



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONÍA COMPLICADA
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DRA. GABRIELA JOHANNA GARCÍA GUEVARA

TUTORES DE TESIS
DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

Ciudad de México
2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

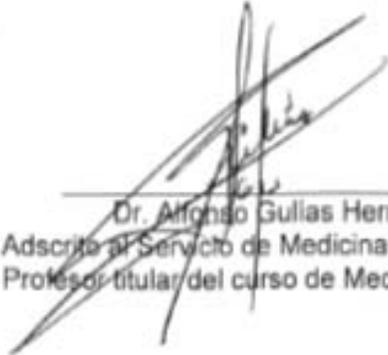
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



Dr. Alfonso Guillas Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. José Sifuentes Osornio
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Yemil Atisha Fregoso
Profesor Adscrito al servicio de Medicina interna del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dra. Gabriela García Guevara
Médico residente de cuarto año de Medicina Interna

INDICE

1. Marco teórico.....	4
2. Planteamiento del problema.....	9
3. Justificación.....	10
4. Objetivos.....	10
5. Metodología.....	10
6. Población y muestra	11
7. Resultados.....	15
8. Discusión.....	26
9. Referencias.....	28

Marco teóricoAntecedentes*1.- Lupus eritematosos sistémico y criterios diagnósticos:*

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de trastorno autoinmune multi-sistémico con un amplio espectro de presentaciones clínicas que abarcan casi todos los órganos y tejidos.

Los criterios diagnósticos fueron desarrollados en 1971, revisados en 1982 y otra vez en 1997, en el 2012 se realizó la propuesta SLICC 2012, que realiza el diagnóstico con al menos 4 criterios y uno de ellos es inmunológico.¹

La etiología del LES incluye tanto predisposición genética como la suma de componentes ambientales, con una fuerte asociación al sexo femenino en la patogénesis, estos factores conducen a una irreversible en la tolerancia inmunológica.²

Criterios Clínicos	Criterios Inmunológicos
1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo	1. ANA
2. Lupus Cutáneo Crónico	2. Anti- DNA
3. Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales	3. Anti- Sm
4. Alopecia no cicatrizal	4. Antifosfolípidos
5. Sinovitis ≥ 2 o más articulaciones	5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50)
6. Serositis: pleuritis o pericarditis (≥ 1 día)	6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica
7. Renal: ratio Proteína/creatinina o proteinuria de 24 hs ≥ 500 mg o presencia de cilindros hemáticos	
8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral.	
9. Anemia hemolítica autoinmune	
10. Leucopenia < 4.000 ó linfopenia < 1.000 ; ≥ 1 vez	
11. Trombocitopenia < 100.000 ≥ 1 vez	

2. LEG medición de actividad.

Para determinar la actividad de la enfermedad se han desarrollado sistemas de calificación (SLEDAI, SLAM, BILAG, ECLAM) que incluyen criterios clínicos y de laboratorio que permiten la evaluación estandarizada de la actividad de la enfermedad, que se usarán para la decisión terapéutica.³

Lupus Eritematoso Generalizado y las infecciones

Las infecciones siguen siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico.⁴ Por otro lado la morbi-mortalidad en pacientes con LES puede estar relacionada a actividad de la enfermedad (cuando están implicados órganos vitales), en algunos casos complicaciones del tratamiento (especialmente infecciones) o secuelas a largo plazo (enfermedades cardiovasculares, renales).⁵

La susceptibilidad de los pacientes con LES a las infecciones depende del tipo de pacientes ya sean estos ambulatorios u hospitalizados, además del grado de actividad al momento de la infección, del tipo de tratamiento que reciben para la enfermedad de base y de muchas otras variables.

Es así, que a pesar del beneficio de las nuevas intervenciones terapéuticas para mejorar la sobrevida de estos pacientes la incidencia de infecciones como causa de morbilidad y mortalidad no ha cambiado en los últimos 30 años. ⁶

La gravedad de la infección es multifactorial, lo cual se atribuye a la relación entre una serie de elementos que interactúan, incluyendo la actividad de la enfermedad, la duración de la misma, el grado de inmunosupresión secundaria a la terapéutica, además del daño previo causado por la misma enfermedad. ⁷

Un amplio espectro de infecciones ha sido reportado en los pacientes con LEG, la mayoría de las infecciones bacterianas. La incidencia de infecciones puede variar ampliamente en diferentes estudios (entre el 26 ± 78%).

⁷. En la serie EUROLUPUS un seguimiento de 1000 pacientes con LES en un periodo de 10 años reportaron una mortalidad del 25% asociado a las infecciones, de estos 8% se trataba de infección a nivel pulmonar. ⁶

Varios estudios han analizado la prevalencia y las características clínicas y de laboratorio de la presentación de las infecciones en los pacientes con LES, en relación a actividad de la enfermedad, la presencia de leucopenia, uso de esteroides en diferentes combinaciones u otros inmunosupresores, y su asociación a un mayor riesgo de presentar una infección grave, teniendo resultados variables, sin determinar con claridad una asociación significativa entre los mismos. ⁸

Las infecciones, en particular las de las vías respiratorias como la neumonía son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico (LES) ^{9 8}, en este tipo de pacientes las infecciones son responsables del 30-50% de la morbi mortalidad. ¹⁰

En la gran mayoría de los casos las infecciones son provocadas por bacterias, sin embargo, también los virus y hongos pueden llegar a causarla siendo más prevalente y de presentación más grave que en la población en general.

Las infecciones afectan en su mayoría a sistema respiratorio, urinario y los tejidos blandos, por otro lado esto depende también de donde adquieran las infecciones, así las infecciones de vías respiratorias se observan más en pacientes hospitalizados, mientras que las infecciones urinarias y de la piel son más en los paciente ambulatorios.

