PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

"PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DE QUITO EN EL PERÍODO DE ENERO 2015 A ENERO 2018"

AUTORA: MD. ASTRID EMILIA VILLACÍS SOLÓRZANO

DIRECTOR: DR. IXSOON ALBERTO CASTILLO

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO, DICIEMBRE DE 2018

APROBACIÓN DEL TUTOR

Como tutor del trabajo de investigación titulado “PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DE QUITO EN EL PERÍODO DE ENERO 2015 A ENERO 2018”, expuesto por Astrid Emilia Villacís Solórzano, egresada del Posgrado de Medicina Interna, de la Facultad de Medicina y revisado el contenido del trabajo considero que reúne los requisitos necesarios para ser evaluado por el tribual de grado designado para su revisión y correspondiente calificación.

Quito, 12 de diciembre de 2018



DR. IXSOON ALBERTO CASTILLO

TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El contenido total del presente trabajo de investigación, su revisión bibliográfica, análisis, resultados obtenidos y conclusiones son de responsabilidad absoluta de la autora.

Quito, 12 de diciembre de 2018

LA AUTORA



_____

MD. ASTRID EMILIA VILLACÍS SOLÓRZANO

CC: 1715321129

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación lo dedico especialmente a mi madre Lenny, que ha sido el pilar fundamental de mi vida y de mi superación tanto profesional como personal. Ella, la luz de mis días y mi impulso para ser mejor cada día.

A mi familia, mis tías, tíos y primos que siempre han sido mi apoyo y parte fundamental de mi vida. En especial a mis tías y madres de corazón Esperanza y Migdalia que con sus abrazos y palabras de aliento han hecho de mis decisiones y mi caminar más sencillo y fructífero.

A Iván, el amor que ha estado junto a mí en este transitar, en lo bueno y feliz, pero sobre todo en lo difícil, siempre mi dulce compañía.

Astrid Emilia

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer desde lo más profundo de mi corazón a Dios y a la Virgen Santísima, por ser mi luz en este camino, por darme la fortaleza necesaria para no desmayar, por ser dueños de mis decisiones y mis compañeros en largas charlas necesarias para mi corazón.

A mi madre, no sé qué habría sido de mis días sin su compañía, sus cuidados y su amor, para que el cansancio de largas jornadas de trabajo y estudio se conviertan en ansias de seguir dando lo mejor de mí. Gracias a su compañía, sus manos que secaron mis lágrimas, su sonrisa que festejó mi felicidad y sus abrazos que me reconfortaron.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por permitirme cumplir este sueño, de ser médico especialista. A nuestra coordinadora de postgrado, Dra. Rosa Terán, y demás docentes que contribuyeron con mi formación profesional. De manera especial al Dr. Alberto Castillo, al Dr. Jairo Villarraga y al Dr. Fernando Naranjo, maestros que se convirtieron en guías importantes en este camino de aprendizaje y labor constante.

A mi querido Hospital Eugenio Espejo, donde me formé como médico general y ahora como especialista, mi segunda casa.

A mis pacientes, que son mi impulso diario para fortalecer mis conocimientos y por ellos cada día me esfuerzo por ser mejor.

Astrid Emilia

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ANA: Anticuerpos Antinucleares

APA: American Psychological Association

CPK: Cretin Fosfo Kinasa

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EMG: Electromiografía

EKG: Electrocardiograma

EPO: Eritropoyetina

HTA: Hipertensión Arterial

INFγ: Interferón gama

INFα: Interferón alfa

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

SAF: Síndrome Antifosfolipídico

SLE: Systemic Lupus Erythematosus

SNC: Sistema Nervioso Central

TGF-β1: Factor de Crecimiento Transformante Beta 1

TNF α: Factor de Necrosis Tumoral alfa

TLRs: Toll Like Receptors

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

CMV: Citomegalovirus

ÍNDICE DE CONTENIDO

APROBACIÓN DEL TUTOR ..... **ii**

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ..... **iii**

DEDICATORIA ..... **iv**

AGRADECIMIENTO ..... **v**

GLOSARIO DE TÉRMINOS ..... **vi**

ÍNDICE DE CONTENIDO ..... **vii**

ÍNDICE DE TABLAS ..... **xi**

ÍNDICE DE FIGURAS ..... **xii**

RESUMEN ..... **xiii**

ABSTRACT ..... **xiv**

CAPÍTULO I **1**

1.1 INTRODUCCIÓN **1**

CAPÍTULO II **5**

2.1 DEFINICIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO **5**

2.2 EPIDEMIOLOGÍA **6**

2.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA **7**

2.3.1 Factores propios del paciente 8

2.3.1.1 Genética *8*

2.3.1.2 Hormonales *9*

2.3.1.3 Inmunidad *11*

2.3.1.4 Autoanticuerpos *11*

2.3.2 Factores externos 13

2.3.2.1 Ambientales *13*

2.3.2.2 Infecciosos *14*

2.3.2.3 Fármacos *15*

2.3.2.3 Tóxicos *15*

2.3.2.4 Otros factores *16*

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS **17**

2.4.1 Manifestaciones por sistemas 17

2.4.2 LES y síndrome antifosfolípido 21

2.5 DIAGNÓSTICO **23**

2.6 ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD **24**

2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LES **27**

2.8 COMPLICACIONES DEL LES **28**

2.9 INFECCIONES Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO **30**

2.9.1 Estadísticas previas de infecciones en LES 30

2.9.2 Factores de riesgo predisponentes de infecciones en LES 31

2.9.3 Susceptibilidad de infecciones por el tratamiento 32

2.9.4 Microorganismos más frecuentes en infecciones en LES 34

2.9.4.1 Bacterias y LES *34*

2.9.4.2 Virus y LES *35*

2.9.4.3 Hongos y LES *36*

2.9.4.4 Parásitos y LES *37*

2.9.5 Sitios de infección más frecuente en LES 37

2.9.6 Diferenciación entre infecciones y actividad lúpica 38

2.9.7 Vacunación y profilaxis infecciosa en LES 40

2.10 TRATAMIENTO DE LES **41**

2.10.1 Antinflamatorios no esteroideos 42

2.10.2 Corticoides 42

2.10.3 Agentes citotóxicos 43

2.10.3.1 Ciclofosfamida *43*

2.10.3.2 Micofenolato mofetil *44*

2.10.3.3 Azatioprina *44*

2.10.3.4 Metotrexato *45*

2.10.4 Inmunomoduladores no citotóxicos 45

2.10.4.1 Antipalúdicos 45

2.10.5 Terapia biológica 47

2.10.5.1 Terapia biológica con objetivo en los linfocitos B *47*

2.10.5.2 Terapia biológica anticitocinas *49*

2.10.6 Otras consideraciones en el tratamiento de LES 50

2.11 MORTALIDAD, SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO 51

CAPÍTULO III 53

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS 53

3.1.1 Justificación 53

3.1.2 Problema de la investigación 53

3.1.3 Pregunta de la investigación 54

3.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN 54

3.2.1 Objetivo general 54

3.2.2 Objetivos específicos 54

3.3 METODOLOGÍA 55

3.3.1 Operacionalización de variables 55

3.3.2 Matriz de variables 59

3.3.3 Universo y muestra 59

3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión 60

3.3.5 Tipo de estudio 61

3.3.6 Procedimiento de recolección de información 61

3.3.7 Técnica de análisis de datos 61

3.4 ASPECTOS BIOÉTICOS 62

CAPÍTULO IV 64

4.1 RESULTADOS 64

4.1.1. Resultados de comorbilidades en pacientes con LES 64

4.1.2 Condiciones clínicas asociadas en pacientes con LES 65

4.1.3 Infecciones en pacientes con LES 65

4.1.3.1 Factores de riesgo asociados a infecciones en LES 66

4.1.3.2 Localización de las infecciones 69

4.1.3.3 Gérmenes aislados 69

4.1.3.4 Relación de las infecciones con el nivel de leucocitos 72

4.1.3.5 Relación de las infecciones con el nivel de linfocitos 73

4.1.3.6 Relación de las infecciones en LES con el tratamiento 73

CAPÍTULO V 75

5.1 DISCUSIÓN 75

CAPÍTULO VI 86

6.1 CONCLUSIONES 86

6.2 RECOMENDACIONES 87

6.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO 88

BIBLIOGRAFÍA 89

ANEXOS 103

Anexo 1. Instrumento para recolección de información 104

Anexo 2. Fotografías 106

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Artropatía de Jaccoud 18
Tabla 2. Clasificación de la nefropatía lúpica según ISN/RPS 2003 20
Tabla 3. Criterios de Sapporo para diagnóstico de SAF 22
Tabla 4. Criterios de SLICC 24
Tabla 5. Escalas de actividad lúpica 25
Tabla 6. Índice de actividad lúpica SLEDAI-2K 26
Tabla 7. Dosificación de fármacos en LES 49
Tabla 8. Operacionalización de variables 55
Tabla 9. Frecuencia de comorbilidades en pacientes con LES 65
Tabla 10. Relación del sexo con infecciones 66
Tabla 11. Relación etnia con infecciones en LES 66
Tabla 12. Relación procedencia con infecciones en LES 67
Tabla 13. Relación entre comorbilidades e infecciones en LES 67
Tabla 14. Relación entre infecciones y la presencia de anemia 67
Tabla 15. Relación entre nivel de complemento e infecciones en LES 68
Tabla 16. Relación entre condiciones clínicas asociadas a LES e infecciones 68
Tabla 17. Localización de los procesos infecciosos en LES 69
Tabla 18. Gérmenes identificados en las infecciones por LES 71
Tabla 19. Relación del nivel de leucocitos con las infecciones en LES 72
Tabla 20. Relación entre el nivel de linfocitos e infecciones en LES 73
Tabla 21. Relación entre tratamiento e infecciones en LES 74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Matriz de variables 59

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica, de origen inmunológico autoinmune, con afectación multisistémica; compleja en su evolución, con periodos de estabilidad y exacerbación; los procesos infecciosos son responsables de altas tasas de hospitalización, encontrándose dentro de las primeras causas de mortalidad en estos pacientes. Es por ello por lo que se planteó el presente trabajo, se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en base a la revisión de historias clínicas de los pacientes atendidos por el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, tanto en hospitalización, consulta externa e interconsultas realizadas en otros servicios, en el período comprendido entre enero de 2015 y enero de 2018. Se encontró que las infecciones se presentaron en el 60,4% de los pacientes con LES, las de origen bacteriano fueron las de mayor frecuencia en presentación en el 80,1%, predominantemente a nivel urinario (40,2%) y pulmonar (15,1%); se observó una relación estadísticamente significativa entre la hipocomplementemia, el neurolupus y la Diabetes Mellitus tipo 2 como factores de riesgo para presentar episodios de infecciones en los pacientes con LES.

Palabras clave: *Lupus eritematoso sistémico, infecciones*

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic disease, autoimmune origin, with multisystem involvement; complex in their evolution, with stability periods and exacerbation. Infections processes are responsible for high rates of hospitalization, being among the first causes of mortality in these patients. That is why the present study was proposed, a cross-sectional descriptive study was carried out, based on the review of clinical records of patients treated by the internal medicine service of the Eugenio Espejo Specialties Hospital in the Quito city, both in hospitalization, outpatient consultation and interconsultations performed in other services, in the period between January 2015 and January 2018. It was found that infections occurred in 60,4% of patients with SLE, those of bacterial origin were the most frequent in presentation in 80,1%, the anatomical sites or major infections were at urinary level (40,2%) and pulmonary (15,1%). With a statistically significant relationship was observed between hypocomplementemia, neurolupus and Diabetes Mellitus 2, as risk factors for infections episodes in patients with SLE.

Key word: *Systemic Lupus Erythematosus, infections.*

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico al ser una enfermedad crónica, progresiva, de etiología autoinmune y con afectación multisistémica y tomando en cuenta sus manifestaciones clínicas iniciales poco específicas, es considerada un reto para su diagnóstico, asimismo reconocer sus periodos de exacerbación y complicaciones asociadas (Pedraz, Bernabeu & Vela, 2010) (Villalobos, 2012).

Se ha establecido una prevalencia desde 40 casos por 100.000 habitantes en caucásicos y hasta 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos y una incidencia de 124 por 100.000 habitantes en EE. UU., con una tasa de supervivencia de más del 90% a 5 años. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

En estudios realizados previamente, se ha descrito mayor frecuencia de presentación en el sexo femenino, con una relación 10:1 con respecto al sexo masculino, principalmente dentro de las edades comprendidas entre los 30 y 50 años (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013). Sin embargo, se ha establecido la presentación en mayores de 60 años considerándose como lupus tardío, con una relación mujer: hombre de 7:1, respectivamente (Bosch, Formiga, & López-Soto, 2012).

Se ha considerado una enfermedad de etiología multifactorial, en donde se han visto implicados factores genéticos, ambientales, hormonales e inclusive implicación infecciosa que produciría alteración en la inmunidad y aumento de la predisposición para padecer la enfermedad (Saldaña-Anguiano et al., 2015).

Dentro de la evolución de la enfermedad se presentan periodos de estabilidad y exacerbación de la sintomatología con aparecimiento de nuevos síntomas o

empeoramiento de los ya presentes. Al ser una enfermedad multisistémica pueden presentarse manifestaciones clínicas en los diversos sistemas del cuerpo humano, y así mismo el riesgo de complicaciones es alto, provocando altas tasas de hospitalizaciones e inclusive causa de muerte (Melgarejo, Denis, Ferreira & Díaz, 2016).

Se pueden presentar complicaciones a nivel renal, cardiovascular, pulmonar, neurológicas, psiquiátricas e infecciosas; inclusive se ha descrito riesgo de presentar neoplasias en el curso de la enfermedad, incluido cáncer colorrectal, pulmonar, hematológico, mamario y hepatobiliar, principalmente relacionado con el tratamiento para LES (Stojan & Petri, 2018).

Asimismo, dentro de las descompensaciones que se pueden presentar existe un porcentaje considerable que requiere ingreso a unidades de cuidados intensivos por diferentes causas asociadas a su enfermedad. Tal es el caso, en el 2004 en Taiwán se realizó una cohorte de 8 años con pacientes con LES ingresados en la UCI, de estos el 55% fue por causa de patología cardiopulmonar, atribuido a shock cardiogénico o edema pulmonar, el 45% restante fue por procesos infecciosos, principalmente pulmonares (Hsu et al., 2005).

Como ya se ha descrito, el LES es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica, por lo tanto, va a predisponer a un mayor riesgo de infecciones, ya sea por la misma alteración de la inmunidad, principalmente celular, alteración del sistema de complemento, formación de anticuerpos defectuosos, alteración hematológica que cause linfopenia, entre otras, incluido el tratamiento inmunosupresor que debe ser empleado (González, Castillo, Garca & Sánchez, 2010).

Considerándose así las infecciones como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en LES (Ocampo-Piraquive, Nieto-Aristizábal, Cañas, & Tobón, 2018). En series internacionales se describe una presentación de procesos infecciosos en estos pacientes hasta en un 75%. Presentándose principalmente a nivel urinario, seguida

de las infecciones pulmonares. Siendo las infecciones bacterianas las que encabezan la lista microbiológica (González et al., 2010).

De igual manera, se ha establecido que aproximadamente la mitad de los pacientes con LES han padecido un episodio de infección, requiriendo hospitalización hasta en un 20%, y con una tasa de mortalidad por infecciones hasta del 50% (Jung & Suh, 2017).

Existen posibles factores de riesgo que pueden predisponer a la presentación de procesos infecciosos, siendo el tratamiento empleado uno de los principales estudiados, así como, comorbilidades asociadas, sean renales, cardiacas o pulmonares, episodios de infección previa, alteraciones del complemento, entre otras (Enberg et al., 2009).

Es por ello, que se planteó como objetivo general de este estudio determinar la prevalencia de procesos infecciosos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tratados en el servicio de medicina interna del Hospital Eugenio Espejo de Quito desde enero de 2015 a enero de 2018 y establecer los posibles factores de riesgo que puedan contribuir con la presentación de estos procesos. Dentro de los objetivos específicos se estableció conocer la epidemiología microbiológica de las infecciones presentadas en los pacientes de estudio.

Para la recolección de información se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas de cada uno de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión establecidos, posteriormente estos datos fueron analizados en el sistema estadístico SPPS24. Se realizó una revisión bibliográfica en las principales bibliotecas virtuales científicas, con el posterior análisis, interpretación y parafraseo. Se utilizó normas APA para referencias bibliográficas.

Se dividió la información por capítulos, constando en el capítulo uno la introducción, con una revisión sintética del tema y los objetivos principales del estudio. En el capítulo dos consta una revisión bibliográfica sobre LES, incluyendo la definición,

epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos, actividad de la enfermedad, diagnóstico diferencial, principales complicaciones, haciendo énfasis en las infecciones, tratamiento que puede emplearse y pronóstico.

En el capítulo tres se detalla la metodología estadística que se empleó para la realización del estudio, la justificación del estudio, los objetivos generales y específicos, la operacionalización de variables, se analiza el tipo de estudio realizado, la recolección de la información y el procesamiento de datos. En el capítulo cuatro constan los resultados obtenidos en la investigación. En el capítulo cinco consta la discusión de los datos obtenidos en el estudio, haciendo una comparativa con resultados de otros estudios.

Con base al trabajo realizado, en el capítulo seis se establecen las conclusiones obtenidas luego del análisis de la investigación, así como las limitaciones que se presentaron durante su realización y las recomendaciones pertinentes. Seguido de lo anterior, se incluyen las referencias bibliográficas empleadas para la realización del presente trabajo. Finalmente, consta el instrumento para recolección de datos y las fotografías tomadas durante el proceso de la investigación.

CAPÍTULO II

2.1 DEFINICIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Para Pedraz et al. (2010), el LES *"*es una enfermedad autoinmune compleja que puede afectar a cualquier órgano, con un espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas muy variado, y un curso clínico caracterizado por episodios de exacerbación y remisión de la enfermedad".

Asimismo, en la revisión realizada por Saldaña-Anguiano et al. (2015) definen al LES como "una enfermedad crónica y autoinmune caracterizada por la formación de autoanticuerpos, depósito de inmunocomplejos en órganos diana responsables de diversas manifestaciones clínicas".

A su vez, Martínez-Godoy, Oliva-Gutiérrez, Zapata-Zúñiga, & Sánchez-Rodríguez (2012) la detallan como "una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y multisistémica, cuya etiología es multifactorial y propia del tejido conectivo. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y puede ser una enfermedad órgano específica o sistémica, la que puede afectar a uno o varios órganos, generando varias manifestaciones clínicas debido a la ubicuidad de estos autoantígenos".

Por lo tanto, la podemos definir como una enfermedad crónica, progresiva, de origen inmunológico autoinmune, compleja en su evolución, de etiología multifactorial, que puede afectar a un solo órgano o de manera sistémica, en la que se produce formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos en órganos sensibles, de ahí se despliegan sus múltiples y variadas manifestaciones clínicas, con periodos de estabilidad y remisión de la enfermedad.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

El LES se ha descrito como una enfermedad que puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, puede tener predominio en el grupo etario entre 30 a 50 años, presentándose en el sexo femenino de 5 a 15 veces más frecuente que en el sexo masculino, con una relación aproximada de 10:1. Con una prevalencia que varía entre 40 casos por 100.000 habitantes en caucásicos y 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos (Bermúdez, Luna y Bermúdez, 2017)(Melgarejo et al., 2016)(Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

Se ha estimado que alrededor del 8% de casos se presenta en menores de 14 años, considerándose así, como lupus de inicio en la infancia, con sintomatología grave de debut, principalmente nefropatía, alteraciones hematológicas y neuropsiquiátricas, así mismo, se ha descrito como LES de inicio tardío en mayores de 50 o 60 años, hasta en un 15% de casos, presentando una sintomatología típica en menor intensidad y de estas de manera más relevante síntomas constitucionales y musculoesqueléticos (Gómez-Puerta & Cervera, 2013).

En un estudio realizado en Colombia, entre los años 2012 y 2016 describen una prevalencia de 8,7 casos por cada 100.000 habitantes, con mayor frecuencia de presencia entre los 45 y 49 años, y una relación 8,7:1 con predominio en sexo femenino. Asimismo, se ha reportado una prevalencia en Argentina de 6 por cada 100.000 habitantes, en Guatemala 1,2 por cada 100.000 habitantes, en Brasil 9,8 por cada 100.000 habitantes y en México se registran 6 casos por cada 100.000 habitantes (Fernández, Rincón, Bernal, Gutiérrez & Rosselli, 2017). En nuestro país no contamos con estadísticas oficiales.

La incidencia aproximada está estimada en 124 casos por 100.000 habitantes en Norteamérica (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013). También se ha establecido una tasa de supervivencia en la actualidad, aproximadamente hasta el 97% a los 5 años, y más del 70% a los 15 años, así como una relación del 25 % con otras

enfermedades autoinmunes (Yurkovich, Vostretsova, Chen, & Aviña-Zubieta, 2014) (Martínez-Godoy et al., 2012).

Aunque según registros la tasa de mortalidad asociada al LES haya disminuido en los últimos años, ya sea por diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de complicaciones, sigue estimándose un riesgo aumentado de 3 a 5 veces en relación con la población en general (Villalobos, 2012).

2.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del Lupus Eritematoso Sistémico no es bien conocida aún, se han puesto en discusión diversos factores, entre los estudiados, se encuentran principalmente los genéticos, inmunológicos, hormonales e inclusive infecciosos, que van a desarrollar una respuesta inmunológica con la formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos que llevarán a la lesión tisular (Bermúdez, Luna y Bermúdez, 2017)(Pedraz et al., 2010).

También se ha establecido la relación con agentes desencadenantes de la enfermedad en individuos que son genéticamente susceptibles. Principalmente se ha relacionado con factores ambientales, como la exposición a radiación ultravioleta, a agentes infecciosos como a ciertos virus principalmente, fármacos e inclusive metales (Martínez-Godoy et al., 2012).

Por lo tanto, podemos describir los factores que intervendrían en la presentación del LES como propios del individuo, es decir, intrínsecos y factores externos. Los revisaremos de la siguiente manera:

a) Factores propios del paciente: genéticos, inmunológicos, hormonales
b) Factores externos: ambientales, fármacos, infecciosos

2.3.1 Factores propios del paciente

2.3.1.1 Genética

Se ha establecido un claro componente genético para la presentación y desarrollo del LES, fundamentado principalmente en la relación familiar hasta en un 20%, aún más en gemelos homocigotos del 24 al 58% y en dicigotos hasta en un 5%, determinándose un riesgo de heredabilidad de hasta el 66%, incrementándose el riesgo cuando existe algún familiar de primer grado con otra enfermedad autoinmune (Velázquez-Cruz et al., 2012).

Con relación a la genética familiar en la revisión realizada por Bermúdez et al. (2017), describen que si es del sexo masculino quien padece de LES no aumenta el riesgo de enfermedades autoinmunes a sus consanguíneos, caso contrario, si es del sexo femenino, sus familiares tendrían riesgo de padecer la enfermedad en aproximadamente el 95%.

Se han planteado más de 100 genes implicados en la presentación del LES; sin embargo, no todos se han logrado reproducir y verificar (Velázquez-Cruz et al., 2012). Dentro de los principales que se han identificado son los genes que codifican el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA II) que juega un rol fundamental con la respuesta inmune, también el HLA-A1, B8 y DR3 se han asociado a LES. Así como, enfermedades hereditarias por deficiencia de complemento, principalmente de C2 (Enriquez-Mejia, 2013)(Velázquez-Cruz et al., 2012).

