.001$)

DISCUSION

Este estudio se realizó en un intento de definir en forma sistemática el problema de infección en pacientes con LES. Las infecciones son comunes en pacientes hospitalizados con enfermedad activa, probablemente condicionado a la administración temprana y empírica de antibióticos y a que el aislamiento del agente infeccioso en ocasiones es extraordinariamente difícil. Algunos estudios señalan a *S. aureus* y *E. Coli* como los principales agentes causales, sin embargo estudios recientes de pacientes hospitalizados señalan a *Pseudomona aeruginosa* con mayor predominancia. ⁽⁴⁾

Se ha demostrado incremento en la incidencia de infección bacteriana y micótica en pacientes con LES ⁽³⁾En el presente estudio se documentaron 37 eventos de infección bacteriana, durante la administración total de 270 ciclos, identificados a nivel urinario, respiratorio y vaginal, similar a lo reportado en estudios previos, que señalan dentro de los sitios anatómicos más frecuentes de infección: urinario, respiratorio y piel ⁽¹⁰⁾ e incluso se refiere dentro de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

principales agentes microbianos agentes tales como *S. aureus*, *E. coli*, *KleibSELLA Pneumonie* y *Pseudomona aeruginosa* ⁽¹⁰⁾ Nosotros encontramos como principal agente infeccioso, a nivel urinario: *Staphylococo aureus*, seguido por *Staphylococo coagulasa negativo* y *E. Coli.*, hallazgos similares a lo reportado por Staples et al, quién señaló la incidencia de infección en pacientes hospitalizados con LES en 1974, encontrando como principal sitio anatómico de infección el tracto urinario, asociando al nitrógeno ureico sanguíneo como importante factor de asociación con infección, sugiriendo que la pobre función renal, es más importante que la inflamación renal activa. ⁽³⁾

Múltiples series han identificado factores de riesgo para infección en pacientes con LES, estos predictores clínicos han incluido actividad inmunológica de la enfermedad, actividad de lupus renal, insuficiencia renal, proteinuria, hipoalbuminemia, empleo de esteroide y uso de drogas inmunosupresoras ⁽¹¹⁾

Yuhara et al, 1996, estableció en su estudio como predictores clínicos de infección: proteinuria, albúmina sérica disminuida, insuficiencia renal y dosis de esteroide mayor de 60 mg; identificando como principal agente patógeno bacteriano a *S. aureus* (35 %) seguido por *KleibSELLA* (6 %) acorde a lo reportado en la literatura mundial ⁽⁹⁾, por otra parte, Sthal et al, señalo como importantes marcadores de laboratorio para infección: leucocitosis, aumento de polimorfonucleares, anti-DNA. ⁽⁹⁾ En otro estudio, Ginzler et al, señaló como marcadores de infección; al incremento de velocidad de sedimentación globular (VSG) y disminución de C3 ⁽⁶⁾, por último, Ter Borg et al, identificó como marcador de infección a proteína C reactiva mayor de 60 mg/dl. ⁽⁹⁾

Desafortunadamente, los estudios previos no cuentan con número suficiente de pacientes, algunos son retrospectivos, y no se especifica el tipo y grado de afección renal al momento de inclusión al estudio. Ante tal evidencia decidimos realizar un estudio prospectivo, subanálisis de un ensayo clínico, en el que se incluyeron variables clínicas como SLEDAI, estudios

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

bioquímicos y estudios de función renal. Nuestros resultados demuestran que la actividad de la enfermedad inmunológica, proteinuria y sedimento urinario son variables predictoras de infección en pacientes con LES, durante el tratamiento con inmunosupresores.

Uno de los más sorprendentes hallazgos en varios estudios, es que la leucopenia no es un factor de riesgo para infección ⁽¹²⁾, en este estudio no se encontró evidencia de correlación como factor de riesgo a la cuenta leucocitaria ($p=0.144$), tanto en el análisis univariado y multivariado de regresión logística

Los esteroides representan un factor que incrementa el riesgo de infección ^(2,3), demostrándose tal efecto con dosis superiores a 40 mg/día⁽⁷⁾, debido a su acción fisiológica y farmacológica ⁽⁵⁾ tiene efectos inmunosupresores sobre leucocitos polimorfonucleares; incluyendo circulación de linfocitos, acumulación en el sitio de inflamación, adherencia, quimiotaxis, reconocimiento, fagocitosis, metabolismo oxidativo y degranulación; también inhiben la inmunidad celular ya que tienen acción sobre la presentación de antígenos, activación y proliferación de linfocitos, respuesta a mediadores y citotoxicidad celular.⁽⁷⁾ Este estudio no encontró evidencia de asociación como factor de riesgo a la dosis empleada de prednisona ($p=0.078$), una probable explicación, es el hecho de que la reducción oportuna y el empleo de dosis inferiores a 30 mg/día en más el 80% de la población del estudio, determinaron una menor incidencia de eventos de infección.

