

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

"SALVADOR ZUBIRÁN"

DIFERENCIAS POR GÉNERO EN EL RIESGO DE INFECCIONES
GRAVES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

ANDRÉS AGUALIMPIA JANNING

DIRECTOR DE TESIS: DRA. JUANITA ROMERO DIAZ



INCMNSZ

MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2005

0351804



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

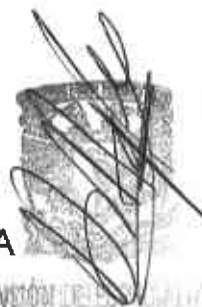
DIFERENCIAS POR GÉNERO EN EL RIESGO DE
INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO

T E S I S


QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

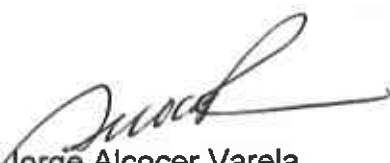
PRESENTA:

ANDRÉS AGUALIMPIA JANNING



SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM


Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de enseñanza


Dr. Jorge Alcocer Varela
Investigador Titular y
Profesor Titular del Curso
de la Especialización en
Reumatología


INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.


Dra. Juanita Romero Díaz
Director de Tesis

SEPTIEMBRE DEL 2005

Agradecimientos:

A mis padres y hermanas, por su apoyo incondicional,
y a Maria José, Santi y Nico por el cariño que me brindan
y el amor que les tengo.

A Sandra Ximena, por su apoyo y estímulo en estos tiempos
difíciles.

A Antonio, compañero y amigo en las buenas y en las malas.

A los Drs. Jorge Sánchez y Juanita Romero, por sus enseñanzas y
ayuda en la realización de esta tesis.

Al pueblo mexicano, por su hospitalidad.

En memoria al Dr. Donato Alarcón Segovia.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ANDRÉS AGUILAR PÉREZ
JANNING

FECHA: 23-09-05

FIRMA: 

DIFERENCIAS POR GÉNERO EN EL RIESGO DE INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

INTRODUCCIÓN:

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida, caracterizada por manifestaciones clínicas en diversos órganos y sistemas, así como por la presencia de auto-anticuerpos dirigidos a diferentes antígenos propios. Aunque se puede observar en todas las edades, predomina en mujeres en edad reproductiva. En las grandes series de pacientes con esta enfermedad se ha descrito una relación entre mujeres y hombres de 9:1 con predominio en las mujeres, por lo que es una enfermedad poco frecuente en pacientes de sexo masculino.

El pronóstico del LEG ha mejorado notablemente en las últimas décadas. En los años cincuenta, la supervivencia a 5 años era del 50% incrementándose a casi al 90% a 10 años en los años noventa (1). La mejoría en la supervivencia de los pacientes con LEG se ha asociado a diferentes factores como son: un diagnóstico más temprano, un monitoreo sérico más preciso, el uso racional de corticoesteroides y agentes citotóxicos, la disponibilidad y avances terapéuticos así como un mejor manejo de las complicaciones asociadas.

Las infecciones son un problema importante en salud pública. A pesar de los progresos considerables en medidas de prevención, métodos diagnósticos y desarrollo de nuevos agentes anti-microbianos, las infecciones continúan como causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con compromiso autoinmune. En el caso del LEG específicamente, las infecciones son responsables del 30-50% de su mortalidad. Estas infecciones, en general, son causadas por microorganismos comunes, pero también pueden ser causadas por agentes oportunistas, los cuales son causa importante de muerte en pacientes que reciben corticoesteroides y terapias inmunosupresoras.

JUSTIFICACIÓN:

Existen diferencias por género en la evolución y gravedad del LEG. Diferentes estudios (2,3) han demostrado que los hombres cursan con mayor actividad y mortalidad cuando se comparan con las mujeres. En una cohorte de pacientes mexicanos recientemente estudiada en nuestro departamento, se encontró que los hombres presentaron mayor índice de actividad de la enfermedad, mayor actividad renal y vascular, acumularon más daño y tuvieron una mortalidad más elevada que las mujeres.

Por otro lado existe evidencia de que los hombres tienen mayor susceptibilidad a las infecciones que las mujeres en la población general. En un artículo publicado por Klein (4) se comenta, que el género masculino de

Las infecciones son un problema importante en salud pública. A pesar de los progresos considerables en medidas de prevención, métodos diagnósticos y desarrollo de nuevos agentes anti-microbianos, las infecciones continúan como causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con compromiso autoinmune. En el caso del LEG específicamente, las infecciones son responsables del 30-50% de su mortalidad. Estas infecciones, en general, son causadas por microorganismos comunes, pero también pueden ser causadas por agentes oportunistas, los cuales son causa importante de muerte en pacientes que reciben corticoesteroides y terapias inmunosupresoras.

JUSTIFICACIÓN:

Existen diferencias por género en la evolución y gravedad del LEG. Diferentes estudios (2,3) han demostrado que los hombres cursan con mayor actividad y mortalidad cuando se comparan con las mujeres. En una cohorte de pacientes mexicanos recientemente estudiada en nuestro departamento, se encontró que los hombres presentaron mayor índice de actividad de la enfermedad, mayor actividad renal y vascular, acumularon más daño y tuvieron una mortalidad más elevada que las mujeres.

Por otro lado existe evidencia de que los hombres tienen mayor susceptibilidad a las infecciones que las mujeres en la población general. En un artículo publicado por Klein (4) se comenta, que el género masculino de

diferentes especies de animales, incluidos los humanos, tiene una vida más corta que el género femenino. Dentro de las posibles causas de este fenómeno está que los hombres tienen mayor susceptibilidad a las infecciones que las mujeres. Para tratar de explicar esta diferencia en la susceptibilidad, se han estudiado los efectos de las hormonas sexuales, específicamente andrógenos y estrógenos en la modulación del sistema inmune. Sin embargo, las hormonas sexuales, no sólo parecen alterar el sistema inmune sino que también están relacionadas con genes que confieren resistencia a diferentes enfermedades y con el comportamiento del individuo que lo podría predisponer a sufrir de infecciones.