El gen IRF5, también se encontraría enrolado en la presentación de la enfermedad. éste es el encargado de inducir la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina 6 y 12, que se encuentra su expresión exacerbada en el LES. Se ha establecido también la expresión del gen PDCD1 o el gen

de la “muerte celular programada 1”, el gen PTPN22, TLR 7, NFR2, entre otros que se encuentran en estudio (Velázquez-Cruz et al., 2012).

El descenso de las proteínas del sistema de complemento es otro factor importante para el desarrollo de LES, principalmente C1q, C3 y C4. Así pues, se ha relacionado al descenso del sistema de complemento con una limitación para selección de linfocitos B autorreactivos, inhibición de la eliminación de los complejos inmunes y con esto, se produciría un aumento en la propagación a los órganos sensibles (Saucedo-Ulloa et al., 2015).

En el trabajo realizado por Miyawaki et al. (2018) se reportó niveles de C3 bajo en el 73,7% de los pacientes, C4 bajo en el 64,5% y CH50 en 42,1%. Similares hallazgos obtuvieron Canora et al. (2017), quienes encontraron disminución en alguna de las proteínas del complemento en el 59,1% de los casos, inclusive asociándolo con nefritis lúpica y alteraciones hematológicas.

Se ha considerado a la etnia un factor importante en el desarrollo de LES, tomando en cuenta a la etnia no blanca con mayores tasas de presentación de la enfermedad, principalmente en africanos, hispanos y asiáticos (Lewis & Jawad, 2017). El estudio GLADEL, una de las cohortes más grandes realizadas en América latina, reportó mayor frecuencia de presentación en pacientes de etnia mestiza en un 43,6%, el resto de la población fueron caucásicos (Pons-Estel et al., 2015).

2.3.1.2 Hormonales

Se han considerado a las hormonas dentro de los factores predisponentes para desarrollar LES, ya que se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino en edad fértil, con exacerbaciones principalmente en ciclos menstruales, en periodo de gestación, puerperio e inclusive con el uso de anticonceptivos orales. Poniendo así en estudio el rol

de los estrógenos, que serían los causantes de la pérdida de la tolerancia genética (Galindo, Molina, & Álvarez, 2017)(Martínez-Godoy et al., 2012).

Igualmente, se ha descrito una relación con el cromosoma X, otorgándose la propiedad al cromosoma Y de ser factor protector, por ejemplo, en el síndrome de Klinefelter con su expresión XXY y su hiperestrogenismo asociado, se ha relacionado con mayor riesgo de padecer LES (Peñaranda-Parada et al., 2011).

Por lo tanto, pone en controversia el uso de anticoncepción oral combinada en pacientes con LES, ya que, se ha evidenciado mayor riesgo de exacerbación de la sintomatología con su uso y se expone la necesidad de evaluar el uso de otros métodos de anticoncepción, como los de barrera, dispositivos intrauterinos o esterilización definitiva. Además, el uso de anticonceptivos orales puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos, exacerbando el que ya se encuentra presente en el LES (Carrió, 2004).

De la misma manera, se ha estudiado el riesgo asociado con terapia de restitución hormonal en pacientes menopaúsicas, sin encontrarse asociación o riesgo de exacerbación clínica, inclusive se hace mención sobre el factor protector para osteoporosis que se brindaría con su administración, tomando en cuenta el alto riesgo que tendrían estas pacientes de padecerla, en relación con el estado inflamatorio propio de la enfermedad y al uso de corticoides (Calvo-Alén et al., 2013).

Otra hormona que ha sido considerada dentro de la patogenia del LES es la prolactina; al ser ésta una citocina proinflamatoria, estimularía la expresión de linfocitos T y rescate de linfocitos B (Martínez-Godoy et al., 2012). Además actuaría como factor estimulante de los linfocitos B induciendo la producción de inmunoglobulinas y anticuerpos antinucleares (ANA), asimismo, se ha evidenciado hipogonadismo en pacientes lúpicos masculinos con hiperprolactinemia (Molina & Espinoza, 1995).

2.3.1.3 Inmunidad

En el LES, se describe la activación celular con un aumento de la actividad de los linfocitos B y la consiguiente formación de autoanticuerpos inducidos por la acción de citocinas formadas en los linfocitos T, asimismo, el estado proinflamatorio va a contribuir con la apoptosis celular y al estar disminuida la eliminación de estos residuos de desecho va a producir la formación de autoantígenos y con esto mayor activación de autoanticuerpos (Martínez-Godoy et al., 2012)(Galindo et al., 2017).

Estos autoanticuerpos se unen a antígenos propios y con esto se da la formación de los complejos inmunes, que al depositarse en los diferentes tejidos van a producir la activación del complemento, dando lugar al aparecimiento de las manifestaciones clínicas e iniciando la lesión del órgano afectado. Ciertos complejos inmunes se acoplarán a las células dendríticas plasmocíticas por medio del receptor FcyRIIa, con la posterior internalización y unión a los "receptores de membrana endosómica Toll Like Receptor (TLR)" (Gelpí Sabater, 2008)(Martínez-Godoy et al., 2012).

Esta unión va a dar lugar a la activación de cinasas proinflamatorias, y con esto la producción principalmente de interferón alfa (INFα) o interferón 1, además de la formación de otras citocinas como la IL2, IL4, IL6, IL10 y el interferón gama (INFγ) con la posterior activación de linfocitos T, que al interaccionar con los linfocitos B se van a unir por medio del complejo de inmunohistocompatibilidad al péptido antigénico, dando lugar al acoplamiento de los linfocitos B y T, produciendo con esto la formación de citocinas y la formación de autoanticuerpos, continuando así el ciclo (Martínez-Godoy et al., 2012).

2.3.1.4 Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos son considerados patognomónicos del LES y serían los responsables del daño tisular, debido al depósito de inmunocomplejos en los tejidos o por

la reacción inflamatoria que se produce, además intervienen alterando la función celular, como en el caso de las citopenias (Galindo et al., 2017).

Se han estudiado varios autoanticuerpos presentes en LES, frente a autoantígenos sean nucleares con mayor frecuencia, membrana celular y proteínas plasmáticas. Con esto se considera a los anticuerpos antinucleares o ANA presentes hasta en el 99.5 % de casos, sin embargo, puede existir un 0.5% que no lo presentan, siendo estos seronegativos. Y así mismo hasta en el 5% de individuos sanos pueden presentarlos sin tener LES (Martínez-Godoy et al., 2012).

Los autoanticuerpos más estudiados y más específicos son los anticuerpos anti-DNA y los anti-ENA (antígenos nucleares extractables) como son los anti-Sm o anti-Smith, anti-Ro, anti La y anti RNP. Y en menor proporción los anti-nucleosomas y anti-topoisomerasa 1. Cada uno de estos pueden estar presentes en determinadas manifestaciones clínicas del LES (Martínez-Godoy et al., 2012).

Los anticuerpos anti-DNA pueden ser desnaturalizados o de cadena simple (anti-DNA/cs) que son los más frecuentes en LES; sin embargo, menos específicos y con menor relevancia clínica; y, los nativos o de doble cadena (anti-DNA/dc) que son específicos para diagnóstico de LES (Quintana et al, 2003).

Presentes en aproximadamente 70% de los casos y en menos del 0.5% en individuos con otras patologías autoinmunes e inclusive sanos (Enriquez-Mejia, 2013). Se ha observado con mayor frecuencia en manifestaciones clínicas como anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia y en afectación de piel (Rahman & Isenberg, 2008).

Así mismo, se ha demostrado una estrecha relación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y el desarrollo de nefritis lúpica, encontrándose hasta en el 96% de los casos. Causando lesión renal principalmente por el depósito de inmunocomplejos

existentes en circulación previamente en el tejido renal o la unión de los anticuerpos a antígenos que se encuentran en las células renales (Kokuina, 2014).

Los anticuerpos anti-Sm en casos de enfermedad aguda pueden estar presentes hasta en el 75% de los casos, con una especificidad para el diagnóstico hasta del 98%, los anticuerpos anti RNP pueden estar presentes hasta en el 30%, asociados mayoritariamente con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), así también, se ha asociado su presencia con alteraciones articulares, renales, dismotilidad esofágica y fenómeno de Raynaud (Quintana et al., 2003).

Los anticuerpos anti-Ro y anti La se encuentran presentes en "formas fotosensitivas", por lo tanto, son los causantes del rash fotosensible. Anti-Ro presente durante el embarazo puede atravesar la barrera placentaria y causar en el feto fibrosis del sistema de conducción produciendo bloqueo cardiaco congénito entre el 1 y 2 % de los casos (Rahman & Isenberg, 2008).

2.3.2 Factores externos

Es importante conocer agentes externos que pueden enrolarse en la presentación de LES en un paciente "genéticamente susceptible" (Galindo et al., 2017).

2.3.2.1 Ambientales

Se ha implicado de manera especial a la radiación ultravioleta, ya que ésta es capaz de producir alteración en el ADN, además de la posible apoptosis de los queratinocitos presentes en la piel, con la consiguiente liberación de antígenos (Galindo et al., 2017). Puede provocar exacerbación de la enfermedad hasta en un 70% de los casos (Enriquez-Mejia, 2013).

2.3.2.2 Infecciosos

Los agentes patógenos causan la formación de superantígenos, que se van a unir a los receptores de linfocitos T y a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, y con esto la formación de citoquinas, además de la producción de autoantígenos, por lo tanto, la activación del proceso autoinmune. Los principales microorganismos a los que se les ha atribuido esta propiedad son las bacterias y virus, que al interactuar con los TLRs van a producir la expresión de interferón tipo 1 (Jung & Suh, 2017).

Se ha asociado de manera importante con la infección por el virus de Epstein Barr en la presentación de LES, debido a la proliferación de linfocitos B que causa el virus y la formación de autoantígenos. Así, en un estudio realizado en el 2014 establecieron que en el 67.5 % de los pacientes estudiados con LES tuvieron ADN positivo para Epstein Barr (Piroozmand, Kashani, & Zamani, 2017).

Se ha establecido una relación con la infección por retrovirus humanos, citomegalovirus, así como también con el parvovirus B19, que va a causar activación de los linfocitos T, daño tisular y necrosis celular (Ramos-Casals, Brito, Gil, Claver & Bové, 2003). En el caso del virus de la hepatitis C, al ser su objetivo los linfocitos B, va a producir autoantígenos y posteriormente la formación de complejos inmunes (Jung & Suh, 2017).

También se ha descrito relación con infecciones por Escherichia coli, enterobacterias y estafilococos, que van a intervenir en la tolerancia inmunológica, inclusive el Vibrio cólera se ha relacionado con la presentación de glomerulonefritis en LES (Saldaña-Anguiano et al., 2015)(Jung & Suh, 2017).

Igualmente se ha definido agentes infecciosos de protección para LES, como es el caso de Malaria Falciparum, que va a producir una reducción de la hiperreactividad de

los linfocitos. También se ha relacionado al Toxoplasma Gondii como factor protector, en caso de afectación renal autoinmune (Jung & Suh, 2017).

2.3.2.3 Fármacos

Existen numerosos fármacos que pueden producir alteración en la inmunidad y producir formación de ANA, y con esto inducción de LES. Se han estudiado varias teorías de mecanismos responsables, tal es el caso de la formación de haptenos a partir de los metabolitos de fármacos que podrían inducir la activación de linfocitos B y T, o también causar lesión directa a las células, así como, retardar la degradación y eliminación de desechos apoptóticos y con esto activar la repuesta inmunitaria (Aguirre, López & Cuadrado, 2010).

Varios grupos de fármacos se han asociado a la producción de LES, entre los cuales se mencionan a antibióticos, antiarrítmicos, antinflamatorios, antihipertensivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, diuréticos, entre otros. Se ha considerado a la hidralacina, procainamida, isoniacida, clorpromacina, quinidina y la metildopa como fármacos con asociación demostrada para contribuir en la presentación de LES, el 90% de los individuos tratados con procainamida pueden positivizar ANA y de éstos el 30% podrían desarrollar LES (Pretel, Marqués & España, 2014)(Aguirre, López, & Cuadrado, 2010).

2.3.2.3 Tóxicos

En varios estudios está bien establecido el incremento de riesgo de LES y el consumo de tabaco, al contener éste numerosas sustancias tóxicas puede producir lesiones a nivel celular y del ADN, así como radicales libres que inducirán un estrés oxidativo; además, el consumo de tabaco aumentaría la formación de citoquinas proinflamatorias como TNF α, IL 6, IL 8 e IL1; y, con esto contribuirían a la patogénesis del LES (Takvorian, Merola & Costenbader, 2014).

En el estudio realizado en Japón por Kiyohara et al. (2012) en una población femenina, se presentó un mayor riesgo de LES en fumadoras en relación con las pacientes que no consumían tabaco, así como la inhalación de tabaco en no fumadoras. Por otro lado, se planteó el riesgo de desarrollar LES y consumo de alcohol, obteniendo resultados contrarios, observándose un factor protector en este caso. Probablemente por inhibición de citoquinas proinflamatorias como la IL6, además, sustancias como la cerveza, poseen en su composición vitamina B3 que tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

En un estudio prospectivo culminado en el 2015 en EE. UU, realizado en mujeres blancas, se concluyó un factor protector del 57% con un consumo moderado de alcohol (Cozier, Barbhaiya, Castro, Costenbader, & Rosenberg, 2018). Sin embargo, este planteamiento sigue en discusión, al existir otros estudios que demostraron sí existir un mayor riesgo de LES y consumo de bebidas alcohólicas (Washio et al., 2006).

2.3.2.4 Otros factores

El tener un adecuado descanso, en varios estudios ha sido reportado como un factor protector para la presentación de LES, así como la actividad física; sin embargo, se mantiene en estudio, ya que la divergencia en los resultados de varios estudios pone a consideración otros factores que pueden alterar los efectos (Washio et al., 2006).

Así mismo, en un estudio publicado en el 2001, en donde se analizó la presentación de LES y probables factores de riesgo, no encontraron relación con la ocupación, la situación económica, la procedencia de zona rural o urbana, uso de tintes y productos para el cabello como fijadores (Zonana-Nacach, Rodríguez-Guzmán, Jiménez-Balderas, Camargo-Coronel, Escobedo-de la Peña &Fraga, 2002).

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El lupus eritematoso sistémico por su patogenia puede ser de afectación multiorgánica, por lo tanto, sus manifestaciones clínicas van a ser amplias y variadas; y en muchas ocasiones poco específicas. Puede ser de afectación constitucional, articular, dérmica, renal, cardiovascular, hematológico, pulmonar, gastrointestinal, a nivel del sistema nervioso central; que pueden presentarse a lo largo de la evolución de la enfermedad y desplegarse de ahí sus posibles complicaciones.

2.4.1 Manifestaciones por sistemas

Dentro de las manifestaciones constitucionales puede presentarse con astenia, pérdida de peso, anorexia, alza térmica, que puede o no estar relacionada con algún proceso infeccioso sobreañadido (Pedraz et al., 2010).

Las manifestaciones cutáneas pueden ser de tipo agudo, ya sean localizadas como el característico rash malar en “ala de mariposa” que respeta el surco nasogeniano y generalizadas como un eritema maculopapular simétrico. De presentación subaguda, que puede caracterizarse por lesiones máculo papulares al inicio y posteriormente anulares en sitios fotoexpuestos (Acosta et al., 2016)(Pedraz et al., 2010).

La presentación crónica de las manifestaciones cutáneas puede ser como lupus discoide, sea de manera localizada o generalizada, paniculitis lúpica y el “lupus sabañón” que se presenta como placas purpúricas dolorosas (Acosta et al., 2016).

Asimismo, pueden existir manifestaciones inespecíficas como: lesiones en mucosa oral, acrocianosis o Fenómeno de Raynaud, lívidos reticulares, hemorragias ungueales en astilla, vasculitis leucocitoclástica, alopecia, fotosensibilidad, lesiones

verrugosas y tromboflebitis, éstas dentro de las más frecuentes (Bielsa & Rodríguez, 2010)(Pedraz et al., 2010).

Se ha descrito manifestaciones articulares hasta en un 90%, que son de carácter intermitente, así como, la artropatía no deformante que es transitoria, migratoria, ocasionalmente con osteopenia periarticular, sin erosiones ni afectación del espacio articular. La "artropatía de Jaccoud" presenta erosiones y deformidad articular, potencialmente reversibles, aunque también pueden volverse fijas, y su diagnóstico se basa en la escala de índice de artropatía de Jaccoud, siendo representativo con más de 5 puntos como se describe en la tabla 1 (Ugarte-Gil & Alarcón, 2014)(López, 2011).

Tabla 1. Artropatía de Jaccoud

Deformidad	**Dedos**	**Puntuación**
Desviación o "ráfaga" cubital	De 1 a 4 dedos	2 puntos
	De 5 a 8 dedos	3 puntos
Deformidad en cuello de cisne	De 1 a 4 dedos	2 puntos
	De 5 a 8 dedos	3 puntos
Limitación de extensión en articulaciones metacarpofalángicas	De 1 a 4 dedos	1 punto
	De 5 a 8 dedos	2 puntos
Deformidad en ojal	De 1 a 4 dedos	2 puntos
	De 5 a 8 dedos	3 puntos
Deformidad en los pulgares en "Z"	1 dedo	2 puntos
	2 dedos	3 puntos

Fuente: López, 2011
Elaborado por: Villacís, A. 2018

También está la artropatía deformante leve, similar a la de Jaccoud, pero en menor proporción y ésta no presenta erosiones. La artropatía erosiva, que se considera una sobreposición con artritis reumatoidea, es la menos frecuente, hasta en un 2 %, en la que

se presenta erosiones debidas a la laxitud ligamentaria y alteración muscular (Ugarte & Alarcón, 2014).

Se ha descrito a las citopenias como las principales manifestaciones hematológicas, así pues, la anemia es una de las alteraciones más frecuentes en LES. En el estudio realizado en Turquía por Beyan, Beyan & Turan (2007), se encontró que el 89,5% de sus pacientes tenían anemia, de estos, el 46,09% correspondían a enfermedades crónicas y anemia hemolítica el en 27,8%. También puede presentarse neutropenia, secundaria a medicamentos o por anticuerpos inhibidores de colonias de granulocitos (Acosta et al., 2016).

Así también, la leucopenia está presente hasta en el 60% de los casos, sea dependiente de neutrófilos o linfocitos. La linfopenia tiene una relación directa con la actividad de la enfermedad, presente hasta en el 80% de casos, que puede ser debido a la acción de anticuerpos anitilinfocíticos tipo IgM o por acción del incremento de la IL10. Puede existir trombocitopenia hasta en el 32% de los casos, siendo el 10% de cuantía grave, puede ser de forma aguda siendo severa, crónica y como púrpura trombocitopénica autoinmune (García, Villegas & González, 2002).

Las manifestaciones pulmonares se encuentran en menor frecuencia, pueden presentarse como enfermedad pleural con dolores pleuríticos, derrame pleural de predominio bilateral y en cantidades poco extensas, enfermedades parenquimatosas como el caso de la neumonitis lúpica aguda hasta en un 4% de los casos y relacionada con la presencia de anti-Ro, hemorragia alveolar difusa hasta en el 5%, que es potencialmente mortal y la neumonitis intersticial crónica. El desarrollo de hipertensión pulmonar puede presentarse hasta en el 40% de los casos (Pena & Rodríguez, 2010).

Por la debilidad muscular que afecta a los músculos respiratorios, especialmente el diafragma, también se presenta el “síndrome del pulmón encogido” y por el riesgo procoagulante puede presentarse trombosis a nivel de la circulación pulmonar (Pena & Rodríguez, 2010).

Dentro de las manifestaciones cardiacas puede presentarse como pericarditis, miocarditis en menor frecuencia, afectación valvular como en el caso de la endocarditis de Libman-Sacks que se presenta con anticuerpos anticardiolipinas positivos (Pedraz et al., 2010). También se ha descrito patología coronaria, llegando a tener un mayor riesgo que la población en general (Acosta et al., 2016).

Las manifestaciones gastrointestinales se pueden presentar de varias maneras, por ejemplo, disfunción esofágica con alteración de la motilidad que se ha descrito estar asociado con la presentación de fenómeno de Raynaud, también trombosis mesentérica o vasculitis, pancreatitis lúpica, hepatopatías crónicas secundarias a lupus e inclusive peritonitis en pacientes con serositis (Acosta et al., 2016).

Se describe la presencia de alteración renal hasta en un 74%, presentándose de forma variada, sea ésta de cambios mínimos con alteraciones de sedimento urinario, síndrome nefrótico o nefrítico, proteinuria persistente, falla renal aguda y crónica que puede requerir terapia de restitución renal. El daño se produce ya sea por afectación glomerular o túbulo intersticial; y el diagnóstico definitivo se lo realiza por medio de biopsia renal (Silvariño, Ottati & Noboa, 2015). La tabla 2 describe la clasificación de nefropatía asociada a LES.

Tabla 2. Clasificación de la nefropatía lúpica según ISN/RPS 2003

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosada

Fuente: Ruiz-Irastorza et al., 2012
Elaborado por: Villacís, A. 2018

A más de la glomerulonefritis y nefritis túbulo intersticial, dentro de la patogenia de la nefropatía lúpica se ha descrito la vasculitis, microangiopatía trombótica y vasculopatía lúpica (Acosta et al., 2016). Así como, lesiones mediadas por

inmunocomplejos formados por los anticuerpos presentes en la enfermedad principalmente anti-DNA (Pedraz et al., 2010).

La alteración neurológica del LES ya sea por compromiso psiquiátrico o neurológico como tal, estará dada por lesión directa en el sistema nervioso central. Descrito hasta en el 40% de los casos según la revisión realizada por Diaz, producidas principalmente por vasculopatías, por acción de autoanticuerpos, disfunción de plexo coroideo o procesos proinflamatorios mediados por citoquinas (Díaz, Correa, Díaz, Gutiérrez & Fernández, 2015).

Presentando un cuadro clínico bastante amplio, que puede variar desde cefalea en un 40%, alteraciones cognitivas, convulsiones, ansiedad, estados depresivos reportados como uno de los más frecuentes hasta en el 50% de los casos, enfermedad cerebro vascular, psicosis, meningitis aséptica, mono y polineuropatías, enfermedad desmielinizante y en un 0.3% puede presentar síndrome de Guillán-Barré (Díaz et al., 2015).

2.4.2 LES y síndrome antifosfolípido

En el LES puede coexistir anticuerpos antifosfolípidos positivos, así el anticoagulante lúpico (AL) puede estar presente hasta en el 65% y los anticuerpos anticardiolipinas (aCls) hasta en el 86% de los casos, sean estas IgG, IgM o IgA. De esta manera, convirtiéndose en un factor de riesgo para eventos trombóticos, además de trombocitopenia y abortos en mujeres lúpicas, en este caso catalogándose como SAF (Síndrome Antifosfolípido) secundario, que se encuentra presente en LES hasta en el 28% de los casos (García et al., 2002).

Puede presentar manifestaciones amplias, como lívido reticulares, fenómeno de Raynaud, ulceras en miembros inferiores, trombosis sean venosas, arteriales o de pequeños vasos, isquemia cerebral, trombosis de senos venosos, tromboembolismo

pulmonar, hipertensión pulmonar, coronariopatías principalmente en jóvenes, alteraciones valvulares, microangiopatía trombótica renal, entre otras (Barba, 2003).

El diagnóstico se basa en los criterios de Sapporo, creados en 1999 y revisados en 2006, en el que se describen criterios clínicos trombóticos e inmunológicos con la presencia de anticuerpos, como se detalla en la tabla 3 (Cruz, 2016).