Una serie de estudios destacan la importancia de la actividad renal como factor de riesgo para infección, tal es el caso de estudios de investigación, en el que se incluyen únicamente pacientes con nefritis lúpica, sin evidencia de enfermedad renal terminal, como los realizados por el Instituto Nacional de Salud (NIH), aunque en estos estudios no se demuestra que el efecto de drogas citotóxicas y prednisona incrementan la tasa de infecciones, en cambio refieren que la ciclofosfamida incrementa la incidencia de infecciones localizadas por herpes zoster ^(13,14,17) Es prudente destacar que cerca del 80% de los pacientes incluidos en este

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

estudio desarrollaron la afección renal dentro de los primeros 27 meses del diagnóstico de la enfermedad, e incluso 6 pacientes (20 %) iniciaron el padecimiento con afección renal, representando un hecho de suma trascendencia, ya que la afección renal y las infecciones representan las principales causas de muerte en pacientes con LES, como lo señala, Rosner et al, quién realizó un estudio multicéntrico de diseño retrospectivo en el que se evaluaron las causas de muerte, encontrando que el órgano principalmente afectado fue el riñón; la infección, la causa primaria de muerte, la cual se asoció con la dosis de esteroide recibida ($p < 0.01$) ⁽¹²⁾, por otra parte, Ropes et al, señaló un incremento en mortalidad secundario a nefritis desde 14 %, antes de 1949, hasta 36 %; por último, Urman y Rothfield mencionaron una tendencia en incremento de muerte, asociado a nefritis desde 27 a 42 %, durante dos décadas sucesivas. ⁽¹²⁾ Importantes conclusiones se obtuvieron del seguimiento y evolución de la historia natural de la enfermedad en la década de los ochenta, en el que se evaluaron 570 pacientes, desde 1980 a 1989, en el se identificó como marcador pronóstico más importante, la presencia de nefritis ($p < 0.01$), y los pacientes más jóvenes al momento de la presentación de los síntomas presentaban una enfermedad más severa, en dicha evaluación las causas más comunes de muerte fueron enfermedad renal, sepsis y afección a sistema nervioso central. ⁽¹⁾

Estos hallazgos determinan la trascendencia del diagnóstico, seguimiento, evaluación y tratamiento oportuno de los pacientes con LES; los estudios previos señalan la progresión de la enfermedad renal como importante factor de riesgo de infección y muerte. En este estudio, encontramos contrario a lo referido en la literatura, con respecto a proteinuria en rangos nefróticos, que proteinuria < 1 gramo es una variable con significancia estadística como factor de riesgo para infección (OR 2.6, 95% IC, 1.04-6.4, $p = 0.001$), estos resultados nos permiten sugerir que deberá evaluarse con estricta vigilancia la función renal del paciente, evitando proteinuria mayor a 1 gramo, aspecto fundamental que debe permitir al clínico elegir el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tratamiento inmunosupresor eficaz y seguro, debiendo además establecer el tiempo de exposición adecuado.

La literatura médica también hace referencia a un incremento en la presencia de infecciones secundarias con base en la terapéutica empleada. Los esteroides y pulso intravenoso intermitente de ciclofosfamida son los estándares de tratamiento para la glomerulonefritis proliferativa difusa, demostrando mejoría en la sobrevida, no obstante, sus efectos secundarios, como lo es el incremento en el riesgo de infección, infertilidad, necrosis avascular, osteoporosis, neoplasias, entre otras. ⁽¹⁶⁾

Existe evidencia de que los agentes citotóxicos se asocian con incremento en mortalidad por infecciones, principalmente agentes oportunistas, como Cándida ⁽⁴⁾ Otro aspecto fundamental, es la correlación de muerte por infección y tratamiento inmunosupresor en función del tiempo de exposición ⁽¹²⁾ Pese a lo anterior, se justifica el empleo de agentes citotóxicos, ya que la mejoría en la respuesta al tratamiento, incrementa la sobrevida de los pacientes ^(12,17) Aringer et al, señalaron que la administración de ciclofosfamida intravenosa es efectiva en el resultado y pronóstico de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, no obstante, son más frecuentes las infecciones virales, en especial secundarias a Herpes zoster. ⁽¹⁸⁾