Los pacientes con LEG tienen 5 veces más riesgo de morir comparado con la población general. La mortalidad ocurre en forma bimodal en el curso de la enfermedad, una temprana y otra tardía. La mortalidad temprana en el LEG se debe principalmente a complicaciones relacionadas con la actividad de la enfermedad e infecciones, mientras que la tardía se debe a eventos vasculares y falla orgánica terminal (5,6). Las infecciones son la primera causa de muerte en pacientes lúpicos en países en vía de desarrollo, siendo responsables de 50-60% de las muertes, mientras que en los países desarrollados el porcentaje disminuye a 30% ocupando el segundo lugar después de la actividad de la enfermedad (7).

Por último, existen factores que pueden predisponer al desarrollo de infecciones en pacientes con LEG (7,8,9):

- Anormalidades asociadas a la disfunción del sistema inmune, como son los defectos heredados o adquiridos del complemento y sus receptores, alteraciones en la inmunidad humoral y celular, alteración en la función de polimorfonucleares, macrófagos y monocitos y asplenia.
- Dichas alteraciones pueden aumentar durante la exacerbación de la enfermedad, incluso hasta convertir la actividad de la enfermedad en factor de riesgo independiente para sufrir de infecciones (10).
- Los corticoesteroides y otros inmunosupresores han mostrado una clara relación entre su uso en pacientes con LEG y una mayor incidencia de infecciones.
- Las complicaciones crónicas propias de la enfermedad, como falla renal, y de medicamentos, como los anteriormente mencionados, pueden también estar relacionados con el riesgo elevado de presentar infecciones.

A partir de lo anterior, se diseñó este estudio, que pretende determinar las diferencias por género en el riesgo de infecciones graves en pacientes con LEG, e identificar si éstas pudieran explicar el peor pronóstico que tienen los hombres.

OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar el efecto de las infecciones graves en el pronóstico de los pacientes hombres con LEG.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar el efecto de la actividad de la enfermedad como factor de riesgo en el desarrollo de infecciones graves en pacientes con LEG.
- Determinar el efecto de la presencia de daño crónico como factor de riesgo en el desarrollo de infecciones graves en pacientes con LEG.
- Determinar el efecto del empleo de prednisona y otros inmunosupresores en el desarrollo de infecciones graves en pacientes con LEG.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- **CASOS:** se incluyeron hombres con menos de 1 año del diagnóstico de la enfermedad, definido como la fecha en la cual se reunieron los 4 criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología al momento de ingresar a nuestro hospital.
- **CONTROLES:** se incluyeron mujeres con menos de 1 año del diagnóstico de la enfermedad, las cuales fueron elegidas al azar y pareadas por edad, duración de la enfermedad a su ingreso y año de diagnóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Los casos y controles fueron seleccionados durante el periodo comprendido entre enero de 1973 y diciembre de 1998.

A partir de los datos del expediente, se completó un formato estandarizado, previamente diseñado, el cual incluyó:

- Datos demográficos.
- Criterios de clasificación del LEG.
- Medición de la actividad (SLEDAI 2000),
 - o al diagnóstico.
 - o en cada consulta reumatológica.

- Índice de daño crónico acumulado (SLICC ACR/DI),
 - o basal.
 - o por año de evolución.
- Estados comórbidos.
- Tiempo a la primera infección.
- Presencia de infecciones graves:
 - o registro de hospitalizaciones.
 - o días de estancia.
 - o sitio de infección.
 - o germen aislado.
- Tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores,
 - o dosis al momento de la primera infección.
 - o dosis acumulada.
- Mortalidad debida a infecciones.

Para evaluar el efecto de la actividad al momento de la infección, se registró el SLEDAI previo a la primera infección. En pacientes que no presentaron infecciones graves, se seleccionó al azar una de las mediciones del SLEDAI registradas a lo largo del seguimiento. El mismo procedimiento se realizó para el registro de otras variables.

DEFINICIÓN:

Se definió infección grave, como aquella que ameritó hospitalización para su tratamiento.

SEGUIMIENTO:

Todos los hombres y mujeres fueron seguidos desde la primera visita con el reumatólogo a partir del diagnóstico de LEG hasta el 31 de diciembre de 2001, la última visita registrada en el expediente o la muerte (lo que ocurriera primero). En aquellos pacientes que dejaron de acudir a nuestro hospital durante ≥ 12 meses, se anotó la fecha de su última evaluación y se dió por terminado el seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se empleó estadística descriptiva a través de la prueba *t* de *student* o *U-Mann Whitney* para variables continuas y *chi-cuadrada* o prueba *exacta de Fisher* para variables categóricas.

Las variables clínicamente relevantes y aquellas que resultaron con significancia estadística en el análisis uni y bivariado ($p < 0.05$) fueron incluidas en el análisis multivariado para lo cual se empleó regresión logística por ser una variable dicotómica.

Para evaluar el comportamiento de la actividad clínica de la enfermedad a lo largo de la evolución se calculó el área bajo la curva (AUC).

Para identificar la dosis de prednisona que mejor predice el riesgo de infecciones, se elaboró una curva ROC con estas dos variables.

Se consideró una $p < 0.05$ de dos colas como estadísticamente significativa.