Tabla 3. Criterios de Sapporo para diagnóstico de SAF

Criterios clínicos (1 o más)	**Criterios de laboratorio (1 o más presentes en 2 ocasiones con diferencia de 12 semanas)**
1. Trombosis vascular: 1 o más episodios confirmados por imagen de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos que afecte a cualquier órgano o tejido. **2. Alteraciones durante el embarazo:** a. Una o más muertes inexplicables de productos morfológicamente normal después de la semana 10 de gestación. b. Uno o más nacimientos prematuros (antes de la semana 34 de gestación) de productos morfológicamente normales debido a eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria. c. Tres o más abortos espontáneos antes de la semana 10 de gestación.	Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina IgG, IgM o ambas, anti-β2 glicoproteína 1 IgG, IgM o ambas.

Fuente: Cruz , D. (2016)
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

El tratamiento se mantiene en discusión, sin embargo, debe ser individualizado a cada paciente. De no existir contraindicaciones se recomienda profilaxis con ácido acetil salicílico por el alto riesgo protrombótico, tratamiento con anticoagulación oral hasta por

6 meses en el primer evento trombótico con SAF de bajo riesgo y por tiempo indefinido en caso de SAF confirmado con eventos trombóticos a repetición, con niveles de INR óptimos en 2 -3, siempre tomando en cuenta también el riesgo de sangrado (Rodríguez & Khamashta, 2013).

2.5 DIAGNÓSTICO

Se basa en el cuadro clínico y parámetros laboratoriales, así, en 1982 la Sociedad Americana de Reumatología propuso una esquematización de 11 criterios para diagnóstico, en 1977 éstos fueron revisados y posteriormente en el 2012 aparecen los criterios de SLICC, siglas derivadas del inglés "Systemic Lupus International Collaborating Clinics", en donde se amplía los criterios a 17, dando el diagnóstico con la presencia de más de 4 criterios (Petri et al., 2012)(Bermúdez, Luna & Bermúdez, 2017).

De esta manera, como se describe en la tabla 4, toma como criterios clínicos a manifestaciones cutáneas como el lupus cutáneo agudo, subagudo o crónico, con sus diferentes manifestaciones, sean úlceras bucales o nasales, alopecia no cicatricial, manifestaciones articulares definida como sinovitis, serositis, sintomatología neuropsiquiátrica concordante con neurolupus; asociado a esto alteraciones laboratoriales, sea alteración renal con presencia de cilindros o proteinuria, presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia o linfopenia (Petri et al., 2012).

Ligado a esto, alteraciones inmunológicas con positividad de anticuerpos, tales como, ANA, anti-DNA, anti-Sm o anticuerpos antifosfolipídicos. Así mismo, la alteración del complemento con C3 o C4 disminuido, test de Coombs directo positivo pueden ser criterios. De esta manera, se toma como diagnóstico de LES la presencia de 4 o más criterios de los mencionados, siendo por lo menos 1 clínico y 1 inmunológico, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 84% (Bermúdez, Luna & Bermúdez, 2017)(Petri et al., 2012).

Tabla 4. Criterios de SLICC

Criterios clínicos	Criterios inmunológicos
1. Lupus cutáneo agudo o subagudo 2. Lupus crónico 3. Ulceras orales (boca, lengua, paladar) o nasales 4. Alopecia no cicatrizal 5. Sinovitis ≥ 2 o más articulaciones 6. Serositis: pleuritis o pericarditis (≥1 día) 7. Renal: radio proteinuria/creatinina o proteinuria de 24 horas >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 <4000 o linfopenia < 1000, ≥ 1 vez 11. Trombocitopenia ≤ 1000 ≥1 vez	1. ANA 2. Anti-DNA 3. Anti-Sm 4. Antifosfolípidos 5. Hipocomplementemia (C3, C4, CH50) 6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica

Fuente: Acosta et al. (2016)
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

2.6 ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

El LES se puede presentar con periodos de remisión o estabilidad de la enfermedad y exacerbación o brotes. A esta condición se la ha denominado como "índice de actividad" y se ha definido como "el grado de afectación lúpica en cualquier momento dado, y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente" (Miniño, 2008).

Se ha considerado importante medir la actividad de la enfermedad, para de ahí normar la conducta de tratamiento e inclusive estimar un pronóstico, además de evaluar la respuesta a nuevas terapéuticas. A lo largo de la historia se han realizado varios instrumentos y escalas para valorar el "índice de actividad" del LES (Castrejón, Rúa-Figueroa & Carmona, 2014). Mismos que se detalla en la tabla 5.

Tabla 5. Escalas de actividad lúpica

AÑO	NOMBRE	CARACTERÍSTICA
1988	BILAG: British Lupus Isles Assessment Group Index	86 ítems basado en síntomas de 8 sistemas
1989	SLAM: Systemic Lupus Activity Measure	Determina 1 mes previo el grado de afección, puntuación hasta 84
1992	LAI: Lupus Activity Index	Actividad de la enfermedad 14 días previos
1992	IALES: Índice De Actividad Lúpica o SLEDAI en inglés	Rápida revisión de signos y síntomas
	MEX SLEDAI	No concluyente con alteraciones inmunológicas
	SELENA SLEDAI	Mujeres y pacientes en terapia con estrógenos
	RIFLE: Response Index For Lupus Erythematosus	60 ítems con respuestas de carácter cualitativo
2000	SLEDAI-2K	Actualmente validado para evaluación de actividad en LES

Fuente: Miniño, 2008
Elaborado por: Villacís, A. 2018

Se han validado todos los índices, considerándose como adaptables a las necesidades y requerimientos, sin embargo, el que ha otorgado el mayor nivel de confianza en estudios realizados ha sido SLEDAI, con su versión modificada en 2002 (Castrejón et al., 2014). Se basa en la presencia de 24 criterios clínicos de 9 órganos y sistemas, manifestados en los 10 días previos a su evaluación; y en la versión modificada SLEDAI-2K se añadió al rash malar, proteinuria, úlceras bucales y alopecia (Touma, Urowitz, Ibañez, & Gladman, 2011).

Para su aplicación el SLEDAI-2K enrola el interrogatorio, examen físico y paraclínicos. Su puntuación máxima será 105, considerándose, como inactividad o actividad leve con 2 a 4 puntos, actividad moderada con 4 a 8 puntos y actividad severa

mayor de 8 puntos. De acuerdo con el grado de actividad se normará la conducta terapéutica (Miniño, 2008). En la tabla 6 se encuentran desglosados los acápites evaluados en SLEDAI-2K.

Tabla 6. Índice de actividad lúpica SLEDAI-2K

Puntos	Signo	Definición
8	Convulsión	Reciente (excluir metabólico, infecciones, fármacos)
8	Psicosis	Perturbación grave de la percepción de la realidad, alucinación, incoherencia, disociación, hipoacusia, catatonía
8	Síndrome cerebral orgánico	Alteración mental e intelectual. Pérdida de la conciencia, incoherencia, insomnio, mareos
8	Alteración visual	Cambios retinianos secundarios a LES, excluir HTA
8	Alteración de nervios craneales	De reciente comienzo. Sensitivo o motor
8	Cefalea lúpica	Cefalea intensa, persistente, de tipo migrañosa, que no cede a analgésicos narcóticos
8	Accidente cerebro vascular	Excluir HTA y trombocitopenia
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos, hemorragias en astilla, infartos periungueales. Biopsia
4	Artritis	2 o más articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios
4	Miositis	Mialgia con debilidad proximal, CPK y aldolasa elevada, EMG alterada, biopsia positiva
4	Cilindros	Hialinos, hemáticos, granulares en orina
4	Hematuria	>5 hematíes/campo. Excluir litiasis
4	Proteinuria	>0.5mg/en 24 horas
4	Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección
2	Erupción	Episodio nuevo o recurrente. Erupción inflamatoria
2	Alopecia	Nueva o recurrente. En placas
2	Úlcera mucosa	Nueva o recurrente, oral o nasal
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con frote. Derrame o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con frote. Ecocardiograma con derrame, cambios en EKG
2	Hipocomplementemia	Disminución de CH50, C3, C4
2	Aumento de anti-DNA	>25%
1	Fiebre	>38°C. Excluir infección
1	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm3
1	Leucopenia	<3.000 glóbulos blancos/mm3

Fuente: Miniño (2008)
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

Por otro lado, está bien establecida la relación entre la elevación de anticuerpos anti-DNA y la presencia de actividad lúpica, en la mayoría de los casos, aunque esto no es predictor del pronóstico y evolución. Se considera a las formas IgG e IgA propias de LES activo, principalmente en presentaciones renales activas (Kokuina, 2014).

2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LES

Al tener el LES una presentación clínica variada y amplia, el diagnóstico diferencial va a ser de la misma manera, se debe tener en cuenta otras patologías reumatológicas autoinmunitarias, como es el caso de la artritis reumatoidea, enfermedad de Still, fibromialgia ANA positivo, síndrome de Sjögren, además de otras enfermedades inmunológicas como tiroiditis autoinmunitarias, SAF primario e inclusive la púrpura trombocitopenia idiopática (Galindo et al., 2017).

Las lesiones dérmicas pueden ser relacionadas con otras enfermedades, por ejemplo, en el caso del lupus discoide se debe diferenciar de sarcoidosis o lupus pernio, lupus vulgar que es una forma de tuberculosis cutánea, leishmaniasis, granuloma facial que es un tipo de vasculitis localizada, rosácea, dermatofitosis. En el caso de lupus cutáneo subagudo como variante papulodescamativa debe diferenciarse de una psoriasis. El lupus cutáneo agudo, como en el caso del rash malar puede confundirse con rosácea, quemadura solar, toxicodermias, entre otras (Sánchez & Pujol, 2006).

En caso de fiebre, es necesario descartar en primera instancia procesos infecciosos. Especialmente si está asociado con adenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia, como es en el caso de infecciones por VIH, Epstein Barr y toxoplasmosis. Así mismo, en caso de adenomegalias generalizadas y sintomatología constitucional se debe tomar en cuenta para el diferencial procesos neoplásicos como síndromes mieloproliferativos (Chaves, Carrero & Tejeda, 2015).

En casos de alteración renal, se debe diferenciar de otras glomerulonefritis postinfecciosas membranoproliferativas y vasculitis renal. Si a esta nefropatía se añade alteración pulmonar, el diagnóstico diferencial se lo debe realizar con vasculitis ANCA positivo e inclusive el síndrome de Goodpasture. En presencia de alteración neurológicas el diferencial se realiza con accidentes cerebrovasculares e infecciones del SNC, y en afectación nerviosa periférica el síndrome de Guillán Barré y Miastenia Gravis son parte del diferencial (Galindo et al., 2017).

Las úlceras bucales no deben confundirse con lesiones herpéticas, micóticas, secundarias a sífilis, pénfigo o estomatitis ulcerativa crónica (Sánchez & Pujol, 2006).

2.8 COMPLICACIONES DEL LES

En el estudio realizado por Melgarejo et al. (2016) en 2013 reportaron complicaciones infecciosas en el 67.5%, renales en un 22.5%, neurológicas en el 20% como el caso de psicosis, vasculitis del SNC y encefalitis lúpica; además, complicaciones hematológicas en el 20%, presentándose como anemia hemolítica.

La nefropatía es una de las manifestaciones principales en el LES, dentro de las complicaciones que se puede presentar se encuentra la proteinuria persistente, falla renal crónica en algunos casos con requerimiento de terapia dialítica y en el extremo de los casos necesidad de trasplante renal (Roverano, Gallo, Gontero & Paira, 2014).

En la serie de casos de pacientes colombianos de Severiche Maury et al. (2014) se reportó nefropatía asociada a LES en el 58,7% de los casos. Del mismo modo, en el registro multicéntrico retrospectivo realizado en España en el 2013, se reportó nefropatía en los pacientes con LES, en el 34 % (Rúa-Figueroa, et al., 2014).

Debido al estado proinflamatorio permanente de la enfermedad, se ha considerado también la posibilidad de mayor riesgo de síndrome metabólico en pacientes con LES, presentándose hasta en el 38% de los casos. Asociado al estrés oxidativo presente, a la liberación de citoquinas por el tejido adiposo visceral y a la disminución de TGF-β1, que es el encargado de inhibir la proliferación de células endoteliales y musculares lisas, con esto disminuir el riesgo de ateroesclerosis, por lo tanto, aumenta el riesgo cardiovascular en estos pacientes (Rodriguez, 2017).

Las complicaciones cardiovasculares son parte importante en el desarrollo de LES, siendo un factor importante en la morbilidad y mortalidad. En un estudio culminado en el 2011 en la India, donde se evaluaron las manifestaciones cardiacos de LES, se reportó la presencia de estas en el 32,8% de los pacientes estudiados (Kotokey, Rajkhowa, Chaliha & Pegu, 2012).

Así también, se ha descrito una mayor resistencia a la insulina con alteraciones glucémicas posteriores, asociado a esto, la elevación de cifras tensionales sea por tratamientos con corticoides o por nefropatía, contribuyendo a un mayor riesgo cardiovascular. Además se ha encontrado un riesgo aumentado de formación de placas de ateroma con el grado de actividad lúpica, presencia de anticuerpos anti-Sm, anticardiolipina, B2 glicoproteína, anticoagulante lúpico y PCR elevada (Batún, Radillo & Hernández, 2016).

Las complicaciones pulmonares, aunque en menor frecuencia, pueden causar mayores tasas de mortalidad, dentro de las cuales podemos encontrar a la neumonitis lúpica aguda que puede ser causa de fallo respiratorio, hemorragia alveolar difusa que hasta en el 60% de los casos se presentan con hemoptisis, hipertensión pulmonar, trombosis a nivel de la circulación pulmonar por su condición procoagulante en caso de SAF asociado y el derrame pleural que puede ser por serositis o falla cardiaca secundaria (Pena & Rodríguez, 2010).

Por la fisiopatología del LES, el sistema nervioso central y periférico también pueden afectarse, desde alteraciones neuropsiquiátricas a estructurales (McGlasson, Wiseman, Wardlaw, Dhaun & Hunt, 2018).

Es así como, puede presentarse enfermedad cerebro vascular hasta en el 10%, sea esta de tipo isquémico, isquémico transitorio, hemorragia cerebral o trombosis de los senos venosos. Se han descrito como factores de riesgo para su presentación la enfermedad valvular previa y la coexistencia de SAF. La enfermedad desmielinizante se presenta en aproximadamente 50% de pacientes, la más frecuente la mielitis transversa

aguda. También convulsiones, movimientos anormales, alteraciones psiquiátricas como ansiedad, depresión y estados confusionales agudos (Díaz-Cortés et al., 2015).

También puede presentarse disminución de la densidad mineral, presentándose como osteoporosis en postmenopáusicas principalmente hasta en el 68% de los casos, y con un riesgo de fracturas hasta en el 42%, por lo tanto, sería una causa importante de morbilidad. Esta condición está dada por el perfil inmunológico de la enfermedad, el daño orgánico ya establecido y el tratamiento empleado, especialmente los corticoides que van producir apoptosis en los osteoblastos y la ciclofosfamida que causa disfunción ovárica (Velásquez Franco et al., 2017).

Las infecciones son consideradas como una de las complicaciones principales que los pacientes con LES presentan a lo largo de la evolución de su enfermedad, debido a la predisposición existente por alteración inmunológica propia de la enfermedad, comorbilidades asociadas y el tratamiento empleado (Melgarejo et al., 2016). Aspecto que ampliaremos en el siguiente punto del trabajo.

2.9 INFECCIONES Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Debido a la genética propia del paciente con LES, así como, a la alteración inmunológica presente e inclusive factores externos como el uso de medicación inmunosupresora, las infecciones son una de las complicaciones más prevalentes en estos pacientes (Enberg, et al., 2009).

2.9.1 Estadísticas previas de infecciones en LES

Se estima que las infecciones pueden presentarse hasta en el 78% de los pacientes con LES; y, de éstas hasta un 50% pueden ser categorizadas como graves (Muñoz-Grajales et al., 2013). Así mismo, en estudios realizados previamente se ha observado que

las infecciones son causas de hospitalizaciones hasta en un 30% (Enberg et al., 2009). En casos de nefritis lúpica se ha estimado una tasa de infecciones, en aproximadamente el 50% (Liu, Tan, Li, Lim & Choo, 2018).

La mortalidad debida a infecciones se ha estimado alrededor del 30% de los casos e inclusive reportándose hasta en la mitad de la población con LES (Jung & Suh, 2017) (Chehab et al., 2018).

2.9.2 Factores de riesgo predisponentes de infecciones en LES

Se han descrito varios factores que predisponen a presentar infecciones, sean estos propios de la genética del paciente o intrínsecos, propios de la enfermedad y agentes externos.

En los intrínsecos podemos mencionar a las alteraciones inmunológicas como las "deficiencias heredadas de proteínas del complemento" principalmente de C1q, C2, C4 se ha visto que predisponen a infecciones por Estreptococo Pneumoniae, C5 y C8 para Neisseria Meningitidis, la deficiencia de "lecitina fijadora de manosa" (MBL) y alteraciones en el receptor FcyRIIa (Muñoz-Grajales et al., 2013).

Por otro lado, la propia enfermedad al alterar la inmunidad innata y adaptativa va a interferir en la quimiotaxis y respuesta fagocítica ante microorganismos, además de la presencia de anticuerpos contra macrófagos y neutrófilos, déficit de receptores de complemento en los linfocitos B, reducción en la producción de TNFα e Il-2; el 5% puede desarrollar asplenia funcional y reducción de la opsonización, lo que disminuiría la capacidad de eliminación de agentes patógenos por el sistema retículo endotelial (Muñoz-Grajales et al., 2013)(Enberg et al., 2009).

Se ha reportado mayor riesgo de aparición de nuevas infecciones al haber presentado episodios previos, esto en más del 50% de los casos (Enberg et al,, 2009). Además, le confiere susceptibilidad el grado de actividad lúpica; en estudios previos realizados se ha considerado mayor riesgo de infecciones con un puntaje de 14 o más en la escala de SLEDAI, por lo tanto, mayores tasas de hospitalizaciones con un riesgo elevado de mortalidad (Úcar & Rivera, 2008)(Ramírez, Velásquez, Granda, Builes & Jaimes, 2007).

Al verse alterada la inmunidad, en el caso de la nefropatía, así como la hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico, también sería predisponente para el desarrollo de infecciones y en situación especial en casos de terapias dialíticas, la presencia de accesos vasculares o peritoneales se convierte en un riesgo adicional. (Enberg et al., 2009)

Los fármacos inmunosupresores empleados en el tratamiento del LES juegan un rol importante como factores de riesgo para desarrollar infecciones. Así pues, en la revisión realizada por Skare, Dagostini, Zanardi & Nisihara (2016) toma a los glucocorticoides y la ciclofosfamida como los fármacos que predisponen a infecciones con mayor frecuencia.

2.9.3 Susceptibilidad de infecciones por el tratamiento

Probablemente los efectos de los corticoides, causando la inhibición de la función fagocitaria de macrófagos, neutrófilos y actividad linfocitaria, asociada la disminución de citocinas, incremente el riesgo de infecciones (Muñoz-Grajales et al., 2013). Se conoce que el tratamiento con corticoides puede predisponer en mayor frecuencia a presentar infecciones virales como el herpes zoster, siendo esta considerada una de las relevantes, además de infecciones por Cándida spp, Criptococos, Salmonella y Toxoplasma (Úcar & García, 2008).

También se ha considerado un mayor riesgo de infección por tuberculosis y nocardia, cuando los corticoides son parte del tratamiento inmunosupresor (Saldaña-Anguiano et al., 2015).

La ciclofosfamida se ha asociado con infecciones por Herpes Zoster y Pneumocystis Jirovecci, incrementándose este riesgo cuando está asociado con corticoides y en presencia de leucocitos menor de 3.000 células/mm3 (Muñoz-Grajales et al., 2013). También se ha visto un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario cuando se administra junto con corticoides (Skare et al., 2016).

En varios estudios realizados, concluyen que la azatioprina por si sola confiere escaso riesgo de desarrollar infecciones, el cual se incrementa especialmente para varicela zoster, bacteriemias y neumonías intersticiales cuando se combina con corticoides. Así mismo, se ha relacionado al micofenolato con la presentación de infecciones como nocardia, P. Jirovecci y posibles reactivaciones de Mycobacterium tuberculosis, virus de papiloma humano y herpes zoster (Saldaña-Anguiano et al., 2015).

Al ser el TNFα un estimulador de la fagocitosis de los macrófagos y estimulador a la respuesta inmune a infecciones, al emplear antiTNF-α, se podría manifestar una susceptibilidad a infecciones, la mayoría ocurrida con infliximab. Se han reportado reactivaciones de Mycobacterium tuberculosis, meningitis por listeria, y otras bacterias en menor proporción como Salmonella, Nocardia, Bartonella, Brucella, neumonía por Legionella, artritis séptica por S. aureus, micosis invasiva por Criptococos, infecciones virales por Herpes zoster e influenza (Jordán & Valledor, 2014).

Se han asociado casos de infecciones graves a nivel de tejidos blandos con Tocilizumab. En el caso del Rituximab, no ha existido mayor prevalencia en infecciones virales, pero sí puede provocar reactivación del virus de hepatitis B; no hay reportes de aumento en la presentación de infecciones bacterianas y no ha producido reactivaciones de tuberculosis (Jordán & Valledor, 2014).

2.9.4 Microorganismos más frecuentes en infecciones en LES

En orden de frecuencia, según revisiones realizadas previamente, las infecciones en pacientes con LES pueden ser producidas por bacterias, virus, hongos y en menor proporción parásitos (Muñoz-Grajales et al., 2013).

2.9.4.1 Bacterias y LES

Las bacterias son los agentes patógenos que con mayor frecuencia causan infecciones en pacientes con LES, principalmente a nivel urinario y respiratorio. Aunque también pueden causar bacteriemias, que son responsables de un incremento en el riesgo de mortalidad. El Estreptococo Pneumoniae es la bacteria que con mayor frecuencia se presenta en infecciones del tracto respiratorio, así como el estafilococo aureus en infecciones cutáneas (Danza & Ruiz-Irastorza, 2013).

A nivel del tracto urinario, la Escherichia coli es la bacteria de mayor frecuencia en presentación; sin embargo, en varios estudios realizados, la Klebsiella spp. y Pseudomonas spp. también están presentes, principalmente en infecciones severas. En bacteriemias se han reportado infección por Salmonella, Escherichia coli y Estafilococo aureus (Danza & Ruiz-Irastorza, 2013).

La Listeria monocytogenes, aunque en menor proporción, pero puede estar presente en infecciones en pacientes con LES, causando de manera especial meningitis e inclusive bacteriemias. Así como, el Mycobacterium tuberculosis puede estar presente hasta en el 30% de los casos, principalmente causando infección pulmonar y en hasta el 30% de casos con manifestaciones extrapulmonares sean a nivel articular, renal y tejidos blandos (Enberg et al., 2009).

En el caso de tuberculosis pulmonar, se manifiesta clínicamente con sintomatología respiratoria similar a la población en general, con infiltrados multilobares o miliar en la radiografía pulmonar, también se ha observado linfopenia marcada (Lao et al., 2018).

2.9.4.2 Virus y LES

El CMV es un herpes virus, en individuos inmunocompetentes puede presentarse con sintomatología leve, principalmente como un cuadro febril, sin embargo, en pacientes con alteración de la inmunidad se puede presentar como infección diseminada con encefalitis, neumonitis y colitis; con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La linfopenia, leucopenia, hipogammaglobulinemia y el uso de inmunosupresores son considerados factores de riesgo para su presentación (Berman & Belmont, 2016).