En las infecciones respiratorias el germen aislado con más frecuencia fue el estreptococo pneumonie, similar a la población en general. ¹¹

La bacteriemia es también una importante causa de morbilidad en pacientes con LES, a menudo relacionada con el tratamiento con glucocorticoides y agentes inmunosupresores. ¹²

Si bien el papel de algunos fármacos inmunosupresores han sido analizados buscando la asociación a la presentación de las infecciones, pocos estudios concluyeron que influyen potencialmente en el riesgo de contraer de infección y gravedad de la misma. ⁸

Evaluación de la gravedad de neumonía

La presentación y gravedad de la neumonía en la población en general está determinada por escalas las cuales se intenta identificar por criterios clínicos y de laboratorio a los pacientes que presentan neumonía grave y requieren hospitalización.

De las escalas más usadas contamos con la escala CURP- 65 (estado de conciencia, valor de urea, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y edad) que con su variables clínicas y de laboratorios identifica pacientes de la población general con diagnóstico de neumonía que por su alta mortalidad requieran hospitalización, por otro lado, otra escala usada frecuentemente es la escala PSI, que con un mayor número de variables, también identifica pacientes con diagnóstico de neumonía con requerimiento de hospitalización.

Entre estas dos escalas que son las que utilizamos se ha visto que tanto el PSI como el CURB-65 tienen la misma sensibilidad para predecir mortalidad por neumonía. ¹³

Estas escalas han sido valoradas para pacientes de la población general con adecuados resultados, sin embargo, no se han validado para poblaciones que se encuentran en cierto grado de inmunocompromiso.

Las actuales escalas validadas para la estratificación de riesgo (PSI, CURB-65) tienen diferentes fortalezas y debilidades. Las dos escalas tuvieron buenos valores predictivos negativos, pero fueron menos útiles en valores predictivos positivos.

Sin olvidar que las escalas tienen limitaciones y sólo deben utilizarse asociadas al criterio clínico ¹⁴, además recordar que estas escalas están validadas para neumonía adquirida en la comunidad, se han realizado varios estudios en los que se aplica las escalas en neumonías asociadas a la salud, los que concluyen que los pacientes que tenían puntuaciones CURB 65 más altas, también presentaban tasas de mortalidad similares ¹⁵, por lo que las investigaciones sugieren la valoración clínica es vital además de las realización de las escalas para valorar el requerimiento o no de tratamiento hospitalario. ¹⁶

En otros estudios que valorar las escalas conocidas (CURB PSI) son equivalentes para predecir mortalidad en pacientes con neumonía asociada a cuidados de la salud, sin embargo todos llegan a la conclusión de que hacen falta estudios complementarios al respecto.

Escala CURB 65 de gravedad de neumonía:

Características	Puntuación	Puntuación total	Mortalidad %
Confusión (desorientación en el tiempo, espacio o personal)	1	0	0,7
Urea sérica >7 mmol/l	1	1	2,1
Frecuencia respiratoria \geq 30/min	1	2	9,2
Tensión arterial sistólica <90 mmHg o diastólica \leq 60 mmHg	1	3	14,5
Edad >65 años	1	\geq 4	40

Escala PSI de gravedad de neumonía:

Risk factor	Points
Demographics	
Men	Age (years): ____
Women	Age (years) - 10: ____
Nursing home resident	+10
Comorbidities	
Neoplasm	-30
Liver disease	+20
Heart failure	+10
Stroke	+10
Renal failure	+10
Physical examination findings	
Altered mental status	+20
Respiratory rate \geq 30 breaths per minute	+20
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	+20
Temperature < 95°F (35°C) or \geq 104°F (40°C)	+15
Pulse rate \geq 125 beats per minute	+10
Laboratory and radiographic findings	
Arterial pH < 7.35	-30
Blood urea nitrogen > 30 mg per dL	-20
Sodium < 130 mmol per L	-20
Glucose \geq 250 mg per dL	+10
Hematocrit < 30 percent	+10
Partial pressure of arterial oxygen < 60 mm Hg	+10
Pleural effusion	+10
Total points:	

En la valoración de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad la evaluación de la gravedad de la infección de la enfermedad es crucial, dependiendo de eso se valoraran opciones terapéuticas así como la necesidad de hospitalización o de admisión de cuidados intensivos.¹⁷

Factores de riesgo para gravedad de neumonía en LES

La misma enfermedad, factores genéticos relacionados y las medidas terapéuticas para combatirla, todo contribuye al aumento de la susceptibilidad y a la gravedad de las infecciones.⁴ y al menos la mitad de estas pacientes desarrollaran una enfermedad infecciosa grave durante su vida.

La función inmune en pacientes con LES está deteriorada, se ha descrito que eventos como la quimiotaxis, el reconocimiento y fijación de la membrana a microorganismos, fagocitosis, metabolismo oxidativo por los leucocitos entre otros, se encuentran defectuosos en pacientes con LES, esto a su vez da lugar a una respuesta inflamatoria aguda alterada que predispone a infección más grave en este tipo de pacientes.¹⁸

Es así que la susceptibilidad a infecciones en pacientes con lupus puede ser explicada por varios factores intrínsecos como los defectos en el sistema inmunológico, inherentes a la misma enfermedad.¹⁹

Así también, se han relacionado las terapias inmunosupresoras a la presentación más grave de las infecciones, existen algunos estudios en donde han asociado las dosis altas de esteroides, en particular prednisona.¹⁰

Por otro lado, en los pacientes con LEG se presenta con frecuencia linfopenia, neutropenia o una combinación de los dos. En contribución de esto, los medicamentos que se usan para controlar la enfermedad en cierta proporción pueden llegar a provocar citopenias contribuyendo al grado de inmunocompromiso.²⁰

Se sabe que la mayoría de infecciones con causados por bacterias y en estos pacientes se ha demostrado que existe mayor susceptibilidad para infecciones causadas por agentes capsulares como *S. pneumoniae* comparadas con la población en general.¹⁸

En algunos estudios se ha encontrado que padecer LES confiere un riesgo de 13 veces más de tener una infección por invasiva por neumococo que la población general.²¹ además de mayor prevalencia de infecciones graves por *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*.¹⁸

En algunas investigaciones las infecciones se han encontrado asociaciones con la actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico asociada a la gravedad de la infección.¹⁹

Planteamiento del problema

Las infecciones y en particular la neumonía en pacientes con LES, es una complicación común y una de las principales causas de morbi mortalidad en estos pacientes.