RESULTADOS:

Características generales:

En total se incluyeron 141 pacientes, 72 hombres y 69 mujeres. En la tabla 1 se encuentran las características generales de la cohorte, donde se aprecia que los dos grupos son comparables en edad al diagnóstico, índice de masa corporal (IMC), y tiempo de seguimiento. La edad promedio al diagnóstico fue de 29.9 ± 12.4 en los hombres y 29.5 ± 11.9 en las mujeres. El tiempo de seguimiento fue mayor en las mujeres aunque no fue significativo. El antecedente de tabaquismo fue mayor en los hombres, $p < 0.0001$.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes al ingreso.

Características	Hombres n=72	Mujeres n=69	P
Edad al diagnóstico (promedio \pm DE en años)	29.9 ± 12.4	29.5 ± 11.9	0.8
IMC (kg/m ²)	25.5 ± 4.5	26.4 ± 5.7	0.29
Tiempo de seguimiento (años)	4.9 ± 4.2	6.1 ± 3.9	0.08
Tabaquismo (alguna vez) n(%)	33 (46)	11 (16)	<0.0001

Al evaluar los criterios diagnósticos de LEG expuestos en la tabla 2, se aprecia que las mujeres tuvieron más artritis y eritema malar, mientras que los hombres presentaron más compromiso renal. No se encontraron diferencias en las manifestaciones restantes.

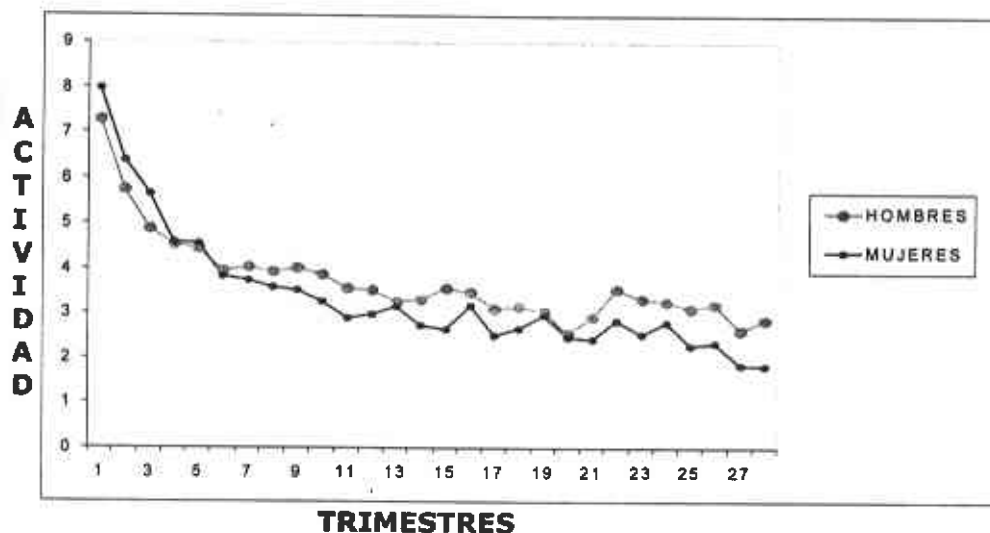
Tabla 2. Criterios de LEG acumulados.

Criterios	Hombres n=72	Mujeres n=69	P
Artritis, n(%)	57 (79)	63 (93)	0.03
Eritema malar	30 (42)	42 (62)	0.02
Lupus discoide	12 (17)	8 (12)	0.5
Fotosensibilidad	27 (38)	23 (34)	0.73
Ulceras orales	32 (44)	38 (56)	0.24
Hematológico	55 (76)	46 (68)	0.26
Serositis	26 (36)	29 (43)	0.49
Neurológico	6 (8)	10 (15)	0.29
Renal	53 (74)	31 (46)	0.001
Total, n±DE	5.9±1.6	5.9±1.6	1.0

Actividad de la enfermedad:

Al evaluar la actividad del LEG (figura 1), observamos que los hombres se mantuvieron persistentemente más activos a lo largo del seguimiento.

Figura 1. Evolución de la actividad de la enfermedad (AUC) entre hombres y mujeres.



Evaluación de las infecciones:

De los 141 pacientes, 61 (43%) tuvieron por lo menos una infección grave. En cuanto a los sitios de infección, descritos en la tabla 3, el más frecuente fue a nivel pulmonar, seguido de piel, abdomen, sistémico y riñón, entre los principales. Los gérmenes aislados (tabla 4) fueron principalmente comunitarios, con predominio de los bacilos gram (-).

Tabla 3. Sitios de infección.

Sitio	Frecuencia (%)
Pulmón	27 (44%)
Piel	17 (28%)
Abdomen	15 (25%)
Sistémica	12 (20%)
Riñón	12 (20%)
Sistema nervioso central	5 (8%)
Senos paranasales	5 (8%)
Articular	4 (7%)

Tabla 4. Gérmenes aislados.

Germen	Frecuencia (%)
	n=32
E. coli	6 (19)
P. aeruginosa	5 (16)
Otros bacilos gram(-)	5 (16)
S. Aureus	4 (13)
M. tuberculosis	3 (9)
Varicela zoster	2 (6)
Otros	7 (21)

Diferencias entre infectados y no infectados:

Al dividir al grupo entre infectados y no infectados, en cuanto a las características generales, podemos decir que aunque no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, hubo una tendencia en los infectados a tener mayor edad al diagnóstico del LEG (tabla 5).

Tabla 5. Características generales entre infectados y no infectados.