Debido a la inmunosupresión presente en el LES, al coexistir una infección latente crónica por el virus de la Hepatitis B puede presentarse una reactivación de la enfermedad con replicación viral activa, siendo esta condición de fatales desenlaces con altas tasas de mortalidad. La terapia inmunosupresora, especialmente los anti-TNFα son factores de riesgo para su presentación (Lin et al., 2017).

El virus de Epstein Barr puede estar presente en más del 95% de la población en general, con sintomatología leve poco específica, principalmente como un cuadro febril con odinofagia; sin embargo, en pacientes con LES puede contribuir a una mayor alteración de la inmunidad, provocando mayor formación de antígenos. La linfopenia es característica en coinfección por este virus. Se cree también que puede estar enrolado en la patogénesis del LES (Jung & Suh, 2017).

El virus de herpes Zoster es uno de los más frecuentes, presentándose hasta en el 40% de los casos y de éstos el 11 % será en formas diseminadas. La terapia con corticoides

y ciclofosfamida son considerados factores de riesgo para su presentación (Skare et al., 2016).

Por el déficit de anticuerpos anti-B19 en el LES, la infección por parvovirus B19 es más frecuente que en la población general. A su vez, en casos de coinfección con VIH se ha descrito un posible factor protector de los anticuerpos anti VIH, sin embargo, se mantiene en estudio la remisión de LES ante esta coinfección (Enberg et al., 2009).

2.9.4.3 Hongos y LES

La colonización por Cándida albicans en pacientes con LES, debido probablemente al estado inmunológico propio de la enfermedad, factores mecánicos en casos de dismotilidad esofágica, disminución de la salivación considerando que hasta en un 14,5% puede coexistir con el síndrome de Sjögren y consumo de tabaco, conllevarían a una infección micótica, principalmente a nivel oral y esofágica, que posteriormente podría complicarse con una infección diseminada (Fangtham, Magder & Petri, 2014).

Las micosis invasivas se han reportado hasta en el 4.8% de los casos de procesos infección en pacientes con LES, siendo el Criptococos spp. el agente causal más importante, así como el Aspergillus, Cándida e Histoplasma, observado en pacientes sometidos a hemodiálisis, niveles altos de anticuerpos anti DNA, linfopenia y uso de corticoides (Santamaría, Sánchez, Fajardo & Figueroa, 2018). Con una tasa de mortalidad hasta del 70% (Wang, Barber, Johnson, & Barnabe, 2014).

Se ha observado también infección por Pneumocystis Jirovecci en pacientes con LES, con descenso de los niveles de CD4 e inclusive se ha asociado al uso de corticoides, principalmente con dosis mayores a 16 mg/día de prednisona durante 8 semanas o más (Taverner, Calvet, Maymó, & Carbonell, 2009). En otras revisiones, como la realizada por Wolfe & Peacock (2017), consideran a la linfopenia como un factor de riesgo,

destacando contajes menores de 800 linfocitos/mm3 al diagnóstico y menor de 600 linfocitos/mm3 a los 3 meses de tratamiento.

2.9.4.4 Parásitos y LES

En pacientes con alteración de la inmunidad como son los pacientes con LES, la infección por Toxoplasma gondii suele ser más frecuente que en pacientes inmunocompetentes (Enberg et al., 2009). A pesar de reportarse mayor riesgo de infecciones por Strongyloides stercoralis posterior a la administración de anti TNF- α, en paciente con LES no se ha observado incremento significativo en relación al resto de la población (Jordán & Valledor, 2014).

2.9.5 Sitios de infección más frecuente en LES

En el LES, al existir un estado de inmunosupresión y proinflamatorio, cualquier sistema del organismo puede presentar infecciones; se han realizado varios estudios, en los que hay divergencias en los resultados. Tal es el caso, en el estudio de Ramírez et al. (2007), el sitio de mayor prevalencia de infecciones es el aparato genitourinario con 37.7%, seguido de bacteriemias en 26.1% y a nivel pulmonar en el 11.6%; y en menor proporción la estomatitis, endocarditis y meningitis.

Por otro lado, como lo describe en su revisión Melgarejo et al. (2016) hay otros estudios realizados, en donde se han encontrado con mayor frecuencia de infecciones en el sistema respiratorio en más de la mitad de los casos, seguido de las infecciones en piel, óseo y aparato genitourinario. En comparación con otras series, en donde se registraron infecciones de piel y mucosas en el 33%, seguido de las infecciones a nivel urinario y aparato respiratorio superior.

Sin embargo, en el escenario de las infecciones adquiridas en la comunidad puede modificarse esa prevalencia, tal es el caso, en el estudio realizado por Zhan et al. (2017) demostró que las infecciones a nivel del tracto respiratorio superior como pulmonar son las más frecuentes, presentándose en el 58.8% de casos, seguida de las bacteriemias en el 11.2%, infecciones a nivel de tejidos blandos, genitourinario, gastrointestinal y bucal.

Se estima que las infecciones a nivel del SNC pueden presentarse hasta en el 2% de los casos, el Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes y Criptococo neoformans son los gérmenes que con mayor frecuencia pueden causar infección a este nivel. Manifestándose principalmente con cefalea, estados confusionales, anorexia, vómitos y dependiendo del estado inmunológico podría presentar signos de irritación meníngea. La infección por sífilis o "neurosífilis" también es frecuente en pacientes con LES (Ribeiro & Signorelli, 2017).

2.9.6 Diferenciación entre infecciones y actividad lúpica

Los brotes lúpicos son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, así como las infecciones, tomando en cuenta que comparten similitud en manifestaciones clínicas, se ha convertido en un reto identificar a cada una de ellas.

Puesto que en caso de infecciones, es de vital importancia iniciar tratamiento antibiótico lo antes posible, para evitar desenlaces desfavorables; sin embargo, en caso de antibioticoterapia innecesaria se convierte en un potencial riesgo de resistencia microbiana, por otro lado, en caso de actividad lúpica es necesario administrar tratamiento inmunosupresor, inclusive a dosis altas, lo que conllevaría a una mayor alteración de la inmunidad y aumentaría el riesgo de infección (Ayala, Torres & Montiel, 2017).

En estudios realizados, se ha reportado a la fiebre como una de las causas más frecuentes de atención al paciente con LES, estimándose casi en el 20%. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para normar un rango establecido para considerarse de origen

infeccioso. La literatura estima un rango de 38.9-41°C, sin embargo sigue manteniéndose en estudio (Parodi, 2007)(Muñoz-Grajales et al., 2013).

Al ser la fiebre una manifestación tanto de procesos infecciosos como de actividad lúpica, se considera un gran distractor y motivo de confusión para el diagnóstico. Sobre este tema, se realizó un estudio en Paraguay, donde se obtuvo que el 43% de atenciones por fiebre en pacientes con LES fue por causa infecciosa, el 35% por actividad lúpica y 22% por ambas coexistentes (Ayala, Torres & Montiel, 2017).

En la revisión realizada por Parodi (2007), considera ciertos clínicos relevantes presentes en procesos infecciosos, como por ejemplo: presencia de escalofríos, leucocitosis, neutrofilia y niveles normales de anti-DNA, por el contrario leucopenia, linfopenia y manifestaciones clínicas cutáneas, renales, musculoesqueléticas y serositis, podrían orientar a actividad lúpica.

Así mismo, se ha considerado que con la administración de corticoides es rara la presentación de fiebre y si existiera por causa inflamatoria secundaria a LES, desaparecería a las 24 horas de iniciada la corticoideterapia. Por otro lado, se considera a la PCR mayor a 6 indicativo de proceso infeccioso, aunque pueden existir falsos positivos en casos de serositis y eventos trombóticos (Parodi, 2007).

Sin embargo, sigue siendo controversial el uso de marcadores inflamatorios, ya que puede existir elevación de VSG y PCR en casos de reactivación lúpica, así mismo el contaje de leucocitos en procesos infecciosos puede mantenerse disminuido o en rangos normales debido al efecto de los corticoides. Se realizó un estudio, en el que no se evidenció diferencia significativa entre los valores de PCR y VSG en infectados y con reactivación lúpica, manteniéndose elevada en ambos grupos (Consiglio, 2014).

Caso contrario sucedió con la PCT, que en todos los casos de infecciones se mantuvo elevada y en rangos normales en activación lúpica (Consiglio, 2014). Así

también, en otros estudios realizados se ha evidenciado niveles altos de PCT en pacientes con sepsis, que se normalizó después de la administración del tratamiento antibiótico. A su vez, la disminución del complemento se ha relacionado con activación lúpica, sin embargo, en casos de sepsis, infecciones asociadas en enfermos renales, anemia hemolítica y hepatopatías también puede estar presente (Muñoz-Grajales et al., 2013).

Por lo tanto, ante la sospecha de proceso infeccioso se debe realizar una adecuada historia clínica de la sintomatología y realizar un examen físico exhaustivo en busca de proceso infeccioso y siempre tomar muestras para estudios microbiológicos (Úcar et al.,2008).

2.9.7 Vacunación y profilaxis infecciosa en LES

La inmunización o vacunación en pacientes inmunodeprimidos se considera de extrema importancia para disminuir el riesgo de infecciones, no se han reportado casos de reactivación de la enfermedad posterior a vacunación; sin embargo, está contraindicado de manera relativa utilizar vacunas con agentes activos. (Jordán & Valledor, 2014).

Se sugiere vacunación contra neumococo e influenza, considerándose que el organismo va a tener una buena respuesta inmunológica a estas vacunas. (Úcar & García, 2008). Así pues, en el estudio realizado por Pisoni et al., (2003) se demostró un aumento de los títulos de IgG para neumococo en pacientes lúpicos que recibieron la vacuna, alcanzando niveles óptimos para protección y no presentaron alteraciones de laboratorio ni clínicas relevantes.

También se debe administrar vacuna para tétanos, difteria y virus de papiloma humano (Ribeiro & Signorelli, 2017), así como para hepatitis B y C en seronegativos (Jordán & Valledor, 2014). Sin embargo, a pesar de conocer el estado de inmunocompromiso y el alto riesgo de infecciones en pacientes con LES, no se ha logrado

llegar a una cobertura total de inmunizaciones en estos pacientes, así lo describe Chehab et al. (2018) en su estudio, en donde reportó una cobertura en poco más de la mitad de pacientes con vacunas para neumococo, tétanos e influenza.

En caso de tratamientos inmunosupresores y procedimientos odontológicos se recomienda el uso de profilaxis antibiótica, con mayor énfasis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos por el mayor riesgo de desarrollar vegetaciones valvulares cardiacas (Úcar & García, 2008).

Por el estado de inmunosupresión, varios estudios recomiendan administrar medidas profilácticas para Pneumocystis Jirovecci, de manera especial en pacientes bajo tratamiento con corticoides y ciclofosfamida. El trimetropim sulfa es la droga de elección; sin embargo, al existir un 30% de alergia a la sulfas en pacientes con LES, se consideraría en estos casos la administración de otros fármacos (Enberg et al. , 2009). Además se debe tomar en cuenta sus efectos adversos como rash, reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad, y riesgo de citopenias si se administra asociado a Metotrexate (Wolfe & Peacock, 2017).

En la revisión realizada por Wolfe & Peacock (2017) describen un mayor riesgo de infección por Pneumocystis Jirovecci en pacientes con enfermedades reumatológicas, pues la misma condición de la enfermedad produce una disminución de linfocitos con niveles inferiores a 800, lo que predispondría a mayor riesgo de infección. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes con LES no demuestran una frecuencia elevada de infecciones por Jirovecci, por lo que el planteamiento de uso de profilaxis sigue siendo controversial y motivo de estudio.

2.10 TRATAMIENTO DE LES

El tratamiento para LES está basado en medidas no farmacológicas asociado a una adecuada terapéutica farmacológica, brindando una información concisa al paciente y con

la decisión conjunta del mejor tratamiento a establecerse, con la finalidad de otorgar una adecuada calidad de vida a largo plazo, reducir al máximo los brotes y posibles complicaciones relacionadas con la enfermedad, así como disminuir la toxicidad debida a los fármacos empleados. Detallaremos a continuación los grupos farmacológicos empleados y las medidas terapéuticas asociadas. En la tabla 7 se detalla la dosificación de los principales fármacos empleados en LES.

2.10.1 Antinflamatorios no esteroideos

Empleados principalmente para el manejo sintomático de las manifestaciones clínicas, sean estas articulares y constitucionales. Recomendado para su uso en cortos períodos de tiempo en casos leves. Las molestias gastrointestinales son los principales efectos adversos que pueden presentarse (Gómez, Paladio, Sunyer & Catalán, 2012).

2.10.2 Corticoides

Fármacos de amplio uso, su mecanismo de acción en enfermedades inmunológicas se basa en la interacción del factor nuclear Kβ y la proteína activadora-1, que son factores de transcripción con los receptores activados de glucocorticoides, bloqueando así la respuesta de linfocitos y macrófagos, la secreción de citoquinas y del TNFα, con esto inhibiendo la respuesta celular de linfocitos (Enberg et al., 2009).

Considerados la base del tratamiento para LES, con efecto inmunosupresor y antinflamatorio, sin embargo, por sus efectos colaterales requiere de una adecuada dosificación, tomando en cuenta la gravedad del caso. En situaciones leves se utiliza dosis bajas y en casos graves a dosis altas, inclusive pulsos parenterales (Gómez et al., 2012). Dentro de los efectos adversos que pueden producir, se encuentran el síndrome de Cushing iatrogénico, osteoporosis, necrosis avascular ósea, miopatía, alteraciones de la glucosa, glaucoma, cataratas, aumento de peso, entre otros (Cervera & Font, 2005).

Debido a su efecto sobre las células sanguíneas, sobre todo en la línea blanca, como es el caso de los neutrófilos, sobre los cuales produce inhibición de quimiotaxis y reducción de la fagocitosis encargada de la destrucción bacteriana, así como en los linfocitos produce una redistribución en la circulación y en órganos sensibles como el bazo y medula ósea, lo que conlleva a una linfopenia, esto explicaría la predisposición a infecciones que puede presentarse durante su administración (Cervera & Font, 2005).

2.10.3 Agentes citotóxicos

Dentro de este grupo se encuentran drogas que se utilizan en combinación con terapia con corticoides e inmunomoduladores.

2.10.3.1 Ciclofosfamida

Es un fármaco alquilante, utilizado en patologías neoplásicas, en enfermedades renales como el síndrome nefrótico refractario a corticoides y también empleado en enfermedades reumatológicas. Se considera su empleo en LES en casos de afectación hematológica, nefritis lúpica, alteraciones psiquiátricas secundarias a lupus tipo vasculitis cerebral, hemorragia alveolar y en caso de actividad lúpica severa (Teles, Medeiros-Souza, Lima, Araújo, & Lima, 2016)(Gómez, Sunyer & Catalán, 2012). Se la administra en pulsos parenterales, mensuales o quincenales (Jiménez et al., 2011).

Dentro de sus efectos adversos se puede presentar nefrotoxicidad, falla ovárica prematura, amenorrea, aumento de riesgo de infecciones, alteraciones cardiovasculares desde bradicardia, miocarditis, pericarditis hasta falla cardiaca; se ha reportado hepatotoxicidad a dosis altas, caída de cabello y alteraciones electrolíticas como hiponatremia. Se ha considerado el uso de MESNA para evitar la cistitis hemorrágica que se produce por la acumulación de acroleína, que es un metabolito de la ciclofosfamida, presentándose en el 8 a 41% de casos (Leis-Dosil & Prats-Caelles, 2018)(Teles et al., 2016).

2.10.3.2 Micofenolato mofetil

Es uno de los fármacos con mayor uso en el LES, principalmente cuando existe asociación con nefropatía lúpica. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa tipo 2, con lo que impide la síntesis de purinas por los linfocitos T y B (Leis-Dosil & Prats-Caelles, 2018).

Puede encontrarse como mofetil micofenolato, que por medio de la digestión se transforma a micofenolato, por lo que se considera una prodroga y como micofenolato sódico con cubierta entérica. Los efectos adversos más frecuentes que puede presentar se encuentran principalmente los gastrointestinales, inclusive elevación de transaminasas sin clínica de hepatotoxicidad, leucopenia y también se ha descrito un mayor riesgo de infecciones (Leis-Dosil & Prats-Caelles, 2018).

Es considerado uno de los fármacos de elección para remisión de nefropatía junto con la ciclofosfamida, así pues, en el metaanálisis realizado por Páez Ardila, Suárez, Rodríguez, & Quintana (2014), evaluaron el perfil farmacológico y la respuesta clínica entre micofenolato y ciclofosfamida, obteniendo que no hay diferencia significativa entre las dos para remisión de la enfermedad, pero si menor tasa de infecciones, leucopenia y molestias gastrointestinales con micofenolato.

2.10.3.3 Azatioprina

Es un fármaco que tiene actividad biológica a nivel del ADN celular, inhibiendo su síntesis y por lo tanto la proliferación de linfocitos, se emplea en casos de alteración hematológica asociado al LES. Uno de los efectos adversos con mayores reportes, es la supresión de médula ósea, también puede presentarse molestias gastrointestinales, hepatotoxicidad e inclusive pancreatitis. Además, se ha descrito efecto carcinogénico, especialmente cáncer cutáneo, cáncer de células renales y linfoma. (Leis-Dosil & Prats-Caelles, 2018).

Su perfil farmacológico le brinda el beneficio de poder ser utilizado durante el embarazo, estudios realizados previamente también la consideran un fármaco para manejo de nefritis lúpica, sin embargo, se ha observado que no disminuye el riesgo de enfermedad renal crónica terminal y requerimiento de diálisis. Así mismo su eficacia para retrasar el daño según resultados de biopsias, es menor en comparación con ciclofosfamida (Silva, Sánchez & Ginzler, 2008).

En LES, se ha tenido buena respuesta clínica en casos con afectación hematológica con anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia (Gómez, Paladio, Sunyer & Catalán, 2012).

2.10.3.4 Metotrexato

Es un fármaco antimetabolito análogo del ácido fólico, que actúa inhibiendo la enzima dihidro-fólico reductasa. Se administra por vía oral o parenteral en dosis semanales, se usa comúnmente para enfermedades dermatológicas. Por su mecanismo de acción se debe administrar con ácido fólico para prevenir las alteraciones hematológicas, sin embargo, esto no reduce el riesgo de fibrosis pulmonar (Leis-Dosil & Prats-Caelles, 2018).

En el LES, se ha visto eficacia clínica en manifestaciones dermatológicas, sean de carácter agudo o subagudo y en artropatías secundarias a lupus. Por la alteración renal que puede coexistir en estos pacientes, causaría un mayor riesgo de efectos adversos secundarios a metotrexato (Sánchez & Carvallo, 2004).

2.10.4 Inmunomoduladores no citotóxicos

2.10.4.1 Antipalúdicos

Los principales fármacos estudiados para enfermedades reumatológicas y del tejido conectivo son los derivados de la 4-amino quinolina, como son la cloroquina y la hidroxicloroquina; y la quinacrina, que es un derivado de la 9-aminocridina. Su mecanismo de acción se basa en la interrupción de formación de antígenos, principalmente por aumento del pH lisosomal y con esto alteran la degradación de antígenos, así como, limitan la unión de estos antígenos al complejo mayor de histocompatibilidad (Sabio & Jiménez-Alonso, 2003).

Además inhiben la formación de citoquinas como la IL-1, IL2, IL-6, TNF-α, INFγ y C3 del complemento, así como limita la actividad fagocítica de macrófagos, disminuye la formación de complejos inmunes, reduce la formación de ácido araquidónico con la inhibición de fosfolipasa A2 y C, igualmente se ha visto que por medio de la activación del gen "c jun" confiere un efecto protector al daño por luz ultravioleta (Senabre et al., 2010).

Son fármacos que se distribuyen ampliamente en los órganos como bazo, hígado, musculo, riñones, pituitaria, suprarrenales y tejidos con melanina; su concentración plasmática va a depender del grado de la enfermedad. La vida media de la hidroxicloroquina puede llegar hasta los 5 días, y su efecto antinflamatorio puede manifestarse a las 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento (Danza, Graña, Goñi, Vargas, & Ruiz-irastorza, 2016).

La cloroquina y la hidroxicloroquina se han utilizado ampliamente en LES, y se consideran como uno de los fármacos base por su eficacia clínica, sobre las manifestaciones musculoesqueléticas mejoran considerablemente las molestias, así como, disminuirían el deterioro cognitivo, disminuyen también los síntomas constitucionales como la astenia y la pérdida de peso, podrían tener un efecto sobre serositis leves y al inhibir la adhesión y agregación plaquetaria tendrían efecto antitrombótico (Sabio & Jiménez-Alonso, 2003).

Se considera que el inicio del tratamiento con antimaláricos debe realizarse lo antes posible y mantenerse inclusive en periodos de brote de la enfermedad. Por otro lado, se ha observado un efecto protector en la sobrevida en pacientes con LES, así en el estudio LUMINA se reportó una reducción de mortalidad del 30% en los pacientes tratados con hidroxicloroquina (Danza et al., 2016).

2.10.5 Terapia biológica

Con los avances en el conocimiento de la enfermedad y el inicio del tratamiento, en el transcurso de los años se ha mejorado el nivel de supervivencia de los pacientes con LES, así pues, los tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores han tenido una favorable respuesta en la evolución de la enfermedad, sin embargo no en todos los casos se obtienen resultados óptimos y los efectos adversos de los fármacos empleados pueden llegar a ser desfavorables, por tal motivo, la terapia biológica ha tomado un papel importante en el tratamiento para LES (Calvo-Alén et al., 2013).

Cada uno de los fármacos de terapia biológica va a tener un objetivo en la inmunidad de los individuos, por ello se los puede clasificar en grupos, dependiendo del mecanismo de acción (Cairoli, Espinosa & Cervera, 2010). El único aprobado para el manejo de LES es el Belimumab; sin embargo, existen otros que han tenido respuesta favorable (Calvo-Alén et al., 2013).

2.10.5.1 Terapia biológica con objetivo en los linfocitos B

Al actuar sobre los linfocitos B, van a causar disminución en su expresión o modulación en su respuesta inmune, actuando a nivel molecular y formando anticuerpos, como es el caso de los anti-CD20 y anti-CD22, actúan como “inhibidores de los estimuladores” e inductores de tolerancia en los linfocitos B (Cairoli et al., 2010). A continuación, detallaremos algunos de los más empleados.

- **Rituximab:** descrito como un "anticuerpo monoclonal" que se une a la molécula CD20 del linfocito B, es utilizado con mayor frecuencia en linfoma no-Hodking, leucemia linfocítica crónica, vasculitis ANCA positivo y artritis reumatoidea. En LES varios estudios revelan no tener diferencia con otros tratamientos, sin embargo se ha visto buena respuesta en casos de nefritis lúpica, se debe considerar en enfermedad refractaria y con altos requerimientos de corticoides (Sciascia, Radin, Roccatello, Sanna, & Bertolaccini, 2018).

- **Belimumab:** es un "anticuerpo monoclonal" que actúa sobre el estimulador de linfocitos B, inhibiéndolo. Ha demostrado eficacia en la reducción de los niveles de anticuerpos anti-DNA y disminución de la actividad lúpica. No ha sido estudiado en casos de nefritis lúpica o neurolupus grave. Se debe tomar en cuenta antes del tratamiento la existencia de tuberculosis, citopenias, neoplasias, coinfección por el virus de hepatitis B y C, así como, se debe evitar durante el embarazo y en mayores de 65 años (Calvo-alén et al., 2013).