Se han descrito múltiples factores de riesgo entre estos: duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad, leucopenia, tratamiento con esteroides y fármacos inmunosupresores se han relacionado en diferentes combinaciones, a un mayor riesgo de infección grave.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), no se conoce las características de los pacientes con LEG que desarrollan neumonía, ni los factores de riesgo asociados a gravedad de la misma.

Justificación

Siendo el INCMNSZ un centro de atención de tercer nivel y de referencia para enfermedades reumatológicas crónico degenerativas como es el Lupus eritematoso sistémico y debido a las complicaciones infecciosas en este tipo de pacientes, es importante determinar la prevalencia de neumonía y su forma de presentación relacionados a su desarrollo, además de los predictores de gravedad en este grupo de pacientes. Existe una mayor gravedad en la presentación de infecciones en este grupo de pacientes.

El conocer las características clínicas de la población con LES y neumonía y la identificación de factores de riesgo relacionados a su gravedad en nuestra población, podrá contribuir al mejor manejo y la identificación oportuna de gravedad en la presentación de neumonía en estos pacientes.

Hipótesis

Existen características inherentes al LES que se asocian a un desenlace negativo en pacientes con neumonía y LES.

Objetivos

Objetivo primario:

Determinar los factores de riesgo específicos asociados con mal pronóstico en pacientes con LES y neumonía.

Objetivos Secundarios:

Identificar las complicaciones de los pacientes con LES y neumonía.

Describir el comportamiento clínico de la escala de ISP y CURB-65 en estos pacientes.

Describir las características demográficas y clínicas de la población con LES y neumonía.

Metodología

Tipo de estudio

-Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Población y muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de LES y neumonía que acudieron al servicio de urgencias en un solo centro de atención terciaria, entre enero 2010-marzo 2014.

Se obtuvieron los registros de los pacientes con diagnóstico de LES y neumonía en el periodo enero 2010 - marzo 2015.

Se realizó el diagnóstico de neumonía por la sintomatología, un síntoma respiratorio (tos, disnea, expectoración), SRIS (taquipnea, taquicardia, leucocitosis) e imagen compatible de proceso neumónico (Radiografía o Tomografía).

En todos los pacientes se calculó escalas de gravedad de neumonía (PSI y CURB 65).

Todos los pacientes eran mayores de 18 años, se obtuvieron datos clínicos y demográficos del expediente clínico: en relación al LES; tiempo de diagnóstico, tratamiento incluido el uso de esteroides, también se obtuvo información de las comorbilidades previas (HAS; ERC, ICA, nefritis lúpica, hepatopatía, EPOC, EVC, cáncer), en cuanto a la neumonía se obtuvo escalas calculadas PSI y CURB 65, se separó por Neumonía adquirida en la comunidad – Neumonía asociada a cuidados de la salud, tratamiento antibiótico (escalamiento, duración), aislamiento, necesidad de VMI, estado de choque, muerte.

Se consideró como desenlace negativo compuesto: la necesidad de VMI o choque o muerte secundarias al proceso neumónico hasta 30 días posterior al egreso hospitalario.

Definición de caso

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LES (criterios SLICC) más neumonía adquirida en la comunidad o asociada a cuidados de la salud diagnosticada en el servicio de urgencias en el INCMNSZ del periodo comprendido entre enero 2010 - marzo 2014.

Exclusión:

- Pacientes en cuyo expediente no se encuentren los datos necesarios para el análisis.
- Pacientes que cursen con otro proceso infeccioso al momento del estudio

Conceptualización y operalización de variables:

Variables y definición operacional de los pacientes con LES y neumonía:

Variables	Definición operacional	Tipo de variable
Registro	Numeración que se otorga a cada paciente perteneciente al INNSZ para su identificación.	Numérica

FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONÍA COMPLICADA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Al diagnóstico de neumonía >18 años	Numérica
Fecha de diagnóstico de LES	Día calendario del diagnóstico de LES	Cualitativa ordinal
ANAs patrón	Homogéneo, citoplásmico, periférico, mitocondrial, nuclear, moteado fino, moteado grueso, centriolar.	Cualitativa nominal
Fecha de diagnóstico del episodio de neumonía	Día calendario del diagnóstico de neumonía.	Cualitativa ordinal
Peso	Antropometría Peso en kilogramos al diagnóstico de neumonía.	Numérica
Talla	Antropometría Talla en centímetros al diagnóstico de la neumonía.	Numérica
Índice de masa corporal	Calculo entre peso y talla Peso en kg/talla en mts ²	Numérica
Comorbilidades	Insuficiencia cardiaca, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad renal crónica, Nefritis lúpica, Hepatopatía, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Evento cerebro vascular, Cáncer no hematológico, Síndrome anti fosfolípidos, Síndrome de <i>Sjögren</i> , Dermatomiositis	Cualitativa nominal
Tratamiento para LES	Uso de hidroxicloroquina, prednisona (dosis o equivalente en otro corticoide), mofetilmicofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, al diagnóstico de la neumonía.	Cualitativa nominal