Nuestros resultados sugieren con respecto al tratamiento inmunosupresor empleado, mayor incidencia de infección, durante el tratamiento con CFIV sola y su empleo a largo plazo Se ha estimado que el 25 % de los pacientes con lupus reciben agentes citotóxicos en algún momento durante el curso de la enfermedad ⁽¹⁹⁾ Con respecto a sus indicaciones, en el estudio de Rahman et al, las manifestaciones renales fueron la indicación más frecuente del agente citotóxico, siendo su efecto adverso principal citopenia, seguido de incremento de enzimas hepáticas, náusea, vómito, hipersensibilidad y rash.; el principal motivo para su suspensión fue precisamente los efectos adversos, ya que es un fármaco alquilante, teratogénico, carcinogénico, causante de disfunción gonadal, supresor de médula ósea, que causa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

incremento en la frecuencia de infección; es por ello, que se reserva su empleo para enfermedad renal activa y enfermedad neurológica. ⁽¹⁹⁾ Nosotros observamos menor incidencia de infección en el grupo de paciente que recibieron pulso de ciclofosfamida + metilprednisolona (41.2%) comparado a ciclofosfamida sola (58.8%), además de reducción de la progresión renal y efectos adversos. En el estudio de Prior et al, durante el tratamiento con ciclofosfamida como indicación por afección renal activa, las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes, mientras que las infecciones por oportunistas fueron más frecuentes en pacientes con enfermedad orgánica múltiple que en aquellos con afección a un sólo órgano ($p < 0.02$), la infección fue la primera causa de muerte durante el tratamiento con ciclofosfamida y aquellos que desarrollaron infecciones fatales fueron pacientes mayores de edad ($p < 0.02$), con cuenta leucocitaria disminuida ($p < 0.02$). Con base en los análisis estadísticos realizados encontraron que leucopenia menor de 3,000 células por microlitro durante el tratamiento es un factor de riesgo para infección, señalando incluso que los esteroides administrados, evaluados como terapia única no representan un riesgo con significancia estadística, que condicione riesgo de infección, en cambio, sí lo es, cuando se combina con ciclofosfamida ($p < 0.001$) ⁽²⁰⁾

Resultados preliminares de este ensayo clínico ofrecen información que destaca la importancia del empleo de tratamiento combinado del tipo ciclofosfamida + metilprednisolona en el manejo de pacientes con glomerulonefritis lúpica., no sólo con respecto a la reducción de la incidencia de infección, sino incluso en la respuesta y limitación de la progresión de la afección renal. Como lo demuestran estudios previos, Gourley et al, determinaron que en aquellos pacientes con nefritis lúpica, el tratamiento combinado de ciclofosfamida y metilprednisolona, se observó mayor remisión renal, definida como menos de diez eritrocitos dismórficos, excreción menor a 1 gramo por día sin elevación de creatinina sérica y ausencia de cilindros celulares, la remisión se presentó en pacientes con títulos bajos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de anticuerpos anti-DNA, VSG disminuida, nivel bajo de proteinuria y creatinina sérica normal, y niveles de C3, C4 y CH50 normal o elevado. Concluyendo que la administración mensual de bolos de metilprednisolona es menos efectiva que la administración mensual de ciclofosfamida y metilprednisolona. ^(16,21)

Debe hacerse énfasis que en este estudio de investigación se incluyeron pacientes con nefritis lúpica temprana, ya que una de las principales complicaciones de la progresión de nefritis lúpica es la progresión a enfermedad renal en etapa terminal, la cual constituye una causa principal de morbi-mortalidad en éstos pacientes; en años recientes, una nueva opción terapéutica, empleando prednisona y ciclofosfamida aparece como medida preventiva de falla renal. Pollack et al, determinaron que edad mayor, sexo masculino y progresión rápida de falla renal con actividad clínica de la enfermedad se asocian a sobrevida menor, además de que se ha demostrado que la principal causa de muerte en pacientes con LES y sustitución de la función renal con diálisis son las infecciones en los tres primeros meses de tratamiento⁽²²⁾