CARACTERÍSTICAS	INFECTADOS n=61	NO INFECTADOS n=80	P
Género H/M	30/31	42/38	0.74
Edad al diagnóstico (promedio \pm DE en años)	31.0 \pm 13.2	28.8 \pm 11.3	0.3
Tabaquismo (alguna vez) n(%)	19 (32)	25 (31)	0.9
IMC (kg/m ²)	25.5 \pm 4.6	26.2 \pm 5.4	0.39
Tiempo de seguimiento (años)	5.6 \pm 3.6	5.4 \pm 4.4	0.72
*Tiempo a la primera infección grave (años)	1.4 \pm 1,8	2.1 \pm 2.3	0.07

* En aquellos pacientes sin infecciones graves, se seleccionó al azar un SLEDAI

En cuanto a las características clínicas entre los dos grupos (tabla 6), podemos apreciar que los pacientes infectados acumularon más criterios diagnósticos de LEG (6.3 ± 1.6 vs 5.6 ± 1.5 ; $p=0.005$), tuvieron una mayor actividad de la enfermedad, según el SLEDAI, al momento de la infección (8.8 ± 7.5 vs 4.3 ± 5.6 ; $p=0.0001$), y acumularon más daño crónico, de acuerdo al SLICC ACR/DI (2.2 ± 1.9 vs 1.1 ± 1.3 ; $p=0.0001$). No hubo diferencias en actividad basal de la enfermedad ni a través del seguimiento, medida como área bajo la curva.

Tabla 6. Características clínicas entre infectados y no infectados.

CARACTERÍSTICAS	INFECTADOS	NO INFECTADOS	P
	n=61	n=80	
Criterios de LEG acumulados	6.3±1.6	5.6±1.5	0.009
Actividad inicial (SLEDAI)	13.7±7.0	11.7±7.3	0.11
Actividad al momento de la infección (SLEDAI)	8.8±7.5	4.3±5.6	0.0001
Actividad (AUC)	180.1±169.2	147.9±154.8	0.24
Daño crónico acumulado (SLICC ACR/DI)	2.2±1.9	1.1±1.3	0.0001

En cuanto al tratamiento recibido, se evaluó el uso, dosis al momento de la infección y dosis acumulada de prednisona, azatioprina y ciclofosfamida

tanto oral como intravenosa. Sólo 2 pacientes recibieron metotrexate, por lo que dicho medicamento no fue valorado. En la tabla 7 se encuentran los datos del uso de prednisona. El 93% de los pacientes infectados usaban prednisona al momento de la primera infección grave mientras que solo el 71% de los no infectados la usaban. Así mismo, la dosis de prednisona al momento de la infección fue en promedio 43.2 mg/día vs 17.9 mg/día en los no infectados. No hubo diferencia en dosis acumuladas de dicho medicamento. En la tabla 8 se encuentran los datos de azatioprina y ciclofosfamida, en los cuales no hubo diferencia significativa en los parámetros evaluados.

Tabla 7. Tratamiento recibido, prednisona.

CARACTERÍSTICAS	INFECTADOS	NO INFECTADOS	P
	n=61	n=80	
Uso de PDN al momento de la infección <i>n</i> (%)	56 (93)	55 (71)	0.001
Dosis de PDN al momento de la infección (mg/d)	43.2±50.0	17.9±19.5	0.0001
Dosis acumulada de PDN (gr)	35.1±28.2	26.0±35.6	0.11
Uso de metil-PDN al momento de la infección <i>n</i> (%)	3 (5)	0	0.06

Tabla 8. Tratamiento recibido, azatioprina y ciclofosfamida.

CARACTERÍSTICAS	INFECTADOS	NO INFECTADOS	P
	n=61	n=80	
Uso de AZA al momento de la infección <i>n</i> (%)	23 (38)	26 (34)	0.59
Dosis de AZA al momento de la infección (mg/d)	98.3±33.4	88.3±35.4	0.32
Dosis acumulada de AZA (gr)	153.7±475.9	124.0±162.9	0.67
Uso de CFM VO al momento de la infección <i>n</i> (%)	0	4 (5)	0.13
Uso de CFM IV al momento de la infección <i>n</i> (%)	4 (7)	8 (10)	0.55
Dosis acumulada de CFM VO (gr)	28.6±35.3	11.2±8.8	0.27
Dosis acumulada de CFM IV (gr)	13.4±14.6	13.0±11.7	0.91

Diferencias entre hombres y mujeres infectados:

Al evaluar las diferencias entre hombres y mujeres en el grupo de pacientes infectados (Tablas 9 y 10) encontramos que de los 61 pacientes infectados, 30 eran hombres y 31 mujeres. Al analizar las características generales entre hombres y mujeres con infecciones graves, no encontramos diferencias

significativas en cuanto a edad al diagnóstico, tabaquismo, criterios acumulados de LEG, las diferentes medidas de actividad y el daño crónico acumulado. Con respecto a las características de las infecciones, ambos grupos fueron comparables en días de hospitalización, recurrencia, número de órganos afectados y tratamiento recibido.

Tabla 9. Características entre hombres y mujeres con infecciones graves.

CARACTERÍSTICAS	HOMBRES n=30	MUJERES n=31	P
Edad al diagnóstico (promedio ± DE en años)	30.3±14.3	31.7±12.2	0.68
Tabaquismo (alguna vez) n(%)	13 (43)	6 (21)	0.09
Criterios de LEG acumulados	6.3±1.7	6.4±1.6	0.74
Actividad inicial (SLEDAI)	14±6.6	13.3±7.5	0.73
Actividad al momento de la infección (SLEDAI)	9.5±8.2	8.1±6.9	0.47
Tiempo a la primera infección (años)	1.5±1.6	1.4±2.2	0.81
Actividad (AUC)	143.1±106.1	217.2±210.1	0.09
Daño crónico acumulado (SLICC ACR/DI)	2.6±2.1	1.9±1.7	0.14

Tabla 10. Características de los pacientes con infecciones graves.