Escala SLEDAI 2k	Índice numérico con parámetros clínicos y bioquímicos que establece una correlación índice/daño durante LES.	Numérica
Escala CURB-65	Escala de gravedad de neumonía, clases de la I a la V.	Cualitativa nominal
Escala PSI	Escala de gravedad de neumonía, clases de la I a la IV.	Cualitativa nominal
Laboratorios al diagnóstico de neumonía	Al ingreso al servicio de urgencias: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría arterial, EGO, ANAs, C3, C4, PCR, VSG, procalcitonina.	Cualitativa nominal
Aislamiento	Cualquier cultivo o PCR con desarrollo de bacterias, virus, parásitos.	Cualitativa nominal
Neumonía adquirida en la comunidad	Diagnóstico de neumonía por características clínicas y radiológicas	Cualitativa nominal
Neumonía asociada a los cuidados de la salud	Diagnóstico de neumonía asociada a cuidados de la salud (uso de antibióticos, hospitalización previa, uso de hemodiálisis, permanencia en asilos).	Cualitativa nominal
Tratamiento inicial para neumonía	Tipo de antibiótico en primer contacto.	Cualitativa nominal
Cambio de tratamiento	En caso de ser necesario cambio de tratamiento antibiótico	Cualitativa nominal
Duración de tratamiento	La de duración de antibioticoterapia.	Numérica
Tipo de tratamiento	Hospitalización Ambulatorio	Cualitativa nominal
Intubación	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva.	Cualitativa nominal
Muerte	Fallecimiento como causa de la neumonía o complicaciones asociadas.	Cualitativa nominal
Estado de choque	Hipotensión asociada a requerimiento de vasopresor en relación a la neumonía.	Cualitativa nominal
Estado de vacunación	Completo Incompleto Al diagnóstico de la neumonía	Cualitativa nominal
Estacionalidad al momento del diagnóstico de la	Primavera Verano	Cualitativa nominal

FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONÍA COMPLICADA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

neumonía	Otoño Invierno	
-----------------	-------------------	--

Resultados

Características de la población:

Durante el periodo de estudio se obtuvieron 160 pacientes, se presentaron ciento ochenta y siete (187) episodios de neumonía con treinta y un episodios repetidos, de los cuales ciento cuarenta y uno tuvieron un único evento, catorce pacientes presentaron un episodio diferente en dos ocasiones, tres pacientes presentaron un episodio en tres ocasiones diferentes, un paciente presentó el episodio en cuatro ocasiones y un paciente presentó el episodio en cinco ocasiones diferentes.

El promedio de edad en esta población fue 34 ± 12 años.

Tabla N. 1: Principales características generales de la población.

Variable	Características
Edad	$34,6 \pm 12,6$ años
Tiempo de diagnóstico del LEG	$7,1 \pm 8,2$ años
SLEDAI 2K	7 ± 12 puntos
Tiempo de hospitalización	14 ± 13 días

En este estudio de los 180 episodios registrados, ciento veintiuno correspondieron a pacientes mujeres (76%) y treinta y nueve (24%) fueron hombres. De los ciento ochenta y siete episodios, ciento cuarenta y uno correspondieron a paciente mujeres.

Tabla N. 2: Principales características de sexo de la población.

En la Tabla N.2, como en la mayoría de series de pacientes con LEG, se evidencia la mayor prevalencia en mujeres, sin embargo menor a la relación 9:1 documentada previamente en otros estudios, con ciento veintiuno pacientes mujeres que corresponden al 76% de los pacientes del estudio, con una relación 3:1 en esta población.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Episodios
Mujeres	121	76%	141
Hombres	39	24%	46
Total	160	100%	187

En la Tabla N.3 podemos ver las comorbilidades de la población estudiada, las más prevalentes son la Hipertensión arterial sistémica en setenta y dos pacientes (38.5%), además la enfermedad renal crónica (TFG <60 ml/k/min) presente en cincuenta y cinco pacientes (29%), de los cuales cuarenta y nueve pacientes (26.2%) se trata de nefritis lúpica, de estos en su mayoría como podemos ver en la Tabla N. 4, se trata de nefritis lúpica clase IV - V registrado en diecisiete pacientes.

Tabla N. 3: Principales comorbilidades de los pacientes.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes mellitus	11	5.8%
Hipertensión arterial	72	38.5%
Enfermedad renal	55	29.4%
Nefritis lúpica	49	26.2%
Hepatopatía	12	6.4%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	1.6%
Insuficiencia cardíaca	13	6.9%
Evento cerebro vascular	8	4.2%
Síndrome anti fosfolípidos	31	16.5%
Cáncer	3	1.6%
Síndrome de Sjögren	13	6.9%

Tabla N. 4: Frecuencia de Nefritis lúpica en los pacientes de LES y neumonía.

Clase	Frecuencia	Porcentaje
I	1	2.1%
II	0	0
III	3	6.5%
IV	12	26%
V	8	17%
III-IV	3	6.5%
III-V	2	4.3%
IV-V	17	36.9%
Desconocemos	3	

En la Tabla N. 5 en cuanto al tratamiento que se encontraban recibiendo los pacientes de la población estudiada al diagnóstico de neumonía, en su gran mayoría ciento cuarenta y ocho pacientes (79.1%) se encontraban tomando Prednisona (dosis media 18mg), seguida en frecuencia por el uso de Hidroxicloroquina setenta y ocho pacientes (47%), Azatioprina en cincuenta y tres pacientes (28%) y Mofetil micofenolato en treinta y seis pacientes (19%).

Tabla N. 5: Fármacos utilizados en la población para el tratamiento de LEG al diagnóstico de neumonía.

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Hidroxicloroquina	78	47%
Prednisona	148	79.1%
Mofetil micofenolato	36	19%
Ciclofosfamida	2	1%
Azatioprina	53	28%
Metotrexato	7	3.7%
Leflunomida	1	0.5%
Ciclosporina	1	0.5%
Tacrolimus	5	2.6%

En relación al proceso infeccioso se encontró que de los ciento ochenta y siete episodios, de acuerdo a las características previas y según los criterios de la ATS, los pacientes fueron catalogados como ciento veinte episodios (64%) de Neumonía adquirida en la comunidad y sesenta y siete (36%) episodios de Neumonía asociada a cuidados de la salud. Por otro lado, en relación al uso de esteroide en dosis de prednisona de 20 mg o más se registraron en setenta episodios (37%), que hacen relación a neumonía en el inmunocomprometido.

La duración del tratamiento presentó una media de 10.6 ± 7 días, con un mínimo de 1 día y el máximo de 57 días de hospitalización. Una mediana de 10 días, DS 7.1 días, la mayoría de los episodios registraron un tiempo de hospitalización de 7 días (72 episodios), seguidos por 10 días (61 episodios).