En la actualidad la historia natural de la enfermedad ha sido alterada por la introducción de los esteroides y agentes inmunosupresores; los resultados obtenidos son contrarios a lo reportado hace más de 3 décadas, en el que a través de un análisis computacional, se determinó que los esteroides incrementan ocho veces la frecuencia de infección con dosis superior a 40 mg/día., mientras que las infecciones bacterianas , se observaron con una frecuencia tres o cuatro veces mayor en pacientes con sedimento urinario o síndrome nefrótico, y las infecciones por oportunistas fueron más frecuentes en pacientes con VSG mayor de 50 mm/hora. ⁽²³⁾

La evaluación sistematizada de los pacientes, realizada de forma mensual, permitía evaluar condiciones generales, estado de función renal, y ajuste de la dosis de ciclofosfamida por superficie corporal y depuración de creatinina en orina de 24 horas, evitando eventos adversos asociados al deterioro de la función renal, como se señala en estudios previos, tal como,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cervera et al, quién refiere como principales causas de muerte a actividad de la enfermedad, infecciones y trombosis, y establece que sólo la nefropatía al inicio del estudio se encontró como factor con significancia asociado a menor sobrevida. ^(24,25)

Importante conclusiones deben derivar del presente estudio con respecto al tipo, dosis y tiempo de exposición al inmunosupresor, si bien estudios previos demuestran que el tratamiento con inmunosupresores, es un factor que correlaciona de forma importante con muerte por infección ⁽⁴⁾, nuestros resultados también sugieren que la administración del inmunosupresor deberá ser en forma breve e intermitente.

En este estudio se eliminaron variables de confusión tal como diabetes mellitus, granulocitopenia, empleo de antibióticos e insuficiencia renal en etapa terminal.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

El presente estudio representa una evaluación prospectiva y sistematizada de infección en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa expuestos a la administración de inmunosupresor durante 9 meses consecutivos. El impacto de las infecciones sobre la sobrevida deberá basarse no únicamente en el número de infecciones que pueden ser tratadas, sino también sobre el número de las que pueden ser prevenidas. Recientes y futuros estudios inmunológicos probablemente pueden ayudar a diferenciar entre respuesta inflamatoria contra infección y exacerbación del proceso autoinmune

Los resultados demuestran que la actividad de la enfermedad inmunológica, proteinuria y sedimento urinario son variables predictoras de infección en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, durante el tratamiento con inmunosupresores. Encontrando mayor incidencia de infección a nivel urinario y como principal agente infeccioso *Staphylococo aureus*. Se debe considerar estricta vigilancia de procesos infecciosos en pacientes susceptibles, considerar antibiograma, y evaluar respuesta al tratamiento, evitando terapéutica empírica y resistencia farmacológica.

Los principales agentes infecciosos identificados fueron *Staphylococo aureus* y *E. coli*, permitiendo sugerir que la terapia en un paciente con sospecha de infección por tales agentes deberá emplear dentro de las alternativas de tratamiento fármacos con espectro para los mismos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pistiner M,Wallace D,Nessim S,et al.Lupus erythematosus in the 1980s:A survey of 570 patients.Semin Arthritis Rheum 1991;21(1):55-64
2. Perez D,Andron R and Goldstein M. Infection in patients with systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum 1979;22(12):1326-1333
3. Staples P,Gerding D,Decker J and Gordon K.Incidence of infection in systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum 1974;17(1):1-10
4. Hellman D, Petri M and Whiting-O'keefe Q.Fatal infections in systemic lupus erythematosus:The role of opportunistic organisms.Medicine 1987;66(5):341-348
5. Iliopoulos A and Tsokos G.Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus.Semin Arthritis Rheum 1996;25(5):318-336
6. Ginzler E,Diamond H,Kaplan D,et al.Computer analysis of factor influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum 1978;21(1):37-44
7. Nived O,Sturfelt G,Walheim F.Systemic lupus erythematosus and infection:a controlled and prospective study including on epidemiological group.QJMed 1985;55:271-87



8. Duffy K,Duffy C,Gladman D.Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus.A review of hospitalized patients.J Rheumatol 1991;18:1180-1184
9. Petri M.Infection in systemic lupus erythematosus.Rheum Dis Clin North Am 1998;24(2):424-460
10. Dubois E, et al.Duration and death in systemic lupus erythematosus: an analysis of 249 cases.JAMA 1974;227:1399-1407
11. Ginzler E,Diamond H,Weiner M.A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus.I Entry variables as predictors of prognosis.Arthritis Rheum 1982;25(6):601-611
12. Rosner S,Ginzler E, et al.A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus.II Causes of death.Arthritis Rheum 1982;25(6):612-617
13. Austin HA,Klippel JH,Balow JE,et al.Therapy of lupus nephritis controlled trial of prednisone and citotoxic drugs.N Engl J Med 1986;314:614-619
14. Steinberg AD,Steinberg SC,Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only.Arthritis Rheum 1991;34:-945-950