CARACTERÍSTICAS	HOMBRES n=30	MUJERES n=31	P
Días de hospitalización	31.0±9.9	26.2±22.8	0.48
> 1 infección grave n(%)	12 (40)	11 (35)	0.79
No. de órganos afectados:			NS
-1-	18 (60)	18 (58)	
-2-	5 (17)	8 (25)	
-3-	7 (23)	5 (16)	
Dosis de PDN al momento de la infección (mg/d)	35.0±24.4	51.3±66.0	0.21
Dosis acumulada de PDN (gr)	35.9±32.9	34.4±23.2	0.85
Dosis acumulada de AZA (gr)	70.3±70.7 (n=23)	100.2±104.2 (n=25)	0.57
Dosis acumulada de CFM VO (gr)	39.6±44.5 (n=3)	12.2±11.2 (n=2)	0.17
Dosis acumulada de CFM IV (gr)	17.4±17.4 (n=12)	8.6±8.9 (n=10)	0.30

Debido a la asociación que se encontró entre las dosis de prednisona al momento de la infección y la presencia de infección grave, se estratificaron las dosis de prednisona y se calculó su asociación con la presencia de infección grave (tabla 11). Encontramos que una dosis ≥ 20 mg de prednisona se asoció con la probabilidad de infección grave (sensibilidad 74%, especificidad 60%, ROC 0.68).

Tabla 11. Diferentes dosis de prednisona para detectar riesgo de infecciones graves.

Dosis de PDN	Sensibilidad %	Especificidad %	ROC
≥ 10	86.9	43.8	0.68
≥ 20	73.8	60.0	0.68
≥ 30	62.3	71.3	0.68
≥ 40	49.2	83.8	0.69

Análisis multivariado para infecciones graves:

En el análisis multivariado se encontró que los factores predictores de infecciones graves en LEG fueron la actividad de la enfermedad y la dosis de prednisona al momento de la infección (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis multivariado para infecciones graves.

	RR	P	95% intervalo de confianza
Edad al diagnóstico	1.03	0.125	0.992-1.059
Género masculino	0.82	0.61	0.381-1.765
Actividad al momento de la infección (SLEDAI)	1.08	0.024	1.010-1.160
Dosis de PDN al momento de la infección	1.04	<0.0001	1.017-1.055

Evaluación de sobrevida y variables predictoras de mortalidad:

De los 141 pacientes, 10 (7%) murieron durante el periodo de seguimiento, de los cuales 8 (80%) fueron hombres. En la tabla 13 se muestran las características generales entre vivos y muertos, y en la tabla 14 la diferencia entre muertos infectados y no infectados. Los pacientes que murieron tuvieron mayor edad al momento del diagnóstico ($31,6 \pm 16,9$ vs $29,6 \pm 11,7$; $p=0,02$), tuvieron más actividad medida por SLEDAI al momento de la infección ($11,5 \pm 7,5$ vs $5,3 \pm 6,7$; $p=0,01$) y finalmente, la mayoría de los muertos tuvieron infecciones graves y fueron hombres. De los 10 muertos, 8 (80%) tuvieron infecciones graves y 7 fueron hombres, mientras que de los 131 vivos, solo 53 (40%) tuvieron infecciones graves. De los 8 hombres

mueritos, 7 (88%) de ellos tuvieron infección grave y de los 64 hombres vivos, solo 23 (36%) presentaron una infección grave. El 13% de los infectados murieron, mientras que solo 3% de los no infectados fallecieron.

Tabla 13. Características generales entre pacientes muertos y vivos.

CARACTERÍSTICAS	MUERTOS n=10	VIVOS n=131	P
Género masculino n(%)	8 (80)	64 (49)	0.09
Edad al diagnóstico (promedio ± DE en años)	31.6±16.9	29.6±11.7	0.02
Pacientes infectados n(%)	8 (80)	53 (40)	0.02
Hombres infectados n(%)	7 (88)	23 (36)	0.02
Actividad al momento de la infección (SLEDAI)	11.5±7.5	5.3±6.7	0.01
Dosis de PDN al momento de la infección (mg/d)	35.8±24.2	28.4±38.5	0.55

Tabla 14. Mortalidad entre infectados y no infectados.

	INFECTADOS n=61	NO INFECTADOS n=80	P
MORTALIDAD n(%)	8 (13)	2 (3)	0.04

Análisis multivariado para mortalidad:

En el análisis multivariado para mortalidad (tabla 15), encontramos que el ser hombre y estar infectado es un buen predictor independiente de mortalidad.

Tabla 15. Análisis multivariado para mortalidad.

	OR	P	95% intervalo de confianza
Edad	1.02	0.42	0.97-1.08
Actividad al momento de la infección (SLEDAI)	1.08	0.09	0.99-1.17
Hombre con infección grave	8.19	0.005	1.88-35.7

DISCUSIÓN:

En una extensa y completa revisión acerca de las infecciones en pacientes con enfermedades autoinmunes, la Dra. Marcela Juárez y colaboradores (7) recopilaron una serie de estudios que describen la frecuencia de infecciones presentes en pacientes lúpicos, al igual que el sitio de infección y los patógenos más frecuentemente aislados; estos resultados son comparables con los obtenidos en nuestro estudio.

Análisis multivariado para mortalidad:

En el análisis multivariado para mortalidad (tabla 15), encontramos que el ser hombre y estar infectado es un buen predictor independiente de mortalidad.

Tabla 15. Análisis multivariado para mortalidad.

	OR	P	95% intervalo de confianza
Edad	1.02	0.42	0.97-1.08
Actividad al momento de la infección (SLEDAI)	1.08	0.09	0.99-1.17
Hombre con infección grave	8.19	0.005	1.88-35.7

DISCUSIÓN:

En una extensa y completa revisión acerca de las infecciones en pacientes con enfermedades autoinmunes, la Dra. Marcela Juárez y colaboradores (7) recopilaron una serie de estudios que describen la frecuencia de infecciones presentes en pacientes lúpicos, al igual que el sitio de infección y los patógenos más frecuentemente aislados; estos resultados son comparables con los obtenidos en nuestro estudio.