El tipo de tratamiento que recibieron las pacientes fue ambulatorio en diecisiete episodios (7.9%), y hospitalario en ciento setenta pacientes (79%). De los pacientes ambulatorios ninguno presentó desenlace compuesto a 30 días.

Se consideró como desenlace compuesto a aquellos pacientes que presentaron intubación, choque séptico y muerte.

Cincuenta y tres episodios (28.3%) presentaron desenlace compuesto de los cuales cuarenta y seis episodios (24.5%) requirieron intubación en trece episodios (7%) se registró choque séptico y en doce episodios (6.4%) los pacientes murieron.

Tabla N. 6: Desenlace compuesto en los pacientes con neumonía y LES.

Desenlace	Frecuencia	Porcentaje
Intubación	46	24.5%
Choque séptico	13	6.9%%
Muerte	12	6.4%
Desenlace compuesto	53 episodios	

En cuanto a las escalas de gravedad calculadas en estos pacientes, trece de los pacientes presentaron CURB 65 en 3 (grave), de los cuales nueve tuvieron un desenlace negativo. De los mismos trece pacientes calculando mortalidad según la escala CURB 65 deberían presentar una mortalidad calculada de 21%, en el cálculo registrado por nuestros pacientes se presentó mortalidad en tres pacientes (23%) similar a la reportada por el artículo original de validación de la escala CURB - 65. Por otro lado en los pacientes que presentaron CURB – 65 entre 0 y 2, varía de manera importante la mortalidad registrada en el estudio.

Tabla N. 7: Escala CURB 65 de gravedad de neumonía en los pacientes con LES y neumonía.

CURB65	Frecuencia	%
0	29	15.5%
1	94	50.2%
2	51	27.2%
3	13	6.9%

Total	187	100%
-------	-----	------

Tabla N. 8: Escala de CURB – 65 en relación con desenlace compuesto

CURB65	Frecuencia	Frecuencia desenlace negativo
0	29	4
1	94	14
2	51	26
3	13	9

Tabla N. 9: Escala CURB 65 y mortalidad en pacientes con LES y neumonía

CURB 65	Mortalidad descrita según CURB 65	Frecuencia	Frecuencia de muerte	Porcentaje de mortalidad
0	0-1%	29	1	3.4%
1	0-1%	94	5	6.3%
2	9%	51	2	3.9%
3	21%	13	3	23%

En cuanto a la escala de gravedad PSI como podemos ver en la tabla N. 10, en estos pacientes once de ellos se encontraron en clasificación V de PSI y siete de los mismos presentaron desenlace negativo, sin embargo considerando que la escala predice mortalidad para estos pacientes de un 27%, en nuestro estudio fue de un 9% registrado en 1 paciente.

Tabla N. 10: Escala PSI de gravedad de neumonía

PSI	Frecuencia	Frecuencia Desenlace negativo-N
I	36	3
II	47	9
III	43	9
IV	50	25
V	11	7
TOTAL	187	53

Tabla N. 11: Escala PSI (Pneumonie Severity Index) mortalidad en los pacientes con LES y neumonía

PSI	Mortalidad según PSI	Frecuencia	Frecuencia de muerte	% de mortalidad
I	0.1%	36	1	2.7%
II	0.6%	46	2	4.3%

III	0.9%	44	4	9%
IV	9.3%	50	4	8%
V	27%	11	1	9%

En la tabla N. 12 se compara el riesgo de desenlace adverso según las escalas de gravedad validadas para neumonía CURB 65 y PSI, con los desenlaces negativos presentados en esta población.

En el caso de CURB 65 tiene ciento veinte y ocho episodios con clasificación como de bajo riesgo (65%) y veintisiete de los cuales presentaron efecto adverso (13%) a pesar de ser catalogados con bajo riesgo. Con un cálculo de sensibilidad de 93% y especificidad de 18% para diagnosticar pacientes de bajo riesgo de desenlace negativo en esta población.

Por otro lado la escala PSI detectó setenta y cuatro pacientes en bajo riesgo (38%) de los cuales veinticinco presentó desenlace negativo (12%) siendo catalogados como bajo riesgo. Con un cálculo de sensibilidad de 88% y especificidad de 39% para diagnosticar pacientes de bajo riesgo.

Tabla N. 12: Pacientes de bajo riesgo con efecto adverso según las escala CURB PSI

Pacientes con bajo riesgo con efecto adverso		
	CURB - 65	PSI
Pacientes con bajo riesgo	128 (65.9%)	74 (38.1%)
Pacientes con bajo riesgo que presentaron efecto adverso	27 (13.9%)	25 (12.8%)

Se realizó hemocultivo en ciento treinta y cuatro pacientes (71.7%), cultivo de secreción respiratoria en ciento veinticuatro pacientes (66.3%), cultivo de expectoración en ochenta pacientes (42.8%), aspirado endotraqueal en cuarenta y cuatro pacientes (23.5%), lavado bronquioalveolar en treinta y siete pacientes (19.8%) y cultivo de absceso pleural a un paciente (0.5%).

Se logró obtener aislamiento en cuarenta y ocho pacientes (25.7%).

Se observa un alto porcentaje en aislamiento de microorganismos atípicos (tabla 3).

Por otro lado en cuanto a los aislamientos, de los ciento ochenta y siete episodios se alcanzaron obtener aislamientos en cuarenta y ocho episodios (25%). De los cuales sobresale la prevalencia de gérmenes no comunes en relación a lo reportado por la literatura en otros estudios.