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Tan F, Cohen A, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277
16. Ortman R, Klippel J. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(2)
17. McCune J, Gorbus J, Zeldes W, et al. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;318(22):1423-1431
18. Aringer M, Smolen J and Graininger W. Severe infections in plasmapheresis treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41(3):414-420
19. Rahman P, Humphrey-Martus, Gladman D, et al. Cytotoxic therapy in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1997;76:432-437
20. Pryor B, Bologna S and Kohl L. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;19(9):1475-1482
21. Gourley M, Austin H, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125(7):549-557



22. Cheigh J and Stenzel K. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993;21(1):2-8
23. Cervera R, Khamashta M, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 year period, a multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine* 1999;78(3):167-180
24. Dooley M and Falk R. Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *LUPUS* 1998;7(9):630-635
25. Amano H, Morimoto S, Kaneke H, et al. Effect of intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: relation to lymphocyte subsets and activation markers. *LUPUS* 2000;9:26-32
26. Liang M, Socher S, Larson M, Schur P. Reliability and validity of six system for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:1107-1118.
27. Boumpas D, et al. Controlled trial of pulse methylprednisone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-747

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Variable	CFIV Media ± DE	CFIV+ MPDN Media ± DE	valor p
Edad	33 ± 9	25 ± 9	0.03
# criterios LES	7 ± 1	7 ± 2	0.66
Duración LES	38 ± 47	15 ± 13	0.10
Duración Nefritis	6 ± 4	4 ± 3	0.35
Creatinina sérica	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.26
I. de Actividad	6.7 ± 4.3	5.7 ± 4.3	0.54
I. de Cronicidad	2.5 ± 1.7	2.4 ± 1.7	0.81

Tabla 2. Agentes infecciosos por grupo de tratamiento

Agente	CFIV	CFIV+ MPDN
Orina		
S. aureus	5	1
S. coagulasa (-)	3	1
E. coli	2	1
Salmonella	0	1
Streptococo faecalis	0	1
Enterococo sp.	1	0
Streptococo agalactie	1	0
Citrobacter freundii	1	0
Acinetobacter sp.	1	0
Vagina		
E. coli	2	0
Gardenella vaginalis	0	1
Enterococo faecalis	1	0
Proteus mirabilis	1	0
Cándida/E.coli	0	1
Proteus mirabilis/E.coli	0	1
E. coli/Kleibseta pn.		
S. aureus	0	1
Faringe		
S. aureus	1	5
Streptococo B hemolítico	2	2
Total	21	16

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3. Predictores para infección en pacientes con LES y nefritis temprana.

Variable (categoría de referencia)	OR	95% IC
SLEDAI (>5)	1.8	0.9 – 3.7
Sedimentación globular (>20)	0.9	0.5 – 1.6
Creatinina sérica (>1.5)	1.008	0.3 – 3.8
Hemoglobina (<10 g/dl)	0.9	0.2 – 6.3
Leucocitos (>3000)	0.9	0.8 – 1.02
Linfocitos (<1000)	1.6	0.6 – 3.8
Tratamiento (CFIV + MPDN)	1.6	0.8 – 3.0
Albúmina en orina 24 hrs (<1g)	2.6	1.04 - 6.4

Tabla 4. Incidencia de infección mensual

Tiempo de evolución	Número de infecciones
Mes 1	2
Mes 2	0
Mes 3	4
Mes 4	4
Mes 5	2
Mes 6	7
Mes 7	4
Mes 8	6
Mes 9	5

Tabla 5. Incidencia de infección por grupo de tratamiento

TRATAMIENTO	EVENTOS DE INFECCIÓN
Ciclofosfamida (126 pulsos)	56.7 %
Ciclofosfamida + Metilprednisolona (144 pulsos)	43.2 %

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

LUPUS E INFECCIONES

Fecha: (d/m/a) ___/___/___

Caso No. _____

Nombre _____ No. Afiliación _____

Crterios de inclusi3n:

	Si	No
1. Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 a1os	___	___
2. Diagn3stico establecido de LES de acuerdo a los criterios de la ARA ¹⁵	___	___
3. Nefritis documentada por biopsia	___	___
4. Consentimiento por escrito para participar en el estudio	___	___
5. Paciente con expediente clnico completo	___	___