- **Epratuzumab:** es un "anticuerpo monoclonal" dirigido a la molécula CD22 del linfocito B, actúa inhibiéndolo, pero no causa su muerte. En estudios realizados se evidenció reducción de la actividad de la enfermedad; sin embargo, no se mostró disminución de anticuerpos anti DNA (Cairoli et al., 2010).

- **Atacicept:** es un bloqueador del estimulador de linfocitos B, se ha visto eficacia en reducción de linfocitos B e inmunoglobulinas, sin embargo presenta un alto riesgo de infecciones, y la hipogammaglobulinemia es uno de los efectos adversos que ha presentado (Sciascia et al., 2018).

- Otros fármacos pertenecientes a este grupo se mantienen en estudio, tal es el caso del ocrelizumab, que es un anti-CD20 de segunda generación que está mostrando mejores efectos que Rituximab; y, el Obinituzumab que es un anti-CD20 tipo II, que está mostrando eficacia en la actividad de la enfermedad en casos de nefropatía (Sciascia et al., 2018**).**

2.10.5.2 Terapia biológica anticitocinas

- Bloqueadores de TNF-α: el etanercept e infliximab pertenecen a este grupo, sin embargo, a pesar de demostrar eficacia en reducción de índice de actividad de la enfermedad, también incrementaron los niveles de anticuerpos (Cairoli et al., 2010).

- Inhibidores de interleucinas: Tocilizumab es un inhibidor del a IL-6 que en estudios realizados no ha mostrado eficacia en disminución de proteinuria en nefritis, pero sí disminución de anticuerpos anti-DNA, puede causar elevación de transaminasas y dislipidemia. El Sirukumab es otro inhibidor de la IL-6, sin embargo hasta el momento no ha logrado demostrar eficacia en relación a otros tratamientos (Sciascia et al., 2018).

  El Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-12 y anti IL-13, en un estudio culminado en el 2016 se demostró su eficacia en supervivencia y mejoría en disminución de anticuerpos anti -DNA, las infecciones fueron el principal efecto adverso encontrado en estos pacientes (Vollenhoven et al., 2018).

- Inhibidores del INF-α: en este grupo se encuentran en estudio el Sifalimumab, Rontalizumab y el Anifrolumb (Sciascia et al., 2018).

Tabla 7. Dosificación de fármacos en LES

Fármaco	**Dosificación**
Prednisona	0,1-1 mg/Kg/día vía oral
Metilprednisolona	1 gramo intravenoso/día por 3 días
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día vía oral
Cloroquina	250 mg/día vía oral
Metotrexate	7,5-25 mg/semana vía oral
Ciclofosfamida	Vía oral: 1,5-3 mg /Kg/día
	Intravenoso: 0,5-1 gr/m2/mes por 6 meses
Micofenolato mofetilo	2-3 gramos/día
Azatioprina	2-3 mg/Kg/día

Rituximab	1 gramo semanal por 2 semanas cada 6 a 12 meses
Belimumab	10 mg/Kg/ día vía intravenoso. Dia 0-14-28 y luego a intervalos cada 4 semanas

Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2013)(Calvo-Alén et al., 2013)
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

2.10.6 Otras consideraciones en el tratamiento de LES

A más del tratamiento farmacológico específico para la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, se ha establecido también el manejo de las posibles complicaciones y terapia adyuvante para la sintomatología (Danza et al., 2016).

Por ejemplo, en casos de nefritis lúpica, de manera especial en casos de proteinuria e hipertensión arterial asociada, se recomienda administrar tratamiento antiproteinúrico con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina II (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina (ARA), ya que se considera de alto beneficio en estos pacientes el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, tanto para control de tensión arterial como para protección renal (Ruiz-Irastorza et al., 2012).

Así mismo, para las manifestaciones dermatológicas debe utilizarse protección solar; por las alteraciones metabólicas y nutricionales que puede presentar, se recomienda una dieta saludable y ejercicio físico; así como no consumir tabaco y limitar situaciones de estrés físico y emocional (Gómez, Paladio, Sunyer & Catalán, 2012).

En caso de administración de corticoides, por sus efectos colaterales en el metabolismo óseo, se recomienda la administración de tratamiento preventivo para osteoporosis con suplemento de calcio y vitamina D, así como bifosfonatos en pacientes mayores de 50 años o en caso de fracturas (Ruiz-Irastorza et al., 2012).

2.11 MORTALIDAD, SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO

En la última década se ha ido incrementando la expectativa de vida en los pacientes con LES, ya sea por diagnóstico precoz, el inicio de tratamiento temprano y el manejo de comorbilidades. Así pues, en 1980 la supervivencia a 5 años se consideraba en el 67 a 84%, en la actualidad se estima en más del 95% (Yurkovich et al., 2014). De igual manera la supervivencia a los 10 años de presentación de la enfermedad está estimada en 93% y a los 15 años en 76% (Fors Nieves & Izmirly, 2016).

Como ya hemos descrito el mayor grado de complicaciones se encuentran a nivel cardiovascular, renal e infeccioso. Siendo las principales causas de mortalidad, se estima que puede ser hasta 5 veces más en relación a la población en general (Yurkovich et al., 2014). Así pues, en un estudio realizado en población francesa se reportó a las causas cardiovasculares como las principales responsables de mortalidad en LES, en un 49.5%, etiología infecciosa en 24.5 % y renal en 23.2 % (Guillemette et al., 2014).

El LES en sexo masculino es considerado de presentación más agresiva, sin embargo, los estudios no son concluyentes en la relación del sexo con mayor tasa de mortalidad. El factor socioeconómico juega un rol importante, siendo predictor desfavorable en la evolución de la enfermedad, la raza no ha sido concluyente en su relación con la mortalidad, las comorbilidades como hipertensión arterial, cardiopatías y alteraciones de glucosa tienen influencia en el desenlace de estos pacientes (Rúa-Figueroa &.Erausquin, 2008).

De igual manera, en casos de trombocitopenia se han reportado mayores tasas de mortalidad. En nefropatía lúpica tienen una supervivencia a los 5 años del 80% y a los 15 años del 70%. La actividad lúpica medida con la escala SLEDAI, también es considerada como predictor de mortalidad, sin embargo, para varios autores esto va a depender del número de episodios de brotes (Rúa-Figueroa & Erausquin, 2008).

La falla multiorgánica es una de las principales causas de mortalidad de paciente con LES que son ingresados a UCI (Ranzani et al., 2011). En todo caso, en la actualidad se ha evidenciado una disminución de la tasa de mortalidad en pacientes con LES, al tener mejor conocimiento de la enfermedad y su evolución, así como el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno (Rúa-Figueroa & Erausquin, 2008).

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 Justificación

El LES es una de las entidades nosológicas ampliamente estudiada, sin embargo, sigue siendo un reto para el profesional de la salud, tanto su diagnóstico certero como el tratamiento oportuno para prevenir posibles complicaciones. Al ser una patología relacionada con el sistema inmune, tanto por sus bases fisiopatológicas, condiciones del paciente y la demostrada influencia del tratamiento sobre la inmunidad, se han reportado tasas considerables de infecciones en estos pacientes, hasta en más de la mitad de los casos, siendo responsables de reactivación de la enfermedad, incrementando las tasas de hospitalización y prolongando su estancia hospitalaria; así mismo, consultas ambulatorias frecuentes, llevando a un aumento en el costo de la atención de salud, incapacidad del paciente, incremento del deterioro orgánico, exacerbando complicaciones y aumentado el riesgo de mortalidad.

De ahí el interés para el desarrollo del presente estudio, al no conocer si en nuestro entorno existe una variabilidad de patógenos causales de estas infecciones al ser pacientes inmunosuprimidos, así mismo, determinantes propios de los pacientes que pueden influir en su presentación.

3.1.2 Problema de la investigación

Al estar alterada la inmunidad en el Lupus Eritematoso Sistémico, además del tratamiento inmunosupresor que se emplea, se incrementa el riesgo de infecciones en estos pacientes, considerándose una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, es importante conocer el comportamiento de los procesos infecciosos en

estos pacientes, así como, los posibles factores que pueden contribuir a su presentación y la epidemiología microbiológica de nuestro entorno, para instaurar un tratamiento oportuno y adecuado.

3.1.3 Pregunta de la investigación

¿Cuál es la prevalencia de los procesos infecciosos y los factores de riesgo asociados en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico?

3.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.2.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de infecciones que se presentan en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito y establecer posibles factores asociados que puedan contribuir a la presentación de estos procesos.

3.2.2 Objetivos específicos

- Conocer la prevalencia de los procesos infecciosos que se puedan presentar en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tratados en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
- Establecer la epidemiología microbiológica asociada a pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico tratados en el Hospital Eugenio Espejo

- Identificar la posible asociación de factores que puedan contribuir para el desarrollo de procesos infecciosos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tratados en el Hospital Eugenio Espejo

3.3 METODOLOGÍA

3.3.1 Operacionalización de variables

Tabla 8. Operacionalización de variables

Variable	**Definición conceptual**	**Dimensión**	**Escala**	**Tipo de variable**	**Medida estadística**
Edad	Periodo de tiempo en años en el que un individuo ha vivido	Años cumplidos	18 a 90 años	Cuantitativa Continua	Media Mediana
Sexo	Condición orgánica de masculino o femenino en los seres humanos	Fenotipo	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Tiempo de diagnóstico	Período en años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio	Años transcurridos desde el diagnóstico	0 – 72 años	Cuantitativa Continua	Media Mediana
Procedencia	Lugar donde reside el individuo	Demografía	1. Costa 2. Sierra 3. Oriente 4. Región Insular 5. Extranjero	Cualitativa Politómica	Frecuencia Porcentaje
Etnia	Grupos étnicos en los que se identifica la	Antropología	1. Blanca	Cualitativa	Frecuencia

	especie humana de acuerdo con sus características fenotípicas y procedencia		2. Negra 3. Asiática 4. Mestiza 5. Indígena	Politómica	Porcentaje
Proceso infeccioso	Estado de enfermedad ocasionado por gérmenes patógenos	Criterios clínicos y laboratoriales de proceso infeccioso	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Comorbilidades	Condiciones patológicas sobreañadidas a una enfermedad	Metabólicas, endocrinológicas, cardiovasculares	1. Hipertensión arterial 2. Diabetes Mellitus tipo 2 3. Hipotiroidismo 4. Hipertiroidismo 5. Osteoporosis 6. Enfermedades pulmonares previas	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje
Tipo de infección	Origen microbiológico del proceso infeccioso	Confirmación de proceso infeccioso presente	1. Bacteriana 2. Viral 3. Micótica 4. Parasitaria 5. No Infección	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje
Diagnóstico de la infección	Sistema u órgano donde se produce el proceso infeccioso	- Revisión de historia clínica, diagnóstico por cuadro clínico presentado con exámenes de laboratorio de acuerdo con la localización y/o estudio microbiológico.	1. Urinario 2. Dérmico 3. Respiratorio alto 4. Pulmonar 5. Tejidos blandos 6. Osteo Articular 7. Genital 8. Sistémico 9.Gastroeintestinal	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje

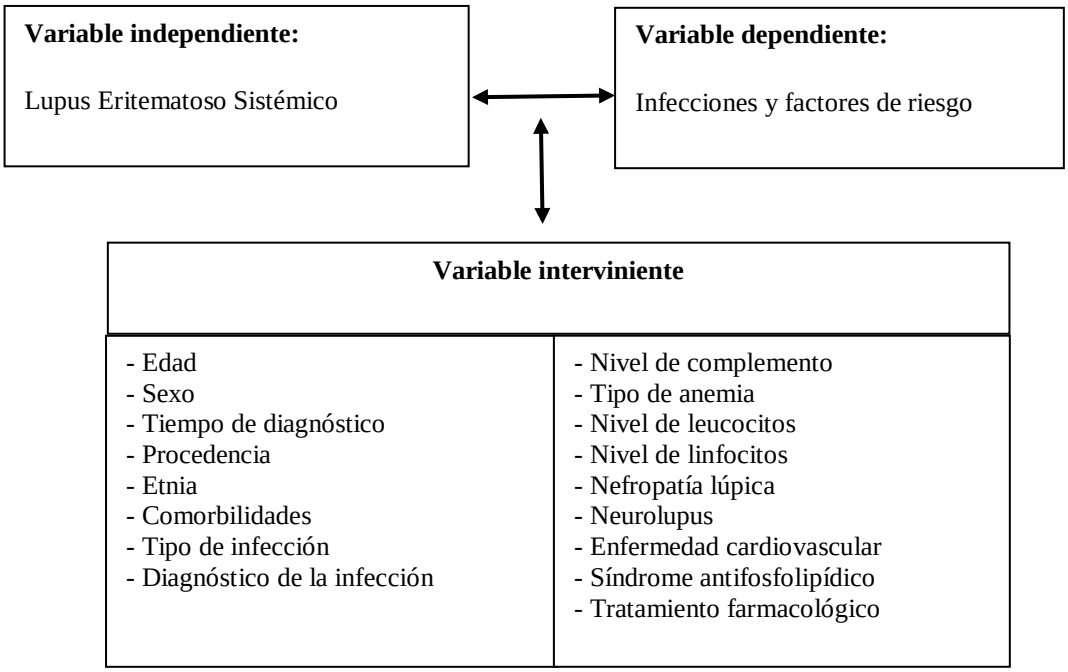
			10. Visceral 11 cardiaco 12. Ocular 13. Ótico 14. Sanguíneo 15. Oral 16. Ganglionar 17. Otros		
Nivel de leucocitos	Contaje de glóbulos blancos por mm3, en el momento del proceso infeccioso	- Bajo: menor de 4.000 glóbulos blancos/mm3 de sangre - Normal: de 4.000 a 10.000 glóbulos blancos/mm3 de sangre - Elevado: más de 10.000 glóbulos blancos/mm3 de sangre	1. Leucopenia 2. Normal 3. Leucocitosis	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje
Nivel de linfocitos	Número de linfocitos por mm3 de sangre, en el momento del proceso infeccioso	Bajo: menos de 1.000 linfocitos/mm3 de sangre Normal: de 1.000 a 4.000 linfocitos por mm3/sangre Elevado: más de 4.000 linfocitos/mm3 sangre	1. Linfopenia 2. Normal 3. Linfocitosis	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje
Tipo de anemia	Condición clínica con disminución de la hemoglobina, Según etiología.	Asociada a enfermedades crónicas. Por deprivación de hierro. Secundaria a proceso autoinmune. No presenta anemia	1.De enfermedades crónicas 2. Carencial-ferropénica 3. Hemolítica 4. No presenta anemia	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje
Nivel de complemento	Estado en el que se encuentran las proteínas del complemento principales	Hipocomplementemia. Normal	1. C3 bajo 2. C4 bajo 3. C3 y C4 bajo	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje

	medidas en pacientes con lupus		4. Normal 5. No determinado		
Nefropatía lúpica	Afectación renal secundaria a lupus eritematoso sistémico	Diagnóstico previo de alteración renal secundario a lupus eritematoso sistémico	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Neurolupus	Afectación neurológica establecida secundaria a lupus eritematoso sistémico	Alteraciones neurológicas y psiquiátricas atribuidas a lupus	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Enfermedad cardiovascular	Algún tipo de alteración cardiovascular establecida secundaria a lupus eritematoso sistémico	Alteración cardiovascular diagnosticada	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Síndrome antifosfolipídico	Estado autoinmune dado por anticuerpos contra fosfolípidos de membranas celulares	Diagnóstico previo asociado a lupus eritematoso sistémico	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Tratamiento farmacológico	Medida instaurada a base fármacos para tratar determinada enfermedad	Corticoide: prednisona Citotóxicos: ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina Inmunomodulador no citotóxico: antipalúdicos Terapia biológica: Rituximab	1. Corticoide 2.Ciclofosfamida 3. Rituximab 4. Metotrexate 5. Antimaláricos 6. Citotóxicos 7.Citotóxicos + Antimaláricos	Cualitativa Nomina Politómica	Frecuencia Porcentaje

Elaborado por: Villacis, A. (2018)

3.3.2 Matriz de variables

Figura 1. Matriz de variables



Elaborado por: Villacis, A. (2018)

3.3.3 Universo y muestra

El Hospital de Especialidades Eugenio Espejo forma parte de la Red Pública Integral de Salud del Ecuador, inició sus actividades en el año de 1933, se encuentra ubicado actualmente en el centro norte de la ciudad de Quito, cumpliendo sus actividades de atención en especialidades médicas, en las que se incluye el servicio de medicina interna, que cuenta con 37 camas de hospitalización, brindando atención especializada además en el área de consulta externa, interconsultas en otros servicios del hospital, incluido el área de emergencia.

El estudio se realizó con la totalidad de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, atendidos por el servicio de medicina interna del Hospital de

Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, tanto en hospitalización, consulta externa e interconsultas de otros servicios, en el periodo comprendido entre enero de 2015 y enero de 2018. El universo de estudio constó de 182 pacientes de ambos sexos.

El método de muestreo empleado fue no probabilístico por conveniencia, se trabajó con un nivel de confianza de 95%, un error estándar del 5% y una potencia de estudio del 80%.

3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Todo paciente con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, atendido por el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre enero de 2015 y enero de 2018.
- Edad mayor de 18 años

Los criterios de exclusión fueron:

- Edad menor de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana
- Pacientes con diagnóstico de algún proceso neoplásico sobreañadido
- Pacientes sometidos a quimioterapia, radioterapia o braquiterapia por causa neoplásica.

3.3.5 Tipo de estudio

El estudio que se realizó fue de tipo observacional, descriptivo de corte transversal.

3.3.6 Procedimiento de recolección de información

La información obtenida para el estudio se obtuvo de la revisión de las historias clínicas, tanto físicas como virtuales derivadas del software HOSVITAL, de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, atendidos por el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en las áreas de hospitalización, consulta externa e interconsultas de otros servicios, en el periodo comprendido entre enero de 2015 y enero de 2018. Para los datos obtenidos de los procesos infecciosos se tomó de la historia clínica, en donde se basó su diagnóstico en el cuadro clínico presentado, así como exámenes de laboratorio y de imagen, como biometría hemática, elemental y microscópico de orina, radiografía de tórax, así como, estudios microbiológicos realizados por método de análisis automatizado (Vitek 2 compac) y manual (Kirby Bauer); y, para diagnóstico de tuberculosis mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, datos obtenidos del sistema de laboratorio SIEXLAB. La información se recolectó utilizando el instrumento que se incluye en el anexo 1.

3.3.7 Técnica de análisis de datos

Los datos obtenidos de la recolección de información se almacenaron en un documento virtual de Microsoft EXCEL, y posteriormente se analizaron mediante el software SPSS Statistics versión 24. El análisis inferencial entre variables se realizó de acuerdo con el tipo de variable de la siguiente manera:

- Variables cuantitativas: los datos se analizaron con medidas de tendencia central como media y mediana; y, medidas de dispersión como rango y desviación estándar. Utilizando tablas para su detalle.
- Variables cualitativas: se analizaron mediante porcentajes y frecuencias absolutas y relativas, empelando tablas para su detalle.

El análisis bivariado se realizó por medio de tablas de contingencia con análisis estadístico con la prueba de chi cuadrado.

3.4 ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio se basó en conocer la prevalencia de infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, en el periodo establecido, así como relacionar posibles factores propios del paciente y de la enfermedad que contribuirían para el desarrollo de estos procesos. Por lo que se realizó revisión de historias clínicas, con la previa autorización del departamento de estadística del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito.

En base a los principios bioéticos se respetó la autonomía y dignidad del paciente, se utilizó codificación para la identidad de los pacientes manteniendo confidencialidad de los datos, se planteó no causar daño, al contrario, se buscó establecer una relación entre factores predisponentes y procesos infecciosos, por lo tanto, una determinación para el beneficio del paciente, no se discriminó a los pacientes para formar parte del estudio, salvo en condiciones que no cumplían con los criterios de inclusión.

Así mismo, se repitió lo establecido en el Código de Helsinki, en el que establece que la investigación médica debe ser sometida a revisión y emisión de comentarios por parte del comité designado, así como supervisado por personal médico calificado entendido en el tema. Además, se planteó obtener mayor beneficio de los resultados del

estudio, en comparación con riesgos durante el proceso. Se declara que no existió ningún tipo de conflicto de intereses en la realización del estudio.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

De un total de 185 pacientes atendidos por el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en el periodo entre enero de 2015 y enero de 2018, tanto en consulta externa, hospitalización e interconsultas, 3 pacientes fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, en uno de los casos el paciente tenía edad menor de 18 años y los dos restantes por presentar patología neoplásica asociada, en un caso por cáncer de mama y en el otro por diagnóstico de leucemia mieloide crónica. No se encontró pacientes con VIH sobreañadido.

De los 182 pacientes restantes, 163 (89,6%) fueron de sexo femenino y 19 (10,4%) de sexo masculino, con una relación 8,5:1, respectivamente. Por distribución étnica, 165 (90,7%) correspondían a etnia mestiza, 13 (7,1%) negra, 4 (2,2%) indígena y ningún paciente de etnia blanca ni asiática.

La edad media de los pacientes fue de 32,3 ± 10,1 años (DS), la mediana fue de 31 años, con un mínimo de 18 y un máximo de 63 años. Según la región de procedencia, 131 (72%) pertenecían a la región sierra, 43 (23,6%) a la región costa, 6 (3,3%) al oriente, 2 (1,1%) fueron extranjeros y no hubo pacientes de la región insular del Ecuador.

4.1.1. Resultados de comorbilidades en pacientes con LES

Como se describe en la tabla 9, dentro de las comorbilidades que presentaron los pacientes del estudio, 31(17%) fueron hipertensos, 21 (11,5%) tuvieron hipotiroidismo, 5 (2,7%) diabéticos, 2 (1,1%) tenían el diagnóstico de alguna enfermedad pulmonar crónica no asociada a LES, 1 (0,5%) hipertiroidismo y 1 (0,5%) osteoporosis no relacionada con corticoides.

Tabla 9. Frecuencia de comorbilidades en pacientes con LES

COMORBILIDAD	SI	NO
Hipertensión arterial	31 (17,0%)	151 (83,0%)
Hipotiroidismo	21 (11,5%)	161 (88,5%)
Diabetes Mellitus tipo 2	5 (2,7%)	177 (97,3%)
Enfermedades pulmonares	2 (1,1%)	180 (98,9%)
Hipertiroidismo	1 (0,5%)	181 (99,5%)
Osteoporosis no relacionada con corticoides	1 (0,5%)	181 (99,5%)

Fuente: datos el estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

4.1.2 Condiciones clínicas asociadas en pacientes con LES

Se encontró que 110 (60,4%) de los pacientes estudiados tenían anemia, de ésta 86 (47,3%) fue de enfermedades crónicas, 23 (12,6%) anemia hemolítica y 1 (0,5%) ferropénica.

La presencia de complemento bajo estuvo presente en los pacientes del estudio, así pues, se encontraron 27 pacientes (14,8%) con C3 bajo, 13 (7,1%) con C4 bajo, 70 (38,5%) con C3 y C4 bajo, 44 (24,2%) tuvieron complemento normal y en 28 pacientes (15,4%) no fue determinado.

Dentro de las alteraciones orgánicas secundarias a LES, se encontró que 60 pacientes (33%) tenían nefropatía lúpica, 17 (9,3%) neurolupus, 35 (19,2%) algún tipo de patología cardiovascular secundaria a LES y 31 (17%) SAF asociado a LES. En 39 pacientes (21,43%) no se determinó ninguna complicación.