La gran variedad de aislamientos no son los más frecuentes reportados en otras series, se identificó una incidencia muy alta de microorganismos infrecuentes, en probable relación con ser un centro de referencia en donde se realizó el estudio

Tabla N.13: Microorganismos aislados en pacientes con LES y neumonía

Microorganismos aislados en pacientes con LEG y neumonía (N=48)		
Microorganismo	N (%)	Pacientes con desenlace compuesto (n/N)
S. Aureus	9 (4.8%)	7/9
P. Jiroveci	8 (4.3%)	2/8
Aspergillus	7 (3.7%)	3/7
E. Coli	4 (2.1%)	1/4
S. Pneumoniae	3 (1.6%)	1/3
P. Aeruginosa	3 (1.6%)	2/3
Klebsiella	2 (1.1%)	0/2
Mycobacterias	2 (1.1%)	1/2
H. parainfluenzae	2(1.1%)	1/2
A.Baumanni	1 (0.5%)	1/1
M. catarrhalis	1 (0.5%)	0/1
H. Influenzae	1 (0.5%)	0/1
H. Capsulatum	1 (0.5%)	1/1
S. Maltophilia	1 (0.5%)	0/1
S. constellatus	1 (0.5%)	0/1
S. pyogenes	1 (0.5%)	1/1

Un mayor número de pacientes con aislamiento de microorganismos presentó desenlace compuesto: 41% (20/48) frente a 24% (33/139) de los pacientes sin aislamiento de microorganismo. En tres pacientes se aisló S. pneumoniae dos sensibles a penicilina y en uno de los microorganismos no se realizó sensibilidad, en nueve pacientes se aisló S. Aureus, de los cuáles tres microorganismos fueron oxacilino sensibles y el resto oxacilino resistentes, en tres pacientes se obtuvo aislamiento de P. aeruginosa sensible a ceftazidima, tres pacientes presentaron aislamiento positivo para Klebsiella sensible a ceftazidima y en cuatro pacientes se aisló E. coli dos sensibles y dos resistentes a ceftazidima.

Requirieron escalamiento antibiótico treinta y seis pacientes de los cuales veinte tuvieron desenlace positivo y 16 pacientes presentaron desenlace negativo con una $p=.017$.

Se utilizaron los siguientes esquemas antibióticos para el manejo de los episodios de neumonía: linezolid: 1NAC Y 1 NACS, piperacilina / tazobactam: 50 NACS y 66 NAC, vancomicina: 36 NACS 0 NAC, Imipenem: 4 NACS y Meropenem: 8 NACS 6 NAC.

En la tabla N.13, podemos ver que el uso de antibióticos de amplio espectro desde el primer contacto es frecuente, el más usado en primer contacto es la claritromicina, seguida de piperacilina tazobactam, probablemente en relación a la alta frecuencia de gérmenes atípico en este tipo de pacientes en esta institución.

Tabla N. 14: Antibióticos usados en el servicio de urgencias al primer contacto en los pacientes de LES y neumonía.

Antibiótico	Desenlace compuesto	Desenlace favorable	p
Linezolid	1 (50%)	1 (50%)	.49
Piperacilina/tazobactam	77 (66.4%)	39 (33.6%)	0.046
Vancomicina	37 (54.4 %)	31 (45.6%)	≤0.001
Claritromicina	95 (76%)	30 (24%)	.06
Ozeltamivir	63 (69.2%)	28 (30.8%)	.47
Imipenem	2 (50%)	2 (50%)	.32
Meropenem	8 (57.1%)	6 (42.9%)	.23
Ceftriaxona	34 (81%)	8 (19%)	.13
Ampicilina		1	.28
Amikacina		3	.022
Aciclovir		2	0.079
Moxifloxacino	13		.21
Levofloxacino	6		.19
TMS	4		.58

Durante el invierno se presentaron 74 episodios de neumonía (39.68%), en verano se presentaron 40 episodios de neumonía (21.2%), 38 episodios ocurrieron en otoño (20.4%) y 34 episodios en primavera (18.2%). podemos ver la relación de la presentación de neumonía en relación a la estacionalidad, siendo más prevalente en invierno en setenta y cuatro pacientes (39%), permaneciendo las demás épocas estacionales muy similares, cercano al 20% en todas ellas.

Tabla N. 15: Presentación de neumonía en relación a estacionalidad en los pacientes de LES y neumonía.

Estación	Frecuencia	Porcentaje
Invierno	74	39.6%
Otoño	38	20.4%
Primavera	34	18.2%
Verano	40	21.2%
Total	194	100

Previo a la neumonía, 102 pacientes (54.5%) negaron haber recibido vacunación, 79 pacientes (42%) desconocía dicha información, 4 pacientes (2.1%) recibieron vacunación contra influenza y solo 2 pacientes (1.1%) recibieron vacunación contra neumococo e influenza.

Análisis univariado

Tabla N.16: Variables con significancia estadística en el análisis univariado de los pacientes con LES y neumonía.

Características LEG al ingreso			
	Desenlace compuesto n=53	Desenlace favorable n=134	P
• Características			
Edad	31 (23-44.5)	32 (25.75-40.25)	0.89
Sexo	F 45 (84.9%)	F 96(71.6%)	0.058
Peso	50 (44.5-59)	57.5 (50-69)	≤0.001
Talla	1.56 ± 0.8	1.59 ± 0.08	0.019
IMC	20.4 (18- 23.4)	22.8 (20.0- 25.9)	0.001
Tiempo de diagnostico	4.5 [1.25-11.75]	4 [1-11.25]	0.84
SLEDAI_2K	7 [4-12]	8 [4-12]	0.83
• Tratamiento			
Prednisona	40 (75.5%)	108 (81%)	0.44
Prednisona dosis)	20 [10-40]	15 [7.5-30]	0.32
Prednisona (dosis acumulada 6 meses)	1.8 [0.525-3.956]	1.8 [0.9-3.637]	0.92
Hidroxicloroquina	17 (32.1%)	61 (45.5%)	0.093
Azatioprina	14 (26.4%)	39 (29.1%)	0.71
Mofetilmicofenolato	8 (15.1%)	28 (20.9%)	0.36
• Comorbilidades			
Diabetes Mellitus	3 (5.7%)	8 (6%)	1
Hipertensión arterial	21 (39.6%)	51 (38%)	0.84
Enfermedad renal	18 (34%)	37 (27.6%)	0.39
Nefritis lúpica	14 (26.4%)	35 (26.1%)	0.97
Hepatopatía	4 (7.5%)	8 (6%)	0.74
Enfermedad pulmonar	1 (1.9%)	2 (1.5%)	1
Insuficiencia cardiaca	9 (17%)	4 (3%)	0.002
Evento cerebro vascular	1 (1.9%)	7 (5.2%)	0.44
Cáncer	1 (1.9%)	2 (1.5%)	1
Síndrome antifosfolípido	8 (15.1%)	23 (17.2%)	0.73
Síndrome de Sjögren	5 (9.4%)	8 (6%)	0.52