Factores de riesgo para infección en LEG:

En 1992, Petri y Genovese (10) determinaron la incidencia y factores de riesgo para hospitalización en LEG, a través de un estudio prospectivo de las hospitalizaciones entre 1989 y 1990 en la cohorte de lupus de la Universidad de John Hopkins. De los 261 pacientes de la cohorte, 147 (56.3%) se hospitalizaron. 35% de las admisiones fueron a causa de la actividad de la enfermedad, 14% fueron por infección más actividad y 11% por infección solamente. Los factores de riesgo para hospitalización por infección en esta cohorte fueron: actividad del LEG, dosis promedio de prednisona mayor de 10mg/día, uso de medicamentos inmunosupresores, neurolupus y antecedente de hospitalización previa.

En nuestro estudio, al igual que lo encontrado por la Dra. Petri, la actividad del LEG y la dosis de prednisona fueron factores de riesgo para infección grave, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. Sin embargo otros inmunosupresores y la actividad neurológica no mostraron tener relación alguna. Otra relación que encontramos, aunque solamente en el análisis bivariado, fue la del daño crónico acumulado medido a través del SLICC ACR/DI, variable que no fue analizada por la Dra. Petri. Es importante resaltar que nuestras variables fueron calculadas justo antes del proceso infeccioso, a diferencia de lo hecho en el estudio de la Dra. Petri, que las variables relacionadas eran del año previo a la hospitalización.

En 1996, la Dra. Pryor y colaboradores (8) determinaron los factores de riesgo para infecciones graves en pacientes con LEG bajo tratamiento con

CFM y altas dosis de corticoesteroides. Fue un estudio retrospectivo, en el que se analizaron 100 pacientes en tratamiento con CFM, de los cuales 45 presentaron infección. Como factores de riesgo para infecciones graves se encontraron dosis altas de corticoesteroides, principalmente si estaban asociadas a CFM. Esta última junto con leucopenia menor de 3000, fueron los predictores más fuertes de infección grave en el análisis multivariado y la leucopenia fue adicionalmente predictora de mortalidad en estos pacientes.

En nuestro estudio no se evaluaron datos de laboratorio por lo que no se puede comprobar el resultado obtenido por la Dra. Pryor en cuanto a leucopenia como factor de riesgo. Sin embargo llaman la atención los resultados obtenidos con el uso de CFM, la cual no mostró tener relación alguna con infecciones graves en nuestro estudio, pues como ya se comentó previamente, solo hubo asociación con prednisona. Esta discrepancia puede ser el resultado de la poca cantidad de pacientes que recibieron CFM en nuestra cohorte. En cuanto al tipo de infecciones, en el estudio de la Dra. Pryor, los gérmenes oportunistas fueron cerca del 40%, mientras que en nuestro estudio solo alcanzaron el 20% de todas las infecciones graves, esto probablemente explicado también por el uso de CFM, como lo comentó Hellman (21) en un artículo publicado en 1987 donde asoció CFM con infecciones oportunistas y muerte en pacientes lúpicos. Al final la Dra. Pryor comenta los beneficios de un tratamiento adecuado para el LEG incluyendo CFM siempre y cuando se monitorice al paciente para evitar leucopenias menores de 3000.

En el 2001 el Dr. Noël y colaboradores (19) describieron las complicaciones infecciosas y analizan los factores de riesgo y su papel pronóstico en pacientes con LEG, a través de una cohorte retrospectiva de 87 pacientes entre 1960 y 1997. El 40% de los pacientes presentaron al menos un episodio infeccioso. La infecciones fueron predominantemente bacterianas y a nivel pulmonar similar a lo ocurrido en nuestro estudio. En el análisis univariado, los factores de riesgo para infecciones fueron: nefritis lúpica, reactivación de la enfermedad, uso de corticoesteroides e inmunosupresores y plasmaféresis. En el análisis multivariado permanecieron como factores de riesgo independientes para infección grave: el uso de corticoesteroides IV y/o inmunosupresores. Finalmente, la infección fue el único factor de riesgo independiente para muerte luego de 10 años después del diagnóstico de LEG.

Diferencias en género en la respuesta inmune:

El efecto de género en pacientes lúpicos es controvertido. Algunos estudios han reportado enfermedad renal mas grave y una menor sobrevivencia en hombres con LEG cuando se comparan con mujeres (2,3). Sin embargo otros estudios no han encontrado estas diferencias (22,23).

Existe una gran cantidad de datos que establecen que la respuesta inmune en hombres y mujeres es diferente y que los esteroides gonadales están comprometidos en esta diferencia. En el 2002, los doctores Seli y Arici (24)

publicaron una revisión acerca de la relación entre los esteroides gonadales y el sistema inmune encontrando la siguiente información.

La respuesta inmune normal en las mujeres se caracteriza por niveles más elevados de inmunoglobulinas, principalmente IgM (25). En cuanto a la inmunidad celular, las mujeres tienen mayor proporción de células CD4 y menor proporción de CD8 que los hombres. Parece ser que estos cambios se deben a los esteroides sexuales, pues en las mujeres post-menopáusicas no existe tal diferencia con los hombres (26), y en los hombres con hipogonadismo, los niveles son similares a las mujeres (27).

Varios estudios en animales y en humanos han demostrado que en general, los hombres tienen una vida más corta. Una forma de explicar este hecho es la mayor susceptibilidad de estos a las infecciones. La administración de testosterona aumenta dicha susceptibilidad y la castración de hombres o la administración de estrógenos protege contra infecciones, sugiriendo que esta diferencia en género sea debida a los esteroides gonadales (4).