4.1.3 Infecciones en pacientes con LES

De los 182 pacientes estudiados, 110 (60,4%) presentaron por lo menos 1 episodio de infección en el periodo establecido para el estudio y 72 (39,6%) no presentaron.

La edad media de los pacientes con infecciones fue de 32,6 ± 9,7 años (DS). La media de tiempo de diagnóstico medida en años fue de 5,06 ± 5 años (DS) en los pacientes infectados, en relación con 4,3 ± 4,8 años (DS) en los pacientes no infectados.

4.1.3.1 Factores asociados a infecciones en LES

Como se describe en la tabla 10, se encontró que 13 (11,8%) de los pacientes con infecciones correspondían al sexo masculino, en comparación con 97 (88,2%) del sexo femenino, con una relación estadísticamente no significativa *(p= 0.4).*

Tabla 10. Relación del sexo con infecciones

Sexo	Infección	No infección
Masculino	13 (11,8%)	6 (8,3%)
Femenino	97 (88,2%)	66 (91,7%)
Total	110 (100%)	72 (100%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

De los pacientes que presentaron episodios de infección en mayor proporción pertenecían a la etnia mestiza siendo 100 (90,9%), 6 (5,5%) negra y 4 (3,6%) de etnia indígena, sin tener una relación estadísticamente significativa *(p=0.1).* Se ilustra en la tabla 11.

Tabla 11. Relación etnia con infecciones en LES

Etnia	Infección	No infección
Mestiza	100 (90,9%)	65 (90,3%)
Negra	6 (5,5%)	7 (9,7%)
Indígena	4 (3,6%)	0 (0,0%)
Total	110 (100%)	72 (100%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

El lugar de procedencia no demostró una relación estadísticamente significativa *(p=0,2)* con la presentación de infecciones en los pacientes con LES, se encontró que de la totalidad de los infectados 83 (75,5%) pertenecían a la región sierra, 23 (20,9%) a la costa, 4 (3,6%) al oriente y ninguno fue extranjero (tabla 12).

Tabla 12. Relación procedencia con infecciones en LES

Región de procedencia	Infección	No infección
Sierra	83 (75,5%)	48 (66,7%)
Costa	23 (20,9%)	20 (27,7%)
Oriente	4 (3,6%)	2 (2,8%)
Extranjero	0 (0,00%)	2 (2,8%)
Total	110 (100%)	72 (100%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacis, A. (2018)

Como se describe en la tabla 13, de los 5 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y LES, en su totalidad (100%) presentaron infecciones, siendo esta relación estadísticamente significativa *(p<0,05).* De los pacientes con hipertensión arterial 21 (67,7%) tuvieron infecciones, sin embargo, esta relación no resultó ser estadísticamente significativa *(p=0,3).* De los que tenían hipotiroidismo asociado a LES, 10 (47,6%) presentaron infecciones, siendo esta relación estadísticamente no significativa *(p=0,2).* Por la poca frecuencia de pacientes con hipertiroidismo, osteoporosis y enfermedades pulmonares estas variables no fueron relacionadas.

Tabla 13. Relación entre comorbilidades e infecciones en LES

Comorbilidades	Infección	No infección	Nivel de significancia
Diabetes Mellitus tipo 2	5 (100%)	0 (0,00%)	*p<0,05*
Hipertensión arterial	21 (67,7%)	10 (32,3%)	*p=0,3*
Hipotiroidismo	10 (47,6%)	11 (52,4%)	*p=0,2*

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacis, A. (2018)

De los pacientes que presentaron episodios de infección (tabla 14), 56 (50,9%) tuvieron anemia de enfermedades crónicas, 1 (0,9%) anemia ferropénica, 16 (14,5%) anemia hemolítica y 37 (33,6%) no tuvieron anemia, siendo esta relación estadísticamente no significativa *(p=0,1).*

Tabla 14. Relación entre infecciones y la presencia de anemia

Tipo de anemia	Infección	No infección
Anemia de enfermedades crónicas	56 (50,9%)	30 (41,7%)
Anemia ferropénica	1 (0,9%)	0 (0,00%)
Anemia hemolítica	16 (14,5%)	7 (9,7%)
No anemia	37 (33,6%9	35 (48,6%)
Total	110 (100%)	72 (100%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

Se analizó el nivel de complemento relacionado al riesgo de infecciones en LES, con una relación estadísticamente significativa *(p<0.05)*, se encontró que de los pacientes que presentaron infecciones, 15 (13,6%) tenían C3 bajo, 5 (4,5%) C4 bajo, 47 (42,7%) C3 y C4 bajo, 31 (28,2%) tuvieron complemento normal y 12 (10.9%) en quienes no se determinó el nivel de complemento (tabla 15).

Tabla 15. Relación entre nivel de complemento e infecciones en LES

Nivel de complemento	Infección	No infección
C3 bajo	15 (13,6%)	12 (16,7%)
C4 bajo	5 (4,5%)	8 (11,1%)
C3 y C4 bajo	47 (42,7%)	23 (31,9%)
Normal	31 (28,2%)	13 (18,1%)
No determinado	12 (10,9%)	16 (22,2%)
Total	110 (100%)	72 (100%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A, (2018)

Como se describe en la tabla 16, de los pacientes con nefropatía lúpica, 36 (60%) presentaron episodios de infecciones, siendo esta relación estadísticamente no significativa *(p=0,9).* En los que el LES se asoció con neurolupus, 16 (94%) presentaron episodios de infecciones, estableciéndose una relación estadísticamente significativa *(p=<0,05).* Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas no presentaron una relación estadísticamente significativa con la presentación infecciones en LES *(p=0,1),* se encontraron 25 (71,4%). Y en pacientes con SAF asociado a LES, 17 (54,8%) tuvieron episodios de procesos infecciones, sin embargo, esta relación no es estadísticamente significativa *(p=0.4)*.

Tabla 16. Relación entre condiciones clínicas asociadas a LES e infecciones

Condición clínica asociada a LES	Infección	No infección	*p=*
Nefropatía lúpica	36 (60%)	24 (40%)	*0.9*
Neurolupus	16 (94,1%)	1 (5,9%)	*<0,05*
Enfermedades cardiovasculares asociadas a LES	25 (71,4%)	10 (28,6%)	*0,1*
SAF	17 (54,8%)	14 (45,2%)	*0,4*

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

4.1.3.2 Localización de las infecciones

Como se describe en la tabla 17, de acuerdo al órgano o sistema donde se presentaron las infecciones en pacientes con LES, se encontró en el estudio: con mayor frecuencia a nivel urinario 101 (40,2%), seguido de pulmonar 38 (15,1%), 22 (8,8%) genital, 20 (8%) tejidos blandos, 15 (6%) gastrointestinal de los cuales 3 correspondían a colonizaciones por Klebsiella Pneumoniae carbapenemasa, 14 (5,6%) sanguíneo, 14 (5,6%) dérmico, 11 (4,44%) respiratorio alto, 8 (3,2%) encasilladas como viscerales de las cuales 2 fueron por Hepatitis C, 1 peritonitis por Escherichia coli, 1 peritonitis tuberculosa y 4 peritonitis bacterianas sin germen identificado, 2 (0,8%) a nivel ganglionar de las cuales 1 fue por tuberculosis y en el otro caso fue un absceso ganglionar en el que no se identificó germen, 2 (0,8%) orales producidas por hongos, 2 (0,8%) óticas, 1 (0,4%) ocular por Citomegalovirus y por último 1 (0,4%) infección sistémica por Epstein Barr.

Tabla 17. Localización de los procesos infecciosos en LES

Sitio anatómico de la infección	Frecuencia
Urinario	101 (40,2%)
Pulmonar	38 (15,1%)
Genital	22 (8,8%)
Tejidos blandos	20 (8,0%)
Gastrointestinal	15 (6,0%)
Sanguíneo	14 (5,6%)
Dérmico	14 (5,6%)
Respiratorio alto	11 (4,4%)
Visceral (hepático y peritoneal)	8 (3,2%)
Ganglionar	2 (0,8%)
Oral	2 (0,8%)
Ótico	2 (0,8%)
Ocular	1 (0,4%)
Sistémico	1 (0,4%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

4.1.3.3 Gérmenes aislados

Se encontró un predominio de infecciones causadas por bacterias presentándose en el 80,1% de episodios, seguido de las infecciones micóticas con el 10,8%, virales en el 8% y parasitarias en 1,2%.

Como se incluye en la tabla 18, los gérmenes identificados fueron:

- Bacterias: en 139 casos (55,4%) no se identificó germen bacteriano por déficit de cultivos. De los gérmenes identificados destacan:
    - 16 (6,4%) Escherichia coli
    - 9 (3,6%) Escherichia coli BLEE
    - 8 (3,2%) Klebsiella Pneumoniae
    - 7 (2,8%) Klebsiella Pneumoniae carbapenemasa de las cuales 3 corresponden a colonizaciones, 3 a nivel pulmonar y 1 en tejidos blandos
    - 4 (1,6%) Klebsiella BLEE, de éstas fueron 2 a nivel sanguíneo, 1 pulmonar y 1 infección urinaria
    - 3 (1,2%) Pseudomona aeruginosa, de las cuales fueron 2 sanguíneas y 1 pulmonar
    - 3 (1,2%) Staphylococo aureus
    - 3 (1,2%) Mycobacterium tuberculosis, encontrándose 1 a nivel pulmonar, 1 peritoneal y 1 ganglionar
    - 2 (0,8%) Gardnerella vaginalis
    - 1 (0,4%) Citrobacter freundi a nivel pulmonar
    - 1 Staphylococo aureus meticilino resistente sanguíneo
    - 1 (0,4%) Estreptococo Pneumoniae
    - 1 (0,4%) Stenotrophomona maltophilia sanguínea
    - 1 (0,4%) Helicobacter pylori con relevancia clínica
    - 1 (0,4%) Pseudomona aeruginosa productora de carbapenemasa en tejidos blandos, y
    - 1 (0,4%) Serratia marcescens, en tejidos blandos

- Virus: en 6 casos (2,4%) no se identificó el tipo de virus causante de la infección, sin embargo, por el cuadro clínico se estableció que 4 fueron infecciones respiratorias altas y 2 gastrointestinales. De los virus identificados destacan:
    - 5 (2%) virus de Herpes zoster
    - 3 (1,2%) virus de papiloma humano
    - 2 (0,8%) Epstein Barr sistémico
    - 2 (0,8%) Hepatitis C
    - 1 (0,4%) Citomegalovirus ocular, y
    - 1 (0,4%) rotavirus

- Hongos: en 19 casos (7,6%) no se identificó agente micótico causal de la infección, de las cuales 11 infecciones fueron a nivel genital, 6 dérmicas, 1 urinaria y 1 bucal, diagnosticadas y tratadas por las características clínicas y de laboratorio no microbiológico. De los agentes fúngicos aislados destacan:
    - 7 (2,8%) Cándida albicans de las cuales 2 fueron a nivel pulmonar, 1 bucal y 4 en la región genital, y
    - 1 (0,4%) infección por Criptococo neoformans a nivel sanguíneo.

- Parásitos: se encontró 1 (0,4%) infección por Leishmania a nivel dérmico, 1 (0,4%) Sarcoptes scabiei y 1 (0.4%) Entamoeba hystolitica con relevancia clínica.

Tabla 18. Gérmenes identificados en las infecciones por LES

Germen identificado	**Frecuencia**
Bacterias:	
- Microorganismo no identificado	139 (55,4%)
- Escherichia coli	16 (6,4%)
- Escherichia coli BLEE	9 (3,6%)
- Klebsiella Pneumoniae	8 (3,2%)
- Klebsiella Pneumoniae carbapenemasa	7 (2,8%)
- Klebsiella Pneumoniae BLEE	4 (1,6%)
- Pseudomona aeruginosa	3 (1,2%)
- Staphylococo aureus	3 (1,2%)

- Mycobacterium tuberculosis	3 (1,2%)
- Gardnerella vaginalis	2 (0,8%)
- Citrobacter freundi	1 (0,4%)
- Staphylococo aureus meticilino resistente	1 (0,4%)
- Estreptococo Pneumoniae	1 (0,4%)
- Stenophomona maltophilia	1 (0,4%)
- Helicobacter pylori	1 (0,4%)
- Pseudomona aeruginosa carbapenemasa	1 (0,4%)
- Serratia marcenscens	1 (0,4%)
Virus:	
- Virus no identificado	6 (2,4%)
- Herpes zoster	5 (2,0%)
- Virus de papiloma humano	3 (1,2%)
- Epstein Barr	2 (0,8%)
- Hepatitis C	2 (0,8%)
- Citomegalovirus	1 (0,4%)
- Rotavirus	1 (0,4%)
Parásitos:	
- Entamoeba hystolitica	1 (0,4%)
- Sarcoptes scabiei	1 (0,4%)
- Leishmania	1 (0,4%)
Hongos:	
- Hongo no identificado	19 (7,6%)
- Cándida albicans	7 (2,8%)
- Criptococo neoformans	1 (0,4%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

4.1.3.4 Relación de las infecciones con el nivel de leucocitos

Con una relación estadísticamente significativa *(p=<0,05)* se encontró que en las infecciones bacterianas se presentó con mayor frecuencia un nivel de leucocitos normales en el 53,2% de los casos, leucopenia en el 13,9% y leucocitosis en el 32.8%. En las infecciones virales, de igual manera predomina un nivel de leucocitos normales en el 65%, leucopenia en 35% y en ningún caso leucocitosis. En las infecciones parasitarias se encontró en el 100% de los casos los leucocitos estuvieron dentro de valores normales. En las infecciones micóticas predominó valores de leucocitos normales en el 77,8%, 14,8% leucopenia y 7,4% leucocitosis, representado en la tabla 19.

Tabla 19. Relación del nivel de leucocitos con las infecciones en LES

Tipo de infección	Leucopenia	Leucocitos normales	Leucocitosis
Bacterias	28 (13,9%)	107 (53,2%)	66 (32,8%)
Virus	7 (35,0%)	13 (65,0%)	0 (0,00%)
Parásitos	0 (0,0%)	3 (100%)	0 (0,00%)

Hongos	4 (14,8%)	21 (77,8%)	2 (7,4%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

4.1.3.5 Relación de las infecciones con el nivel de linfocitos

De la misma manera, se encontró en las infecciones bacterianas un predominio en la presentación de nivel de linfocitos normales 106 (52,7%), linfopenia en 87 (43,8%) y linfocitosis en 8 (4%) de los casos; en las infecciones virales de igual modo predomina linfocitos normales en 12 (60%) y linfopenia en 8 (40%) de los pacientes, no se encontró linfocitosis; en las infecciones parasitarias en su totalidad (100%) el nivel de linfocitos estuvo normal y en las infecciones micóticas, 19 (70,4%) con linfocitos normales, 8 (29,6%) linfopenia y no se encontró linfocitosis *(p=0,3),* se describe en la tabla 20.

Tabla 20. Relación entre el nivel de linfocitos e infecciones en LES

Tipo de infección	Linfopenia	Linfocitos normales	Linfocitosis
Bacterias	87 (43,8%)	106 (52,7%)	8 (4,0%)
Virus	8 (40%)	12 (60%)	0 (0,0%)
Parásitos	0 (0,0%)	3 (100%)	0 (0,0%)
Hongos	8 (29,6%)	19 (70,4%)	0 (0,0%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

4.1.3.6 Relación de las infecciones en LES con el tratamiento

Como se incluye en la tabla 21, de los pacientes que recibían corticoide como tratamiento único, presentaron episodios de infecciones bacterianas en el 70%, virales 20%, 10% micóticas y ninguna parasitarias. Quienes recibían ciclofosfamida asociado con corticoides presentaron infecciones bacterianas en el 72,5%, virales 10 %, parasitarias 2,5% y 15% micóticas. En el grupo que recibía Rituximab, se presentaron infecciones bacterianas en el 100%, con corticoide asociado a antimaláricos el 79,4% de los episodios de infecciones fueron bacterianas, 5,1% virales, 3,4% parasitarias y 11,9% micóticas; con

corticoides asociados a fármacos citotóxicos, los episodios infecciones más frecuentes fueron bacterianos en el 78,5% de los casos, seguido de micóticos 13,8% y virales 7,7. Y en quienes recibían corticoide asociado a fármacos citotóxicos y antimaláricos, los episodios de infecciones se produjeron con mayor frecuencia de origen bacteriano en el 85,7%, viral 8,6% y micótica 5,7%, hallazgos establecidos con una relación estadísticamente no significativa *(p=0,8).*

Tabla 21. Relación entre tratamiento e infecciones en LES

Tratamiento	**Bacterias**	**Virus**	**Parásitos**	**Hongos**
Corticoide solo	7 (70%)	2 (20%)	0 (0,0%)	1 (10%)
Corticoide+ciclofosfamida	29 (72,5%)	4 (10%)	1 (2,5%)	6 (15%)
Rituximab	6 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Corticoide +antimaláricos	47 (79,4%)	3 (5,1%)	2 (3,4%)	7 (11,9%)
Corticoide+citotóxicos	51 (78,7%)	5 (7,7%)	0 (0,0%)	9 (13,8%)
Corticoide+antimaláricos+citotóxicos	60 (85,7%)	8 (8,6%)	0 (0,0%)	4 (5,7%)

Fuente: datos del estudio
Elaborado por: Villacís, A. (2018)

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

En el presente estudio se describe la frecuencia de presentación de infecciones en 182 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, atendidos por el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, en el trascurso de 3 años, así como las posibles condiciones propias del paciente y de la enfermedad que pueden contribuir a la manifestación de infecciones en estos pacientes.

En el transcurso de los años, el tratamiento para el LES ha ido incrementado su espectro de acción en la evolución de la enfermedad, inclusive con menores efectos adversos secundarios a los fármacos empleados e incrementando la expectativa de vida; sin embargo, complicaciones como las infecciones en estos pacientes, permanecen presentes en las tasas de hospitalizaciones y son responsables de un incremento en la morbilidad y mortalidad (Enberg, et al., 2009).

Es así, que en la presente investigación se encontró la presencia de infecciones en el 60,4% de los pacientes. Resultado comparable con poblaciones similares, de tal modo que en países latinoamericanos en vía de desarrollo como el Ecuador, la tasa de infecciones en pacientes con LES se ha reportado en más de la mitad de los individuos estudiados, es el caso del estudio paraguayo realizado por Melgarejo et al. (2016), en donde encontraron que el 67,5% de sus pacientes con LES presentaron episodios de infecciones. En Costa Rica, en el estudio realizado por Villalobos (2012), encontró una incidencia de infecciones en el 60% de sus pacientes.

Del mismo modo, Villalobos (2012), en su revisión menciona que en el Ecuador existe una prevalencia de infecciones en LES del 47 %, tomando como referencia bibliográfica el estudio realizado por Vera et al. en el 2006, sin embargo, en las bibliotecas virtuales de salud no se logró hallar el artículo original. Por lo que, para realizar la

comparativa con los resultados encontrados en la presente investigación, se tomó en cuenta como referencia estudios realizados en otros países.

Por otro lado, en países desarrollados muestran porcentajes de infecciones menores, es el caso de México, en la serie estudiada de pacientes ingresados a la UCI, el 46,4% de estos presentaron infecciones al ingreso a la unidad (Ñamendys-Silva, Reyes-Ruiz, Rivero-Sigarroa, & Domínguez, 2018). Así mismo, en otros continentes se reportan en cifras menores, en España en la cohorte realizada por González León et al. (2010), se encontró que el 38,6% de los pacientes estudiados presentaron al menos un proceso infeccioso. En el estudio retrospectivo de un período de 10 años, realizado por Chen et al. (2016) en la población del sur de China, se encontró la presencia de infecciones en el 34,6% de los casos. De igual manera, en Sudáfrica, en el estudio retrospectivo de 6 años realizado por Dubula & Mody (2015) se reportó procesos infecciosos en el 35,2% de los pacientes, de estos el 49,7% de los episodios de infecciones fueron presentados durante la estancia hospitalaria.

La edad media de los pacientes de este estudio fue de 32,3 ± 10 años (DS), con una mediana de 31 años, con un mínimo de 18 y un máximo de 63 años, hallazgos similares a los encontrados en Cuba en el 2015, con una mediana de 36,5 años y con un mínimo y máximo de edad de 18 y 65 años, respectivamente (Kokuina, et al., 2015). Y así mismo en el 2016 en Cuba el rango de edad reportado fue de 30 a 39 años (Bermúdez, Vizcaino, Fusté, González, & Egües, 2016). En Colombia en el 2016, se reportó un rango de edad de presentación entre 45 y 49 años (Fernández-Ávila et al., 2017).

De los pacientes que presentaron infecciones en esta investigación, la edad media fue de 32,6 ± 9,7 años (DS). Y una media de tiempo de diagnóstico de 5,06 ± 5 años (DS). Situación similar encontrada en el estudio de Chen et al. (2016), donde se reportó una media de tiempo de 3,5 ± 5,2 años (DS) entre el diagnostico de LES y la presentación de infecciones, siendo en el 78,3% de los casos a los 5 años de diagnóstico de la enfermedad.

Por la naturaleza genética, autoinmune y crónica del LES, así como la influencia de factores externos para su presentación, se planteó la posibilidad de factores propios del paciente y de la enfermedad que podrían contribuir con la mayor frecuencia de presentación de infecciones en estos pacientes.

De tal manera que, relacionado con el sexo, se encontró que los pacientes que pertenecían al sexo masculino, el 68% (13/19) de ellos presentaron infecciones y en el sexo femenino el 59,5% (97/163). Encontrando una relación estadísticamente no significativa *(p=0,4)* entre el sexo de los pacientes con LES e infecciones. Por lo que, si bien es cierto, se considera al sexo femenino como factor predisponente para presentar LES, en el caso de infecciones no se estableció relación. No se encontró estudios realizados previamente en los cuales se haya ejecutado un análisis entre el sexo y la relación de infecciones en LES.

Tomando en cuenta que la población de atención del estudio es su mayoría eran mestizos, del mismo modo, de los pacientes que presentaron infecciones el 90,9% pertenecían a la etnia mestiza, seguida de la etnia negra e indígena *(p=0,1).* En el estudio costarricense realizado por Villalobos (2012), se reporta una mayor frecuencia de infecciones en pacientes de etnia blanca en el 61,4%, seguida de los mestizos y negros en menor proporción, sin embargo se debe tomar en cuenta que en sus reportes se destaca el predominio de etnia blanca en sus pacientes estudiados.

Por otro lado, al estar el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo localizado en la serranía ecuatoriana, el 75,5% de los pacientes con LES y episodios infecciosos, pertenecían a esta región *(p=0,2).* Considerando de este modo, que no existe una relación entre la etnia y la región de procedencia de los pacientes con LES con la presentación de infecciones.

Al ser una enfermedad sistémica, con predomino en la alteración de la inmunidad y afectación orgánica el LES contribuye a la presentación de complicaciones orgánicas (Úcar & García, 2008). De tal modo, en el presente estudio estuvieron presentes pacientes

con HTA (17%), diabéticos (1,1%) y con hipotiroidismo (2,7%), en menor frecuencia enfermedades pulmonares, osteoporosis e hipertiroidismo. Comparable con el estudio realizado por Melgarejo Paniagua et al. (2016), donde se reportó la presencia de HTA en el 40% de los casos, Diabetes Mellitus tipo 2 en 12,5%, en menor frecuencia enfermedades respiratorias y cardiopatías.