De los pacientes con IMC < 18.5 presentaron desenlace negativo 14/25 (56%) y 39/162 (24.1%) presentaron desenlace positivo con una p = 0.001

No hubo diferencia significativa en grado de actividad, tratamiento o comorbilidades entre los pacientes con desenlace positivo y negativo. Características de LEG al ingreso en cada uno de los episodios.

Tabla N. 17: Características de la neumonía al ingreso

	Desenlace negativo	Desenlace positivo	Valor de p
Duración de los síntomas	2 [1-7]	3[1-7]	0.7
Días de hospitalización	Media: 14.1 ± 13.5	Mediana: 11 [7-18]	
• Variables clínicas			
Frecuencia cardiaca	120.9 ± 26.5	111.3 ± 21.2	0.01
Frecuencia respiratoria	28 [24-34.5]	23.5 [20-28]	<0.001
Tensión arterial media	86.7 [73.3 – 99.33]	88.3 [76.7-103.3]	0.56
Temperatura	37 [36.1-37.5]	37.1 [36.6-38]	0.027
SaO2	87 [77-92]	92 [87-94]	<0.001
• Datos laboratorio			
Hemoglobina	10.5 ± 2.7	10.5 ± 3.1	0.14
Hematocrito	31.6 ± 8	31.6 ± 9.5	0.13
Leucocitos	11600 ± 6800	10200 ± 4900	0.6
Neutrófilos (%)	91 [84-92.6%]	85.4 [80-90.8%]	0.44
Neutrófilos totales	9700 ± 6000	8600 ± 4700	0.76
Linfocitos totales	515 [355-728]	684 [427 -1310]	0.075
Linfocitos (%)	6 [3.3-10%]	7.7 [5-14%]	0.29
Plaquetas	211000 ± 135000	252000 ± 14500	0.34
Depuracion de creatinina	1.7 [0.7-3.7]	1.3 [0.9-3.47]	0.346
BUN	29 [19-52]	26.5 [13.8-48.5]	0.009
UREA	49 [24.6-80]	28.8 [14.3-64.4]	0.053
GLUCOSA	108 [92-123]	96.5 [84.5-103.7]	0.001
Sodio	137 [134-138]	137 [133.2-140]	0.97
pH	7.4 [7.3-7.4]	7.4 [7.4-7.5]	0.02
pO2	60.1 ± 33.9	59.5 ± 20	0.21

Los signos vitales medidos al ingreso que se relacionaron a desenlace negativo fueron la Frecuencia respiratoria elevada (p: 0.001) que también ha sido considerado en las escalas de gravedad antes comentadas. Por otro lado la frecuencia cardiaca elevada (más de 90 latidos por minuto) también se asoció estadísticamente a un desenlace negativo (p: 0.01), la temperatura mayor de 37° se asoció a gravedad (p: 0.027), la saturación de oxígeno con una valor menor de 87% (p: 0.001), la Tensión arterial media en este trabajo no tuvo asociación estadísticamente significativa a un desenlace negativo.

Los valores de laboratorios que se asociaron a desenlace negativo fueron el valor de BUN (p: 0.009) ya asociado en las escalas validadas de gravedad, el valor de glucosa al ingreso elevada también tuvo asociación (p: 0.001), además en los valores de gasometría un valor menor de 7.37 se asoció a desenlace negativo (p: 0.02).

Tabla N. 18: Análisis multivariado de los pacientes con LES y neumonía.

Se realizó el análisis de regresión logística, los datos que se muestran a continuación mantuvieron significancia estadística.

Variable	O.R	IC 95%		Valor de p
Frecuencia respiratoria	1.100	1.034	1.169	.002
Temperatura	0.430	.251	.737	.002
IMC < 18	7.448	2.117	26.199	.002
Frecuencia cardiaca	1.032	1.010	1.055	.004
pH arterial	.003	.003	.243	.009

Las variables tienen un área bajo la curva de 0.83 con una $p \leq 0.01$.

Posteriormente se realizó un análisis multivariado (regresión logística) con todas las variables con un valor de $p \leq 0,01$

Cuando se realizó el análisis multivariado permaneció estadísticamente significativo el IMC bajo en relación a desenlace negativo con un OR de 7 (IC: 2.1-26.1) con un valor de $p: 0.002$, con asociación estadísticamente significativa.

En cuanto a los signos vitales permanecieron estadísticamente significativos la frecuencia respiratoria con un OR: 1.1 (95%, IC: 1.0-1.1) valor de $p: 0.002$, además de la frecuencia cardiaca con un OR 10.32 (95%, IC 1.32-1.01) valor de $p: 0.004$, la temperatura más de 37° con un OR 0.4 (95%, IC 0.25-0.73) valor de $p: 0.002$.

En cuanto a los laboratorios el que se mantuvo con valor estadísticamente significativo fue el pH con un OR 0.003(95%, IC 0.003-0.243) valor de $p: 0.009$.

Discusión:

Los pacientes con diagnóstico de LES se encuentran en algún grado de inmunocompromiso, ya sea inherente a la enfermedad o a su tratamiento, por lo que las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en estos pacientes. Las escalas establecidas de gravedad en neumonía están bien validadas para pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en estos estudios de validación se excluyeron a este tipo de pacientes, sin embargo en estudios posteriores se ha hecho el intento de aplicar las mismas escalas en neumonías definidas como asociadas a cuidados de la salud, estos estudios concluyen que los pacientes que tienen puntuaciones CURB altas, también coincide con tasas de mortalidad similares a los estudios ya validados para las escalas ¹⁶, por lo que las investigaciones sugieren la valoración clínica además de la realización de las escalas ¹⁶.