Las enfermedades autoinmunes resultan de la activación de la respuesta inmune contra tejidos propios. Se ha propuesto que la mayor reactividad inmune de las mujeres podría ser protectora contra las infecciones, así mismo podría predisponerlas a sufrir de enfermedades autoinmunes. La mayor prevalencia de este tipo de enfermedades en las mujeres, y el hecho de que el embarazo, anticonceptivos orales y la menopausia alteren su curso, sugiere que este dimorfismo sexual juega un papel importante en la autoinmunidad (28). Se ha visto que las mujeres con LEG tienen niveles más

bajos de andrógenos resultado de una mayor oxidación, mientras que los hombres lúpicos tienen niveles más altos de estrógenos y más bajos de andrógenos. En modelos animales, se ha visto en general, que los andrógenos mejoran y los estrógenos empeoran las manifestaciones clínicas del LEG (29).

Varios estudios in-vitro, en animales y en humanos sugieren que las hormonas sexuales afectan la función de células T, B, NK y macrófagos. Las hormonas también modulan la expresión, gravedad y curso de la enfermedad autoinmune. En la siguiente tabla se muestra de manera general los efectos de estas hormonas sobre la respuesta inmune (24).

RESPUESTA	ESTRÓGENOS	ANDRÓGENOS
Desarrollo de LT en timo:	Atrofia tímica, aumento de CD4 y disminución de CD8.	Atrofia tímica, disminución de CD4 y aumento de CD8.
Actividad de LT periféricos:	Aumento de actividad de CD4, especialmente Th2.	Aumento en la actividad supresora de CD8.
Desarrollo de LB en MO:	Disminución en el desarrollo de LB.	Disminución en el desarrollo de LB.
Actividad de LB periféricos:	Aumento en la producción de Ac y autoAc.	Disminución en la producción de Ac y autoAc.

LT: linfocito T, LB: linfocito B, MO: médula ósea

Existen pocos estudios donde se valoren las diferencias en género en la evolución de procesos infecciosos en la población general.

En 1999, Crabtree y colaboradores (30) publicaron un estudio donde trató de determinar el papel del género en pacientes hospitalizados por causas infecciosas. Fue una cohorte observacional por un período de 26 meses, donde se estudiaron 892 pacientes en la unidad quirúrgica de un hospital en Estados Unidos con 1470 infecciones consecutivas, 782 en hombres y 688 en mujeres con una edad promedio de 50.9 años en hombres y 53.2 años en mujeres. No encontraron diferencias en mortalidad basados en género (11.1% en hombres y 14.2% en mujeres, $p=0.07$). Los predictores de mortalidad fueron: la escala de APACHE, edad avanzada, malignidad, transfusión sanguínea y diagnóstico de infección después de 7 días del ingreso al hospital. La mortalidad fue mayor en mujeres con infecciones a nivel pulmonar y tejidos blandos. En los demás sitios no hubo diferencias significativas en género.

También en 1999, Eachempati y colaboradores (31) trataron de comprobar la hipótesis de que las mujeres con infecciones tenían menor mortalidad comparada con la de los hombres. Analizaron retrospectivamente una cohorte de 443 pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos por sepsis, sepsis grave y choque séptico. Los pacientes tuvieron un promedio de edad de 67 años. El 23.5% murió. Se encontró que el género femenino fue un predictor independiente de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos que padecían infecciones. Los pacientes de ambos géneros presentan diferentes respuestas en hormonas sexuales en respuesta a las

infecciones. Schröder (32) demostró que tanto hombres como mujeres presentan aumento de niveles de estrógenos durante la sepsis, adicionalmente que los hombres infectados tenían niveles de testosterona más bajos que los controles y que las mujeres post-menopáusicas tenían niveles de estrógenos por encima de lo esperado.

Tanto el estudio de Crabtree como el de Eachempati no pudieron encontrar las diferencias en género encontradas en estudios animales y humanos mencionados previamente, lo que estaría en contra de la teoría de que las mujeres son más resistentes a los procesos infecciosos. Es importante comentar que el promedio de edad en estos dos estudios fue mayor que en el nuestro (± 30 años), por lo que si los esteroides gonadales tuvieran algún efecto en la diferencia en género, este efecto no se podría ver en un grupo de pacientes en los que probablemente predominen las mujeres post-menopáusicas.

Mortalidad:

En 1987, Hellmann y colaboradores (21) analizaron las causas de muerte en pacientes con LEG. De las 44 muertes analizadas, 13 (30%) fueron debidas directamente a causas infecciosas. Dividieron las infecciones en comunes y oportunistas, y encontraron que estas últimas se diagnosticaron principalmente por autopsias y que fueron debidas principalmente a *Candida albicans* y *Pneumocistis carinii*, siendo el pulmón el sitio más común de infección. En el análisis de regresión lineal se encontró que estas

muerres por infección estaban relacionadas con el uso de prednisona y otros agentes citotóxicos los 3 meses previos a la infección.

En 1995, Abu-Shakra y colaboradores (6) analizaron la mortalidad en una población de 665 pacientes con LEG, de los cuales 86% eran mujeres y 18.6% fallecieron. Las principales causas de muerte y su porcentaje fueron: infecciones (32%), actividad de la enfermedad (16%), eventos vasculares (15.4%), muerte súbita (8.1%), malignidad (6.5%) y desconocida (10.5%). La sobrevida a 5, 10, 15 y 20 años fue de 93%, 85%, 79%, y 68% respectivamente.

El perfil de muerres ha venido cambiando con el tiempo, debido a un mejor tratamiento de la enfermedad y, a pesar de que la sobrevida está mejorando, las muerres debido a complicaciones del tratamiento y de la enfermedad están en aumento. Según Urowitz (5), las muerres tempranas en el LEG (<5 años del diagnóstico) son debidas principalmente a infecciones y a actividad de la enfermedad y las tardías (>5 años del diagnóstico) son debidas a complicaciones por aterosclerosis y falla orgánica. Nuestra cohorte tuvo un seguimiento promedio de 4.9 años en hombres y 6.1 años en mujeres. Por lo anterior, y dado que la mayoría de muerres fueron en hombres, estas fueron muerres tempranas, y como sería lo esperado debida principalmente a infecciones.