Se ha considerado en los pacientes con LES, la presentación de síndrome metabólico, además de un incremento del riesgo de resistencia a la insulina y con ello un incremento de la glucemia, principalmente en relación al uso de corticoides (Batún, Radillo & Hernández, 2016). Tomando en cuenta la alteración de la inmunidad tanto celular como humoral que existe en la Diabetes Mellitus tipo 2, debido al fallo en la función de los anticuerpos por la glicación de inmunoglobulinas, esto conllevaría a un mayor riesgo de infecciones en estos pacientes (Tovar, Barragan, Sprockel & Alba, 2016). Es así como en la presente investigación el 100% de los pacientes diabéticos presentaron episodios de infecciones *(p<0,05).* Considerándose como factor condicional para infecciones la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con LES.

De igual modo, dentro de los pacientes con hipertensión arterial el 67,7% *(p=0,3)* y el 47,6% *(p=0,2)* de los hipotiroideos presentaron episodios infecciosos, sin embargo, en el análisis estadístico multivariado el nivel de significancia no estima una relación representativa. No se contó en estudios previos el análisis de la relación de comorbilidades de LES e infecciones.

Se ha establecido también la relación de las proteínas del complemento como factores de lisis bacteriana, principalmente, y también como factor protector para infecciones virales (Saucedo-Ulloa et al., 2015). Por lo tanto, un descenso en los niveles de complemento contribuiría a un mayor riesgo de infecciones.

Es así, que se encontró que, de los pacientes con LES y episodios infecciosos, el 42,7% tenían C3 y C4 bajo, 13,6% C3 bajo y 4,5% C4 bajo, en comparación con el 28,2% con complemento normal *(p<0,05).* Hallazgos comparables con otros estudios, Zhan et

al. (2017) en su estudio reportó que el 71,7% de los pacientes lúpicos con infecciones tenían C3 bajo *(p=0,8).* Similar a lo encontrado por Chen et al. (2016), el 68,7% de sus pacientes tenían complemento bajo *(p=0,1).* Por lo tanto, a pesar de que en otras series no existió una relación estadísticamente significativa, se puede considerar al nivel de complemento bajo como un factor predisponente para desarrollar procesos infecciosos, cumpliendo con la teoría de que el complemento contribuye como mecanismo de defensa ante infecciones.

Así mismo, situaciones presentes en la nefropatía lúpica, como la alteración de la inmunidad establecida, la hipoproteinemia que puede estar presente y en casos de procedimientos invasivos como la terapia de restitución renal, se considerarían como factores que contribuirían para la presentación de infecciones.

Es así que, la frecuencia de infecciones en pacientes con nefropatía lúpica se estimó en la presente investigación en el 60% *(p=0,9),* que es una relación mayor a lo comparable en otros estudios, es el caso de lo encontrado en la población de Singapur por Liu et al. (2018), donde se reportó que el 39% de sus pacientes con nefropatía lúpica presentaron infecciones en el periodo de 6 años. Aunque en la población china, Chen et al. (2016), reportó infecciones en nefrópatas con LES en el 79,1% *(p<0,001).* Por lo que se debe considerar a la alteración renal, como un riesgo probable para presentar infecciones, acentuando importancia en las condiciones clínicas asociadas en estos pacientes.

Se estimó una relación significativa para presentar infecciones en pacientes con lupus neuropsiquiátrico, encontrándose en el 94% *(p<0.05),* considerando que por la alteración neurológica de estos pacientes existe una variación en su estado nutricional, cuidados higiénicos y dependencia para la realización de sus actividades cotidianas, lo que contribuiría el desarrollo de infecciones. Del mismo modo, en países con un desarrollo económico más alto se presenta porcentajes menores, es el caso del 4,9% *(p=0,3)* encontrado en la población china por Chen et al. (2016) y 11,7% *(p=0,4)* reportado por Zhan et al. (2017).

De los pacientes que presentaron complicaciones cardiovasculares asociadas a LES, el 71,4% *(p=0,1)* presentaron infecciones en el periodo estudiado. Sin embargo, a pesar de ser una proporción elevada, no se considera una relación estadísticamente significativa. En contraste con lo encontrado en Colombia por Santamaría, Sánchez, Fajardo & Figuerosa (2018), quienes reportaron que el 66,67% *(p=0,001)* de los pacientes con compromiso pericárdico presentaron infección micótica diseminada. Sin embargo, en este último estudio solo se analizó la relación con un grupo de gérmenes.

Por las complicaciones que pueden presentar los pacientes con SAF secundario a LES, como es el caso de periodos prolongados de hospitalización e inmovilización por episodios trombóticos, procedimientos ginecológicos por abortos y tratamiento con anticoagulación, se consideró al SAF como un posible factor que contribuiría a la presentación de infecciones, es así que se encontró que el 54,8% *(p=0,4)* presentaron episodios de infecciones, que, aunque sobrepasa más de la mitad de los casos, en el análisis estadístico no se considera una relación estadísticamente significativa. No se encontró estudios previos en donde se haya relacionado estas variables.

El estado nutricional es considerado uno de los factores importantes para la inmunidad de los individuos, en el presente estudio no se pudo establecer esta condición debido a la falta de datos en las historias clínicas para estimar el índice de masa corporal y el nivel de albumina sanguínea, sin embargo, al recabar datos de los expedientes clínicos se encontró la presencia de anemia, siendo la de enfermedades crónicas la de mayor presentación y en un solo caso ferropénica. En el 65,3% *(p=0,1)* de los pacientes que presentaron episodios de infección tenían algún tipo de anemia. Comparable con lo encontrado por Zhan et al. (2017), el 76,9% *(p=0,1)* de los pacientes con infecciones tenían anemia. En ninguno de los dos casos, se consideraría estadísticamente significativa para catalogar a la anemia como un factor predisponente para infecciones. En comparación con el 65,7% *(p=0,01),* encontrado por Chen et al. (2016), siendo en este estudio una relación estadísticamente significativa.

Al ser los leucocitos y linfocitos, células de defensa ante infecciones, y al considerarse que en el LES existe una alteración en el contaje y la funcionalidad de estos, se planteó la posibilidad de mayor presentación de infecciones con la alteración en estas células sanguíneas. Así pues, se encontró *(p=<0,05)* que en las infecciones bacterianas (53%), virales (65%), parasitarias (100%) y micóticas (77,8%) los leucocitos se encontraban en rangos normales. Del mismo modo, linfocitos normales *(p=0,3)* en infecciones bacterianas (52,7%), virales (60%), parasitarias (100%) y micóticas (70,4%).

Por lo tanto, no se considera una relación de la alteración en el nivel de leucocitos y linfocitos para asociarlo con mayor riesgo de infecciones. Comparable con los hallazgos reportados por Chen et al. (2016), así pues, encontró leucopenia en el 21,7% de sus pacientes *(p=0,8)* y el 17,5% *(p=0,9*) lo estableció Zhan et al. (2017) en su estudio de casos y controles.

En esta investigación se encontró (IC:95%) que a nivel urinario (40,2%) las infecciones se presentaron con mayor frecuencia, seguido del pulmonar (15,1%) y en menor proporción genital, tejidos blandos, sanguíneo, dérmico, respiratorio alto, hepáticas, peritonitis bacteriana, ganglionar, en cavidad oral, óticas, oculares y sistémica. Tomando en cuenta, que en los pacientes de sexo masculino la mitad de las infecciones fueron a nivel de tejidos blandos y pulmonares, respectivamente; y en el sexo femenino, se encontró en su mayoría a nivel urinario.

En comparación con estudios de poblaciones similares, en Costa Rica, Villalobos (2012) en su estudio observacional retrospectivo de 242 pacientes en el lapso de 10 años, identificó mayor frecuencia de infecciones en piel y mucosas (33%), seguido del tracto genitourinario (26%).

En Argentina, en el estudio retrospectivo de 14 años realizado por Martínez, Rodríguez & Silvero (2008), encontraron en su mayoría infecciones a nivel pulmonar (37,8%), seguido de infecciones en piel (22,4%) y urinario (15,3%), sin embargo, debemos tomar en cuenta que este estudio contó con una población similar a la de la

presente investigación (183 pacientes), pero en un periodo más extenso. Comparable con lo reportado por Dubula & Mody (2015), en su estudio sudafricano de 167 pacientes en un periodo de 6 años, la mayor frecuencia de infecciones estuvo presente a nivel pulmonar en 36,8% y a nivel urinario en tan solo el 12,9%.

En todos los estudios en donde se ha analizado la presencia de infecciones en pacientes con LES, se ha reportado que las bacterias son los principales patógenos causantes de infecciones. En el presente estudio, las infecciones bacterianas estuvieron en el 80,1% de los casos, seguido de las micosis en el 10,8%, virales en 8% y parasitarias en 1,2%. Tomando en cuenta que las infecciones por hongos en su mayor proporción fueron a nivel genital en el sexo femenino y las virales en la mitad de los casos fue por infecciones respiratorias altas diagnosticados por el cuadro clínico presentado y cutánea en relación con infecciones herpéticas.

Hallazgos comparables con los resultados obtenidos por Martínez, Rodríguez & Silvero (2008), quienes reportaron que de todas las infecciones en sus pacientes, el 67,4% fueron de origen bacteriana, seguido del 15,9% parasitarias, y en menor proporción virales y micóticas. Villalobos (2012) también reportó infecciones bacterianas en un 74% de los casos y micóticas en el 11%.

De las infecciones bacterianas, en el 55,4% no se contó con estudios microbiológicos reportados en la historia clínica ni en el sistema informático de laboratorio, del restante, los bacilos gram negativos fueron los de presentación más frecuente y de estos la Escherichia coli en el 6,4% de los casos, fue la de mayor relevancia, principalmente a nivel urinario. Los cocos gram positivos, se encontraron en menor proporción de frecuencia, aislándose a Staphylococo aureus en 3 casos.

Resultados comparables con lo obtenido en Colombia por Ramírez et al. (2007), encontrando el 49,3% de infecciones causadas por bacilos gram negativos, siendo la Escherichia coli, Klebsiella Pneumoniae y Pseudomona Aeruginosa las de mayor frecuencia, y cocos gram positivos en el 26,1%, de estos el Staphylococo aureus

multisensible estuvo presente en el 7,25%. A su vez, en Sudáfrica, Dubula & Mody (2015), aislaron con mayor frecuencia cocos gran positivos, encontrándose el Staphylococo aureus en el 25,4% de los casos.

Apreciando de esta manera, que, en cada país, debido a su diversidad cultural y étnica, así como la población atendida en las unidades de salud, la epidemiología microbiológica varía de una región a otra. Del mismo modo, se considera notable en el presente estudio el hallazgo de bacterias resistentes a antibióticos, como son los 7 casos en los que aisló Klebsiella pneumoniae carbapenemasa, de los cuales presentan relevancia clínica los 3 casos a nivel pulmonar y 1 en tejidos blandos, Citrobacter freundi aislado en tracto respiratorio, 1 caso de Pseudomona aeruginosa carbapenemasa y 1 con Serratia marcenscens, cada una en tejidos blandos, respectivamente, considerándose estos gérmenes relevantes en pacientes inmunocomprometidos.

En la presente investigación se encontró tuberculosis en 3 casos (1,2%) siendo una pulmonar y 2 extrapulmonares, sin embargo considerando al Ecuador como un país con alta prevalencia de tuberculosis, estimándose una incidencia de 51,6/100.000 habitantes según la OMS hasta el 2015 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018) y al ser esta una enfermedad relevante en inmunocomprometidos, llama la atención el porcentaje bajo encontrado en los pacientes estudiados, por lo que se debe tomar en cuenta posibles pacientes no diagnosticados, puesto que, se han encontrado similares hallazgos en países desarrollados con tasas de tuberculosis en la población general en menor porcentaje.

Es el caso de España, el 1,6% de pacientes con LES tuvieron tuberculosis, descrito por González León et al. (2010), considerando en este país una incidencia en el 2015 de 13/100.000 habitantes (Arenas, 2015) y en el sur de China en el estudio retrospectivo realizado por Lao et al. (2018) se reportó 5,3% de casos con tuberculosis y LES. En contraste con Sudáfrica, Dubula & Mody (2015) encontraron la presencia de tuberculosis en 8 casos (13,5%), a nivel pulmonar, hepático, pleural y urinario, siendo este también un país en vía de desarrollo, como el Ecuador.

El virus de Herpes zoster, fue la infección viral con mayor frecuencia, presentándose en el 2% de todas las infecciones. En todos los casos los pacientes se administraban micofenolato asociado a corticoides. En estudios realizados previamente, se encuentra frecuencias más altas, es el caso de Cuellar, Paz, Calvo, & Silicani (2013), en su estudio realizado en población lúpica del Perú, reportaron herpes zoster en el 11,1% de sus pacientes, todos en administración de corticoides, tanto vía oral como parenteral y ciclofosfamida.

El hongo que se aisló con mayor frecuencia fue Cándida albicans, en el 2,8% de todos los casos, presentándose a nivel genital predominantemente, pulmonar y sanguíneo. En estudios realizados en otras poblaciones se ha identificado en mayor proporción, como Santamaría, Sánchez, Fajardo & Figuerosa (2018) reportó infección por Cándida albicans en el 33,3% de sus pacientes. Fangtham et al. (2014) en su cohorte de 2.258 pacientes encontró este germen a nivel oral en el 14% de los casos.

Se ha relacionado al tratamiento inmunosupresor como un factor de asociado contribuyente para desarrollar infecciones, principalmente a los corticoides (Muñoz-grajales et al., 2013). Es así como en la presente investigación se planteó esta relación, aunque no se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas variables *(p=0,8)*, se halló que en todos los esquemas de tratamiento predominó las infecciones bacterianas en más del 70%, inclusive con el Rituximab, las infecciones en estos pacientes en su totalidad fueron de origen bacteriano. Tomando en cuenta que en todos los esquemas de tratamiento los corticoides fueron parte del tratamiento. Cabe recalcar que se tomó a los corticoides como manejo terapéutico general, no se relacionó la dosis de corticoides con la presentación de infecciones, puesto que este no fue el objetivo específico del presente estudio.

Del mismo modo, Zhan et al. (2017) en su estudio de casos y controles en el sureste de China, encontró que de los pacientes con infecciones bacterianas el 99,2% se administraban corticoides *(p=0,6)*, de los demás inmunosupresores que se administraron

en terapia conjunta, el 41,7% correspondían a ciclofosfamida (*p=0,1)* y micofenolato en el 28,9% *(p=0,5).*

Las infecciones por hongos, en esta investigación se presentaron en mayor frecuencia con fármacos citotóxicos, siendo en el 13,8% (*p=0,8).* Comparable con lo encontrado por Wang et al. (2014) en su revisión sistemática, donde reportó micosis invasivas en pacientes que recibían corticoides, principalmente, seguido de azatioprina, micofenolato y ciclofosfamida. A su vez, en Maryland, EE.UU., en el estudio prospectivo de Fangtham et al. (2014) se encontró Cándida con mayor frecuencia en pacientes que se administraban corticoides, en el 2,9% *(p<0,0001)* y antimaláricos en el 1,3% (*p=0,04).*

Las infecciones virales en mayor proporción se encontraron con el tratamiento combinado con corticoides+antimaláricos y citotóxicos, en el 8,6% (*p=0,8).* A su vez, en el estudio de Zhan et al. (2017), se reportó mayor frecuencia de infecciones virales con corticoides, asociado a otros inmunosupresores, siendo la ciclofosfamida y micofenolato los relevantes.

En el presente estudio, las infecciones parasitarias se encontraron en una proporción mínima, por lo que no se consideró relacionar con el tratamiento administrado en los pacientes.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- El LES, por la naturaleza de su fisiopatología puede causar lesión a nivel de cualquier órgano y sistema del individuo, así como, predisponer a otras enfermedades metabólicas, cardiovasculares, entre otras, sea por relación directa o secundaria al tratamiento.

- Las infecciones en pacientes con LES, se presentan en un alto grado de frecuencia, encontrándose en el 60,4% en este estudio, considerándose más de la mitad de los pacientes. Resultado que se relaciona con reportes de otros estudios del continente americano con similares características demográficas y desarrollo económico, a diferencia de países desarrollados americanos, europeos y asiáticos donde la prevalencia se reporta en menor porcentaje.

- Siendo la Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con LES, una condición sobreañadida para inmunodepresión incrementa el riesgo de infecciones.

- La presencia de complemento bajo en pacientes con LES, se encuentra en relación con el incremento de presentación de infecciones en estos pacientes.

- Condiciones clínicas asociadas, como nefropatía lúpica, SAF, HTA y anemia no demostraron tener una relación en la presencia de infecciones en pacientes con LES.

- Las bacterias son los principales agentes infecciosos presentes en las infecciones en pacientes con LES, encontrándose en el 80,1%. Siendo a nivel del tracto urinario, la mayor frecuencia de presentación. Y la Escherichia coli es el germen predominante en estudios microbiológicos.

- Aunque en esta investigación no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento administrado para LES y el riesgo de infecciones, al ser tratamientos inmunosupresores, principalmente los corticoides, contribuyen a un mayor riesgo de infecciones en estos pacientes.

6.2 RECOMENDACIONES

- Realizar una historia clínica clara, exhaustiva y completa, incluido el cálculo de SLEDAI, es un factor relevante para obtener resultados adecuados en el diagnóstico y manejo de los pacientes con LES.

- Tomar en cuenta el cuadro clínico de los pacientes con LES y considerar a las infecciones como un factor principal de descompensaciones de la enfermedad. Y ya que es complicado en algunos casos diferenciar la presentación clínica de actividad lúpica con procesos infecciosos, la procalcitonina es de ayuda en estos casos.

- En todos los casos de sospecha de infecciones bacterianas en pacientes con LES, se debe tomar cultivos antes del inicio de la terapia antibiótica.

- En pacientes en quienes se decida la administración de terapia biológica, es importante descartar previamente la existencia de enfermedades infecciosas, principalmente infecciones crónicas latentes como es el caso de hepatitis B.

- En Ecuador, considerando la prevalencia de tuberculosis, es importante tomar en cuenta el riesgo de infección por micobacterias que tienen los pacientes con LES, por lo tanto, considerar su estudio ante sospecha clínica y previo la utilización de terapia inmunosupresora, estimando una posible infección latente.

- Los pacientes con LES, deben ser vacunados para influenza, neumococo, HPV, hepatitis B y C en seronegativos.

- Por el riesgo de proliferación bacteriana desde focos sépticos dentales, se debe considerar un control odontológico periódico preventivo y ante procedimientos administrar profilaxis antibiótica.

- Tomando en cuenta, un criterio individualizado en los pacientes con LES, considerar el uso de terapia profiláctica para Pneumocystis Jirovecci, en casos meritorios.

6.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Por el método de recolección de datos, ya que fue basado en la revisión de historias clínicas, no se logró obtener información necesaria que se consideró importante analizar como factores predisponentes para infecciones en pacientes con LES, como es el caso de la relación con la actividad lúpica medida por SLEDAI, estado nutricional determinado por índice de masa corporal o nivel de albúmina, así como también, el nivel de procalcitonina en relación con el episodio de infección, debido a la ausencia de resultados de laboratorio y falta de cálculo de las escalas antes mencionadas.

- La ausencia de estudios microbiológicos en el 55,4% de los pacientes tratados por procesos infecciosos bacterianos, hizo que se subestime la frecuencia de presentación de ciertos gérmenes.

- Se consideró importante realizar un análisis de los criterios clínicos presentados al momento del proceso infeccioso, sin embargo, por la revisión documental de la información y el carácter retrospectivo del estudio, no se obtuvo datos suficientes para realizar un análisis minucioso con este fin.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta, I., Avila, G., Acosta, M., Aquino, A., Centurión, O. & Duarte, M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, *14*(1), 94–109. https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109

Aguirre, M., López, R. & Cuadrado, M. (2010). Lupus inducido por fármacos. *Medicina Clínica*, *135*(3), 124–129. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.04.035

Arenas, M. (2015). *diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con lupus eritematoso sistémico : Mantoux frente a t . spot . tb. Granada 2015*.

Ayala, A., Torres, E. & Montiel, D. (2017). Causas de fiebre en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. *Revista Virtual Sociedad Paraguaya Medicina Interna*, *4*(1), 35–45. https://doi.org/10.1016/S1405-8871(16)30045-1

Barba, J. (2003). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, *50*(1), 20–32. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192012000300014&script=sci_arttext&tlng=pt

Batún, J., Radillo, H. & Hernández, É. (2016). Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*, *23*(4), 242–249.

Berman, N. & Belmont, H. (2016). Disseminated cytomegalovirus infection complicating active treatment of systemic lupus erythematosus : an emerging problem. *Sage*, (2016), 1–4.

Bermúdez, W., Luna, Y. & Bermúdez, W. (2017). Lupus eritematoso sistémico. *Acta Médica Del Centro*, *11*(1), 82–95. https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-015-4/00158-1

Bermúdez, W., Vizcaino, Y., Fusté, C., González, A. & Egües, J. (2016). Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, *18*(2), 182–191.

Beyan, E., Beyan, C. & Turan, M. (2007). Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology*, *12*(3), 257–

261. https://doi.org/10.1080/10245330701214145

Bielsa, I. & Rodríguez, C. (2010). Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso, *29*, 100–110.

Bosch, X., Formiga, F. & López-Soto, A. (2012). Lupus eritematoso sistémico en el anciano. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, *47*(2), 71–75. https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.11.005

Cairoli, E., Espinosa, G. & Cervera, R. (2010). Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica de Chile*, *138*(7), 881–887. https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000700014

Calvo-Alén, J., Silva-Fernández, L., Úcar-Angulo, E., Pego-Reigosa, J. M., Olivé, A., Martínez-Fernández, C., … Aguirre-Zamorano, M. Á. (2013). Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clinica*, *9*(5), 281–296.

Canora, J., García, M., Mitjavila, F., Espinosa, G., Suárez, S., González-León, R., … Ruiz-Irastorza, G. (2017). Características clínicas al diagnóstico de una cohorte prospectiva de pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en servicios de Medicina Interna españoles: estudio RELES. *Revista Clínica Española*, *217*(1), 7–14. https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.09.006

Carrió, J. (2004). Hormonas sexuales y anticoncepción en lupus eritematoso sistémico. *Dr. J.R. Villavicencio*, *XII*, 99–103. Retrieved from http://www.villavicencio.org.ar/pdf/099 Hormonas sexuales y anticoncepcion en lupus eritematoso sistemico.pdf

Castrejón, I., Rúa-Figueroa, I., Rosario, M. P. & Carmona, L. (2014). Índices Compuestos Para Evaluar La Actividad De La Enfermedad Y El Daño Estructural En Pacientes Con Lupus Eritematoso: Revisión Sistemática De La Literatura. *Reumatología Clínica*, *10*(5), 309–320. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.012

Cervera, R & Font, J. (2005). Los corticoides en medicina. *JANO*, *LXVIII*, 1637–1646.

Chaves, W. G., Carrero, N. E. & Tejeda, M. J. (2015). Linfadenopatías generalizadas como primera manifestación de lupus eritematoso sistémico; un diagnóstico diferencial de enfermedad linfoproliferativa. Un reporte de dos casos. *Revista*

Colombiana de Reumatología, *22*(4), 225–230. https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.08.005

Chehab, G., Richter, J. G., Brinks, R., Fischer-Betz, R., Winkler-Rohlfing, B. & Schneider, M. (2018). Vaccination coverage in systemic lupus erythematosus-a cross-sectional analysis of the German long-term study (LuLa cohort). *Rheumatology (Oxford, England)*, *57*(8), 1439–1447. https://doi.org/10.1093/rheumatology/key120

Chen, D., Xie, J., Chen, H., Yang, Y., Zhan, Z., Liang, L. & Yang, X. (2016). Infection in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors. *Journal of Rheumatology*, *43*(9), 1650–1656. https://doi.org/10.3899/jrheum.151523

Consiglio, F. (2014). *Procalcitonina biomarcador de infecciones en enfermedades autoinmunes*.