Este es el primer estudio que evalúa las características de los pacientes con LES y neumonía en pacientes mexicanos. Se utilizó para diagnóstico de LES los criterios del SLICC y el diagnóstico de neumonía por clínica y radiológicos a su ingreso al servicio de urgencias.

Las características de las pacientes son similares a las reportadas en otros estudios, con la particularidad que la prevalencia en este grupo de las pacientes en la relación hombre mujer es mayor a favor de los pacientes hombres representando un 25 %, esto en probablemente por tratarse de un estudio realizado en un centro de referencia para estas patologías.

En un estudio retrospectivo realizado en Tailandia 2007, se reportó a la neumonía como la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con LES, con una mortalidad reportada en 26.9% en su estudio, en nuestro grupo de estudio se reportó una mortalidad de 6% en relación a LEG y neumonía. Por otro lado el mismo estudio reportó una edad de diagnóstico de LES y neumonía 37 ± 11 años, similar a la reportada en nuestro estudio 34 ± 12 años, con un tiempo de diagnóstico del LES 7.1 ± 8.2 años al diagnóstico de neumonía.

En varios estudios se ha intentado buscar la asociación de la gravedad de la presentación de las enfermedades infecciosas a las condiciones de los pacientes o su tratamiento, se realizó un estudio en el instituto mexicano de seguridad social 2001, ellos encontraron que las infecciones en estos pacientes estaban asociadas a la actividad de la enfermedad independientemente de factores sociodemográficos o terapéuticos, en nuestro grupo de pacientes estudiados no se encontró ningún factor inherente a la enfermedad como tal que se relacionara directamente con la gravedad de la enfermedad, en este estudio se documentó el uso de esteroides hasta en un 78% de los pacientes con una dosis media de prednisona o su equivalente en 18mg.

Por otro lado en relación a la neumonía, hubo 64% de casos de neumonía adquirida en la comunidad, sin embargo de toda la población en relación al uso de esteroide un 78% podrían ser clasificados como neumonía en el inmunocomprometido. La administración del tratamiento de manera hospitalizada fue en un 90%, y la duración fue de 10 ± 7 días.

Cuando se realizó la escala CURB 65, 14 pacientes presentaron una clasificación 3 de CURB 65, de los cuales 10 tuvieron desenlace negativo. Según la validación de la escala original este tipo de pacientes presentaban una mortalidad de 21% en nuestro estudio presentaron una mortalidad cercana al 22% muy similar a la reportada previamente. En cuanto a la escala de gravedad PSI, 9 pacientes presentaron V en la clasificación de

gravedad, y 9 de los mismos presentaron desenlace negativo, la escala original predice mortalidad de 27 % en este tipo de pacientes, en nuestro estudio la mortalidad reportada fue de 11% en estos pacientes.

Por otro lado cuando se realizó el análisis multivariado las variables que resultaron estadísticamente significativas fueron IMC, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura, pH arterial, como podemos ver varias de ellas son usadas en las escalas de gravedad ya validadas, permaneciendo estadísticamente significativas asociadas a gravedad y mortalidad.

Por lo que podemos decir que en este estudio ninguna variable asociada al LES fue significativa asociada a mal pronóstico en pacientes con LES y neumonía. PSI y CURB65 son en general escalas precisas sin embargo clasifican erróneamente alrededor del 10% de los pacientes como de bajo riesgo, por lo que el juicio clínico debe complementar estas herramientas.

Bibliografía

1. Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, et al. NIH Public Access. 2013;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473.Derivation.
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Publ Gr*. 2016;2(June):1-22. doi:10.1038/nrdp.2016.39.
3. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus : the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther*. 2015;1-10. doi:10.1186/s13075-015-0702-6.
4. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):281-291. doi:10.1053/berh.2001.0226.
5. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-2557. doi:10.1002/art.21955.
6. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of. 2003;82(5):299-308. doi:10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
7. Fraga A, Sa L, Yan P. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus : a prospective study. 2001.
8. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109. doi:10.1186/ar2764.
9. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-Acquired Pneumonia in Thai Patients With Systemic Lupus Erythematosus. 2007;38(3).
10. Misischia R, Jua M. Infections in systemic connective tissue diseases : systemic lupus erythematosus , scleroderma , and polymyositis / dermatomyositis. 2003;29:163-184.
11. Danza A. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients : susceptibility factors and preventive strategies. 2013:1286-1294.
12. Marco F, Martı JA, Almela M, Cervera R, Mensa J, Espinosa G. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients. 2011:965-971.
13. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of Pneumonia Severity Index and CURB-65 Severity Scoring Systems in Community Acquired Pneumonia in an Indian Setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010;52(1):9-17.
14. Norfolk AN. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia : Systematic review and meta-analysis Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia : systematic review and meta-analysis. 2010;(October 2015). doi:10.1136/thx.2009.134072.
15. Kalra A, Gajera M, Rachoin J, Schorr C. CURB-65 Predicts Mortality Better in Patients With Health-care-Associated Than Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2010;138(4):671A. doi:10.1378/chest.10116.
16. Ishibashi F, Sunohara M, Kawagoe S. Performance of severity scores for home care-based patients suffering from pneumonia. 2015:311-317. doi:10.1111/ggi.12274.
17. Infection R. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. 2003;(3):377-382.
18. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and Clinical Spectrum of Infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):75-93. doi:10.1016/j.rdc.2009.03.003.
19. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(4):234-239. doi:10.1191/0961203302lu170oa.
20. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*.

2013;7:87-95. doi:10.2174/1874312901307010087.

21. R.K.M.A.C. L, B.V.J. C, J.W.J. B, R.H.W.M. D. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512-1516. doi:10.1177/0961203314543918.