En un análisis de sobrevida en 306 españoles con LEG (33), la causa más común de muerte fue infección (29%) y la sobrevida a 5, 10 y 15 años fue de 90%, 85% y 80% respectivamente. En el análisis univariado se encontró

que los hombres, la presencia de proteinuria y de nefropatía tuvieron el peor pronóstico. Por otro lado, en el análisis multivariado que evaluó el riesgo de muerte en estos pacientes encontró que el género masculino tenía un RR=3.15, la nefropatía un RR=3.15 y el compromiso del SNC un RR=3.12.

Este estudio publicado en 1998, tal vez es el primero que valora la diferencia entre hombres y mujeres en la evolución de la enfermedad y encuentra al género masculino como predictor de mortalidad en lupus. Este hecho fue confirmado en nuestro estudio, y aunque solo encontramos al género masculino con infección grave, como variable predictora de mortalidad en el análisis multivariado, probablemente por el tamaño de la muestra, en el análisis bivariado el género masculino si se asoció a muerte y a muerte por infección.

En una cohorte china, las infecciones fueron el 66% de las causas directas de muerte (34). Mok y col. publicaron en el año 2000 un estudio prospectivo acerca de la supervivencia e indicadores pronósticos en pacientes con LEG. Encontraron una supervivencia del 93% a 5 años. De los 163 pacientes que siguieron entre 1992 y 1999, 9 pacientes murieron, 3 debido a actividad de la enfermedad y 6 debido a infección. El análisis de regresión de Cox reveló que la trombocitopenia y las altas dosis de esteroides fueron factores de riesgo independiente de mortalidad.

En un estudio retrospectivo de pacientes con LEG que murieron en un hospital en Brasil, sometidos a autopsia, se encontró que la responsable del 58% de todas las muertes había sido la infección (35).

CONCLUSIONES:

- Las mujeres tuvieron mayor compromiso articular y eritema malar, mientras que los hombres tuvieron mayor compromiso renal.
- A lo largo del seguimiento, los hombres permanecieron persistentemente más activos.
- Los sitios de infección y gérmenes aislados fueron similares a los informados en la literatura.
- La presencia de infecciones se asoció con:
 1. Mayor número acumulado de criterios diagnósticos.
 2. Mayor actividad al momento de la infección.
 3. Mayor daño crónico acumulado.
 4. Uso y dosis de PDN empleada al momento de la infección.
- No hubo asociación con el uso y dosis de inmunosupresores.
- No hubo diferencias entre hombres y mujeres en el grupo de infectados.

- Los hombres tuvieron mayor mortalidad, sin embargo, ni la actividad de la enfermedad ni su tratamiento pudo explicar dichas muertes.
- La actividad al momento de la infección y la dosis de PDN al momento de la infección, fueron factores de riesgo independientes para sufrir infecciones graves.
- El género masculino en presencia de infección grave fue una variable predictora de mortalidad en pacientes con LEG.

REFERENCIAS

1. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger A, Klineberg JR. Lupus erythematosus in the 1980's: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64.
2. Ward MM, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men. A multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990;17:220-4.
3. Molina JF, Drenkard C, Molina J, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine* 1996;75:124-30.
4. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:627-38.
5. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-5.
6. 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;22:1259-64.
7. Juárez M, Mischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis N Am* 2003;29:163-84.

8. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1475-82.
9. Yuhara T, Takemura H, Akama T, et al. Predicting infection in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1996;35:629-36.
10. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1992;19:1559-65.
11. De Luis A, Pigrau C, Pahissa A, et al. Infecciones en 96 casos de lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1990;94:607-10.
12. Massardo L, Martínez ME, Baro M, et al. Infecciones en lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chil* 1991;119:1115-22.
13. Oh HM, Chang HH, Boey ML, et al. Infections in systemic lupus erythematosus. *Singapore Med J* 1993;34:406-8.
14. Shyam C, Malaviya AN. Infection-related morbidity in systemic lupus erythematosus: a clinic-epidemiological study from northern India. *Rheumatol Int* 1996;16:1-3.
15. Paton NI, Cheong IK, Kong NC, et al. Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1996;89:531-8.

16. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:167-75.
17. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 2001;10:505-10.
18. Al-Mayouf SM, Al-Jumaah S, Bahabri S, et al. Infections associated with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:748-50.
19. Noël V, Lortholary O, Casassus P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1141-4.
20. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:234-9.
21. Hellman DB, Petri M, Whiting-O'Keefe QE. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:341-8.
22. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:327-34.

23. Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RWS. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:188-96.
24. Seli E, Arici A. Sex steroids and the immune system. *Immunol Allergy Clin N Am* 2002;22:407-33.
25. Giltay EJ, Fonk JCM, von Blomberg BME, et al. In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1648-57.
26. Nagel JE, Chrest FJ, Adler WH. Enumeration of T lymphocyte subsets by monoclonal antibodies in young and aged humans. *J Immunol* 1981;127:2086-8.
27. Bizzarro A, Valentini G, DiMartino G, et al. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:32-6.
28. Ahmed SA, Talal N. Sex hormones and the immune system. II: Animal data. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990;4:13-31.
29. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, et al. Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features. *Arch Intern Med* 1982;142:1813-5.

30. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, et al. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA* 1999;282:2143-8.
31. Eachempati SR, Hydo RN, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 1999;134:1342-7.
32. Schröder J, Kahlke V, Staubach K, et al. Gender differences in sepsis. *Arch Surg* 1998;133:1200-5.
33. Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, de la Mata J, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:159-63.
34. Mok CC, Lee KW, Ho CTK, Lau CS, Wong RWS. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology* 2000;39:399-406.
35. Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, et al. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in Sao Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med* 2001;161:1557-61.