Todos deben ser s3 para poder incluirse en el estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LUPUS E INFECCIONES

Fecha: (d/m/a) ___/___/___

Caso No. _____

Nombre _____ No. Afiliación _____

Dirección _____

_____ Ciudad _____

Código Postal _____ Teléfono _____

Sexo: Femenino Masculino Fecha de Nacimiento (d/m/a/) ___/___/___

Edo. Civil _____ Ocupación actual _____

Ingreso familiar mensual _____ Años de educación 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 Otro _____

Ha tomado esteroides alguna vez. Si No Los toma actualmente Si No

Dosis (mg/día) _____

Inicio del LES: (mes/año) _____

Se desconoce _____

CRITERIOS PARA LES:

	<u>Alguna vez presente</u>		<u>Presente actualmente</u>		<u>Especifique</u>
1. Rash malar	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
2. Rash discoide	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
3. Fotosensibilidad	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
4. Úlceras orales	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
5. Artritis	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
6. Serositis	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
7. Alteraciones renales	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
8. Alt. neurológicas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
9. Alt. hematológicas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
10. Alt. Inmunológicas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
11. AAN	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	

Comentarios: _____

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALIÓ
 DE LA BIBLIOTECA

LUPUS E INFECCIONES

Tensión Arterial _____ Frec. Cardíaca _____ Frec. Respiratoria _____
 Peso (Kg) _____ Talla: _____ Temperatura: _____
 MEX-SLEDAI _____

TRATAMIENTO ACTUAL:

Dosis de CF IV _____ # de Pulso _____ Razón del pulso: _____
 Dosis de Metilprednisolona _____ # de pulso _____

Dosis de Prednisona oral _____ Dosis acumulada en los últimos 3 meses _____

Otros medicamentos :	Dosis	Razón
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

TIPO DE LES:

Marque el tipo(s) de afección del lupus (actual y/o en el pasado) en este paciente. No incluye complicaciones por la terapia ejemplo: úlcera gástrica, aplasia medular, osteonecrosis, etc. Solo aquellas manifestaciones atribuibles a LES o por antifosfolípido secundario.

Circule la(s) manifestaciones	Especifique fecha de inicio (m/a)
<input type="checkbox"/> Cutáneo (rash malar, discoide, subcutáneo, etc.)	_____
<input type="checkbox"/> Articular (artritis, no incluye artralgias)	_____
<input type="checkbox"/> Hematológico (anemia hemolítica, trombocitopenia)	_____
<input type="checkbox"/> Renal (excluyendo IVU, litiasis, menstruación, etc.)	_____
<input type="checkbox"/> Neurológico y/o Psiquiátrico (EVC, SOC, psicosis, etc.)	_____
<input type="checkbox"/> Gastrointestinal (hepatitis, pancreatitis, abd. agudo)	_____
<input type="checkbox"/> Serosas (pleura, pericardio, peritoneo)	_____
<input type="checkbox"/> Cardio-Pulmonar (neumonitis, hemorragia pulmonar miocarditis)	_____
<input type="checkbox"/> Vascular (trombosis arterial/venosa, TEP, vasculitis, etc.)	_____

Comentarios: _____



Paciente: _____ Fecha _____ Pulso No. _____

LABORATORIO

Hb _____ VSG (mm/hr) _____
Hto _____ PCR _____
Leucos _____ Factor Reum _____
Linfos _____ Glucosa _____
Plaquetas _____ Urea _____
TP _____ Creatinina _____
TTP _____ Colesterol _____
Triglic _____

EGO PH _____ TGO _____
Densidad _____ TGP _____
Eritroc _____ DHL _____
Leucos _____ Prot. Totales _____
Cilindros _____ Alb _____
Proteinas _____ Glob _____
Bacterias _____

Depuración de Creatinina en orina de 24 hrs _____
Albúmina en orina de 24 horas _____

INMUNOLÓGICOS EN LOS ULTIMOS 30 DIAS

Anti DNA positivo _____ negativo _____ sin reactivo _____
C3 _____ C4 _____ CH50 _____ sin reactivo _____

CULTIVOS

	Negativo	Positivo	Germen
Orina	_____	_____	_____
Faríngeo	_____	_____	_____
Hemocultivo	_____	_____	_____
Piel	_____	_____	_____
Otro	_____	_____	_____

Comentarios: _____

TESIS CON FALLA DE ORIGEN