Cozier, Y. C., Barbhaiya, M., Castro-, N., Costenbader, K. H. & Rosenberg, L. (2018). Relationship of cigarette smoking and alcohol consumption to incidence of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *Arthritis Care & Research*. https://doi.org/10.1002/acr.23703

Cruz Contreras, D. (2016). Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos; patogénesis, diagnóstico y trtamiento. *Revista de Hematología* , *17*(4), 256–261. Retrieved from http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re164d.pdf

Cuellar, L., Paz, E., Calvo, A. & Silicani, A. (2013). Lupus eritematoso sistémico e infección herpética. *Revista Médica Herediana*, *4*(3), 4–10. https://doi.org/10.20453/rmh.v4i3.422

Danza, Á., Graña, D., Goñi, M., Vargas, A. & Ruiz-irastorza, G. (2016). Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chile*, *144*, 232–240. https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012

Danza, A. & Ruiz-Irastorza, G. (2013). Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*, *22*(12), 1286–1294. https://doi.org/10.1177/0961203313493032

Díaz-Cortés, D., Correa-González, N., Díaz, M. C., Gutiérrez, J. M. & Fernández-Ávila,

D. G. (2015). Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*, *22*(1), 16–30. https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.001

Dubula, T. & Mody, G. M. (2015). Spectrum of infections and outcome among hospitalized South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, *34*(3), 479–488. https://doi.org/10.1007/s10067-014-2847-0

Enberg, M., Kahn, M., Goity, C., Villalón, M., Zamorano, J. &. Figueroa, F. (2009). Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica Chile*, *137*, 1367–1374.

Enriquez-Mejía, M. G. (2013). Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Medicina e Investigación*, *1*(1), 8–16.

Fangtham, M., Magder, L. & Petri, M. (2014). Oral candidiasis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *23*, 684–690. https://doi.org/10.1177/0961203314525247

Fernández-Ávila, D., N Rincón-Riaño, D., Bernal-Macías, S., M Gutiérrez Dávila, J. & Rosselli, D. (2017). Prevalencia y características demográficas del Síndrome Sjögren en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Revista Colombiana de Reumatología*, (August). https://doi.org/10.13140/RG.2.2.23584.07683

Fors Nieves, C. E. & Izmirly, P. M. (2016). Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Current Rheumatology Reports*, *18*(4), 1–7. https://doi.org/10.1007/s11926-016-0571-2

Galindo, M., Molina, R. A. & Álvarez, J. L. P. (2017). Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine (Spain)*, *12*(25), 1429–1439. https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.001

García Tello, A., Villegas Martínez, A. & González Fernández, A. F. (2002). Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Anales de Medicina Interna*, *19*(10), 539–543. https://doi.org/10.4321/S0212-71992002001000011

Gelpí Sabater, C. (2008). Anticuerpos en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas.

Especial mención al lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica*, *4*(1), 11–16. https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)76133-3

Gómez-Puerta, J. & Cervera, R. (2013). Lupus eritematoso sistémico (lupus). *Colegio Estadunidense de Reumatología*, *14*, 1–7. https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-959-1/00152-8

Gómez, D., Paladio, N., Sunyer, B. & Catalán, A. (2012). Tratamiento Del Lupus Eritematoso Sistémico. *Butlletí d' Informació Terapéutica*, *23*, 26–31. https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-307-0/00081-3

González León, R., Garrido Rasco, R., Chinchilla Palomares, E., García Hernández, F. J., Castillo Palma, M. J. & Sánchez Román, J. (2010). Tuberculosis en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatologia Clinica*, *6*(5), 256–261. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.11.002

González León, R., Castillo Palma, M. J., Garca Hernndez, F. J. & Sánchez Román, J. (2010). Infecciones graves en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sist??mico. *Medicina Clinica*, *135*(8), 365–367. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.03.026

Guillemette, T., Mancini, J., Jourde-Chiche, N., Sarlon, G., Amoura, Z., Harlé, J. R., … Chiche, L. (2014). Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis and Rheumatology*, *66*(9), 2503–2511. https://doi.org/10.1002/art.38731

Hsu, C.-L., Chen, K.-Y., Yeh, P.-S., Hsu, Y.-L., Chang, H.-T., Shau, W.-Y., … Yang, P.-C. (2005). Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Critical Care (London, England)*, *9*(3), R177–R183. https://doi.org/10.1186/cc3481

Jiménez-Alonso, J., Hidalgo-Tenorio, C., Ruiz-Irastorza, G. & Ramos-Casals, M. (2011). Lupus eritematoso sistémico 2011. *Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Sociedad Española de Medicina Interna*, 1–70.

Jordán, R. & Valledor, A. (2014). Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Revista Argentina de Reumatología*, *25*(2), 08-26.

Jung, J. Y. & Suh, C. H. (2017). Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean Journal of Internal Medicine*, *32*(3), 429–438. https://doi.org/10.3904/kjim.2016.234

Kiyohara, C., Washio, M., Horiuchi, T., Asami, T., Ide, S., Atsumi, T., … Nagai, M. (2012). Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: A case-control study in a Japanese population. *Journal of Rheumatology*, *39*(7), 1363–1370. https://doi.org/10.3899/jrheum.111609

Kokuina, E., Estévez del Toro, M., Gutiérrez, Á., Ortiz, A., Sánchez, Y. & Pérez Campos, D. (2015). Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, *VIII*, 104–111.

Kokuina, E. (2014). Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Medicina*, *53*(2), 201–223.

Kotokey, R., Rajkhowa, K., Chaliha, M. & Pegu, U. (2012). A study of cardiovascular manifestations in systematic lupus erythematosus in Upper Assam, *2*(1), 29–32. https://doi.org/10.1016/S1561-8811(12)80006-X

Lao, M., Chen, D., Wu, X., Chen, H., Qiu, Q., Yang, X. & Zhan, Z. (2018). Active tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China : a retrospective study. *Clinical Rheumatologyumatology*, (58).

Leis-Dosil, V. M. & Prats-Caelles, I. (2018). Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, *109*(1), 24–34. https://doi.org/10.1016/j.adengl.2017.11.004

Lewis, M. J. & Jawad, A. S. (2017). The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, *56*(1), i67–i77. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew399

Lin, W., Chen, Y., Chen, D., Lan, J., Chang, C., Yeh, H. & Yang, S. (2017). Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus*, *0*, 1–10. https://doi.org/10.1177/0961203317711009

Liu, P., Tan, H. Z., Li, H., Lim, C. C.& Choo, J. C. J. (2018). Infections in hospitalized lupus nephritis patients: characteristics, risk factors, and outcomes. *Lupus*, *27*(7), 1150–1158. https://doi.org/10.1177/0961203318768881

López Longo, F. (2011). Artropatía de Jaccoud: Algo más que lupus. *Seminarios de La Fundación Española de Reumatología*, *12*(2), 36–41. https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.10.001

Martínez-Godoy, M. P., Oliva-Gutiérrez, E., Zapata-Zúñiga, M. & Sánchez-Rodríguez, S. H. (2012). Lupus Eritematoso Generalizado: Características Generales, Inmunopatogenia y Antígenos de Relevancia. *Archivos de Medicina*, *8*(1), 1–7. https://doi.org/10.3823/083

Martínez, J., Rodríguez, M. & Silvero, E. (2008). Infecciones en el lupus eritematoso sistémico. *Med Clin(Barc)*, *130*(1), 15–16. https://doi.org/10.1157/13114557

McGlasson, S., Wiseman, S., Wardlaw, J., Dhaun, N. & Hunt, D. P. J. (2018). Neurological disease in lupus: Toward a personalized medicine approach. *Frontiers in Immunology*, *9*, 1–12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01146

Melgarejo Paniagua, P. A., Denis Doldán, A. E., Ferreira Gaona, M. I. & Díaz Reissner, C. V. (2016). Complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Del Nacional*, *7*(2), 15–19. https://doi.org/10.18004/rdn2015.0007.02.015-019

Miniño, M. (2008). Indice de actividad lúpica y tratamiento del lups eritematoso en dermatología. *Dermatología Revista Mexicana*, *52*(1), 20–28.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2013). *Lupus Eritematoso Sistémico (LES)*. Retrieved from http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/Guia_lupus.pdf

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2018). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis*. Retrieved from http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc

Miyawaki, Y., Sada, K., Asano, Y., Hayashi, K., Yamamura, Y., Hiramatsu, S., … Wada, J. (2018). Progressive reduction of serum complement levels: a risk factor for relapse in patients with hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *0*, 1–8. https://doi.org/10.1177/0961203318804892

Molina, J., Molina, J. & Espinoza, L. R. (1995). Prolactina y lupus eritematoso sist. *Acta*

Médica Colombiana, *20*(2), 95–99.

Muñoz-Grajales, C., Fernando, L., Peñaranda, P., Jaime, C., Franco, V., Darío, J. & Hernández, M. (2013). Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico, *20*(3), 141–147.

Ñamendys-Silva, S., Reyes-Ruiz, M., Rivero-Sigarroa, E. & Domínguez, G. (2018). Pronóstico de pacientes con lupus eritematoso generalizado en una unidad de cuidados intensivos. *Gaceta Médica de México*, *154*, 468–472.

Ocampo-Piraquive, V., Nieto-Aristizábal, I., Cañas, C. A. & Tobón, G. J. (2018). Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Review of Clinical Immunology*, *00*(00), 1–11. https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1538789

Páez Ardila, H. A., Suárez, L. E. L., Rodríguez, V. A. & Quintana, G. L. (2014). Micofenolato o tacrolimus comparado con ciclofosfamida en el tratamiento de nefritis lúpica: Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Colombiana de Reumatologia*, *21*(4), 213–225. https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2014.10.003

Parodi, R. (2006). Significado de la fiebre en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Anuario Fundación Dr. J.R. Villavicencio*, *XIV*, 151–154.

Pedraz, P., Bernabeu P & Vela, P. (2010). Lupus Eritematoso Sistémico. *Semin Arthritis Rheum* , *5*(10), 100–110. https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-959-1/00152-8

Pena González, A. & Rodríguez Casal, P. (2010). Manifestaciones pulmonares de Lupus Eritematoso Sistémico. *Pneuma*, *6*(3), 109–116. Retrieved from www.sogapar.info/index.php/Download.html?cid=143&fid=32..

Peñaranda-Parada, É., Fandiño, R. M., Rondón-Herrera, F., Restrepo-Suárez, J. F., Quintana, G. & Iglesias-Gamarra, A. (2011). History on the role of hormones and contraceptives in lupus. *Revista Colombiana de Reumatologia*, *18*(1), 8–25. https://doi.org/10.1016/S0121-8123(11)70059-7

Petri, M., Orbai, A.-M., Alarcón, G. S., & et al. (2012). Derivationand validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, *64*(8), 2677–2686. https://doi.org/10.1002/art.34473.Derivation

Piroozmand, A., Kashani, H. H. & Zamani, B. (2017). Correlation between Epstein-Barr Virus Infection and Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus : a Cross-Sectional Study, *18*, 523–527. https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.2.523

Pisoni, C., Sarano, J., Benchetrit, G., Rodriguez, D., Suarez, L., Perrota, C. & Manni, J. (2003). Vacunación antineumococo en paicentes con Lupus Eritematoso Sistémico. *MEDICINA*, *63*, 388–392.

Pons-Estel, G. J., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Bonfa, E., Caeiro, F., Sato, E., … Pons-Estel, B. A. (2015). Lupus in Latin-American patients: Lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*, *24*(6), 536–545. https://doi.org/10.1177/0961203314567753

Pretel, M. Marquès, L. & España, A. (2014). Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, *105*(1), 18–30. https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.09.007

Quintana, G., Fernández, A., Restrepo, J., Rojas, Adriana., Méndez, P., Rondón, F. & Sánchez, Álvaro. Iglesias, A. (2003). Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico, *10*(1), 32–45.

Rahman, A. & Isenberg, D. (2008). Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, *358*, 929–939. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_61618

Ramírez, L. A., Velásquez, J. F., Granda, P., Builes, C. A. & Jaimes, F. (2007). Asociación de actividad lúpica y el riesgo de infección nosocomial en pacientes de un Hospital universitario en Medellín: estudio prospectivo 2001-2004. *Revista Colombiana de Reumatología*, *14*(3), 177–186.

Ramos-Casals, M. Brito, M.Gil, V. Claver, G. & Bové, A. (2003). Las infecciones virales como simuladoras de un lupus eritematoso sistémico. *Medicina Integral*, *41*(1), 25–33.

Ranzani, O. T., Battaini, L. C., Moraes, C. E., Prada, L. F. L., Pinaffi, J. V, Giannini, F. P., … Park, M. (2011). Outcomes and organ dysfunctions of critically ill patients with systemic lupus erythematosus and other systemic rheumatic diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et Al.]*, *44*(11), 1184–1193. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500132

Ribeiro, F. M. & Signorelli, F. (2017). The role of infections in neuropsychiatric lupus. *Lupus*, *26*(5), 490–496. https://doi.org/10.1177/0961203317691375

Rodríguez, R., Diéguez, M., López, J., Alberteris, A., Valle, I. & Miguel-Soca, P. (2017). Comportamiento clínico epidemiológico del síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, *18*(December 2016), 246–261.

Rodríguez, J. & Khamashta, M. A. (2013). Avances de interés clínico en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome antifosfolípido. *Revista Clínica Española*, *213*(2), 108–113. https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.04.003

Roverano, S., Gallo, J., Gontero, R. & Paira, S. (2014). Desenlace de pacientes con nefropatia lúpica demostrada por biopsia. *Revista Argentina de Reumatología*, *25*(3), 10–14.

Rúa-Figueroa, Í. & Erausquin, C. (2008). Factores Asociados A La Mortalidad Del Lupus Eritematoso Sistémico. *Seminarios Del A Fundación Española De Reumatología*, *9*, 219–234.

Rúa-Figueroa, Iñigo. López-longo, F. J., Calvo-alén, J., Galindo-izquierdo, M., Loza, E., García, M. J. & Yebenes, D. (2014). Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad de Reumatología : objetivos y metodología Espa nola. *Reumatología Clinica*, *10*(1), 17–24. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.04.013

Ruiz-Irastorza, G., Espinosa, G., Frutos, M. A., Jiménez-Alonso, J., Praga, M., Pallarés, L., … Quereda, C. (2012). Diagnosis and treatment of Lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish society of internal medicine (SEMI) and the Spanish society of nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*, *32*(SUPPL. 1), 1–45. https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298

Sabio, J. & Jiménez-Alonso, J. (2003). Antipalúdicos en el tratamiento De Las Enfermedades Autoinmunes. *Medicina Integral*, *41*(3), 34–43.

Saldaña-Anguiano, M., Bonilla-Lara, D., Flores-Chávez, A., Contreras-Moreno, M. G., Saucedo-Ulloa, M., Aguirre-Romo, A., … González-López, L. (2015). Importancia de las infecciones en el lupus eritematoso sistémico. *El Residente*, *10*(1), 31–37.

Sánchez-Schmidt, Julia . Pujol-Vallverdú, R. (2006). Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. *Seminarios de La Fundacion Espanola de Reumatologia*, *7*, 12–26.

Sánchez H, Y. & Carvallo V, A. (2004). Uso de metotrexato en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica de Chile*, *132*(2), 195–201. https://doi.org/10.4067/S0034-98872004000200009

Santamaría, Y. Sánchez, J. Fajardo, J. & Figuerosa, C. (2018). Invasive fungal infections in Argentine patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, pp. 1–7. https://doi.org/10.1177/0961203313496342

Saucedo-Ulloa, M., Contreras-Moreno, M. G., Saldaña-Anguiano, J. M., Idaly Casillas-Iglesias, F., Rincón-Sánchez, A., Verónica Lujano-Benítez, A., … Aurora Martínez-García, E. (2015). Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Residente*, *10*(1), 4–11. Retrieved from http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr151b.pdf

Sciascia, S., Radin, M., Roccatello, D., Sanna, G. & Bertolaccini, M. L. (2018). Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus. *F1000Research*, *7*(0), 970. https://doi.org/10.12688/f1000research.13941.1

Senabre, J. M., Rosas, J., Salas, E., Barber, X., Baixa, H. M., Alicante, V., … Elche, H. (2010). Fármacos inmunomoduladores. In *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR* (pp. 977–997).

Severiche Maury, D. M., Escobar, M. R., Naranjo, L. A. G., García, A. L. V., Vahos, C. H. M. & Duque, G. M. V. (2014). Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: Características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, *21*(4), 183–192. https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2014.10.002

Silva Fernández, L., Sánchez. Andréu, J. & Ginzler, E. M. (2008). Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatología Clínica*, *4*(4), 140–151. https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)71823-0

Silvariño, R., Ottati, G. & Noboa, O. (2015). Nefropatía Lúpica. *Revista Médica Uruguay*, *31*(1), 64–78. Retrieved from http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatia-lupica-164

Skare, T. L., Dagostini, J. S., Zanardi, P. I. & Nisihara, R. M. (2016). Infections and systemic lupus erythematosus. *Einstein (São Paulo)*, *14*(1), 47–51. https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3490

Stojan, G. & Petri, M. (2018). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Current Opinion in Rheumatology*, *30*(2), 144–150. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480

Takvorian, S. U., Merola, J. F. & Costenbader, K. H. (2014). Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *23*(6), 537–544. https://doi.org/10.1177/0961203313501400

Taverner, D., Calvet, J., Maymó, J. & Carbonell, J. (2009). Profilaxis anti-Pneumocystis jiroveci en pacientes reumáticos tratados con glucocorticoides. *Seminarios de La Fundacion Espanola de Reumatologia*, *10*(2), 53–55. https://doi.org/10.1016/S1577-3566(09)71496-4

Teles, K. A., Medeiros-Souza, P., Lima, F. A. C., Araújo, B. G. & Lima, R. A. C. (2016). Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, *57*(6), 596–604. https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.008

Touma, Z., Urowitz, M. B., Ibañez, D. & Gladman, D. D. (2011). SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in a longitudinal evaluation. *Lupus*, *20*(1), 67–70. https://doi.org/10.1177/0961203310385163

Tovar, H., Barragan, B., Sprockel, J. & Alba, M. (2016). Infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2. *Revista Chilena de Endocrinologia y Diabetes*, *9*(1), 6–10.

Úcar Angulo, E. & García, N. R. (2008). Comorbilidad en lupus eritematoso sistémico. *Reumatologia Clinica Suplementos*, *4*(SUPPL. 1), 17–21. https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)76134-5

Ugarte-Gil, M. Alarcón, G. (2014). *MANUAL SER*.

Van Vollenhoven, R., Hahn, B., Tsokos, G., Wagner, C., Lipsky, P., Hsu, B., … Rose, S. (2018). S7A:8 Efficacy and safety of ustekinumab, an interleukin 12/23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2, randomised

placebo-controlled study. *Lupus Science & Medicine*, *5*(Suppl 1), 1–10. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32167-6

Velásquez Franco, C. J., Zuluaga Henao, M. P., Pineda, F. L., Montoya, S. P., Vallejo, E. O., Rodríguez Padilla, L. M., … Mesa Navas, M. A. (2017). Baja masa ósea y osteoporosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*, *24*(1), 4–10. https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.11.003

Velázquez-Cruz, R., Jiménez-Morales, S., Ramírez-Bello, J., Aguilar-Delfín, I., Salas-Martínez, G., Baca Ruíz, V., & Orozco Orozco, L. (2012). [Systemic lupus erythematosus: genomics of the disease]. *Gaceta Médica de México*, *148*, 371–380. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22976755

Villalobos, M. 2012. (2012). Artículo Original : Enfermedades Infecciosas En Pacientes Con Lupus Eritematoso Sistémico En El Hospital Calderón Guardia : Caracterización , Incidencia , Profilaxis Y Factores. *Revista Clínica de La Escuela de Medicina UCR-HSJD*, *2*(IV), 21–34.

Wang, L. R., Barber, C. E., Johnson, A. S. & Barnabe, C. (2014). Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(3), 325–330. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.06.001

Washio, M., Horiuchi, T., Kiyohara, C., Kodama, H., Tada, Y., Asami, T., … Nagai, M. (2006). Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: Findings from the KYSS study. *Modern Rheumatology*, *16*(3), 143–150. https://doi.org/10.1007/s10165-006-0474-6

Wolfe, R. M. & Peacock, J. E. (2017). Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented? *Current Rheumatology Reports*, *19*(6). https://doi.org/10.1007/s11926-017-0664-6

Yurkovich, M., Vostretsova, K., Chen, W. & Aviña-Zubieta, J. A. (2014). Overall and Cause-Specific Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care & Research*, *66*(4), 608–616. https://doi.org/10.1002/acr.22173

Zhan, Z., Lao, M., Su, F., Chen, D., Liang, L. & Yang, X. (2017). Hospital-acquired

infection in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study in a southern Chinese population. *Clinical Rheumatology*. https://doi.org/10.1007/s10067-017-3919-8

Zonana-Nacach, A., Rodríguez-Guzmán, L. M., Jiménez-Balderas, F. J., Camargo-Coronel, A., & Peña. Escobedo, J. & Fraga, A. (2002). Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. *Salud Pública de México*, *44*(3), 213–218.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento para recolección de información

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Prevalencia y factores de riesgo de infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de Quito en el periodo de enero de 2015 a enero de 2018

MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: ☐

Edad del paciente en años: ☐

Tiempo de diagnóstico de LES, en años: ☐

Sexo: 1. Hombre ☐ 2. Mujer ☐

Procedencia: 1. Costa ☐ 2. Sierra ☐ 3. Oriente ☐ 4. Región insular ☐ 5. Extranjero ☐

Etnia: 1. Blanca ☐ 2. Negra ☐ 3. Asiática ☐ 4. Mestiza ☐ 5. Indígena ☐

Comorbilidades: 1. DM 2 ☐ 2. HTA ☐ 3. Enfermedades pulmonares ☐ 4. Hipotiroidismo ☐

5. Hipertiroidismo ☐ 6. Osteoporosis ☐ 7. Otros ☐ _____

Nefropatía lúpica: 1. Si ☐ 2. No ☐

Neurolupus: 1. Si ☐ 2. No ☐

Enfermedades cardiovasculares: 1. Si ☐ 2: No ☐

Presencia de SAF: 1. Si ☐ 2. No ☐

Tipo de anemia: 1. Enfermedades crónicas ☐ 2. Hemolítica ☐ 3. Ferropénica ☐ 3. No anemia ☐

Nivel de complemento: 1. C3 bajo ☐ 2. C4 bajo ☐ 3. C3 y C4 bajo ☐ 4. Normal ☐ 5. No determinado ☐

Niv3el de leucocitos: 1. Leucopenia ☐ 2. Normal ☐ 3. Leucocitosis ☐

Nivel de linfocitos: 1. Linfopenia ☐ 2. Normal ☐ 3. Linfocitosis ☐

Tratamiento: 1. Corticoide ☐ 2. Ciclofosfamida ☐ 3. Rituximab ☐ 4. Metotrexate ☐

5.Antimaláricos ☐ 6. Citotóxicos ☐ 7. Antimaláricos+citotóxicos ☐

Proceso infeccioso: 1. Si ☐ 2. No ☐

Tipo de infección: 1. Bacteriana ☐ 2. Viral ☐ 3. Parasitaria ☐ 4. Micótica ☐

Localización de la infección: 1. Urinario ☐ 2. Dérmico ☐ 3. Respiratorio alto ☐ 4. Pulmonar ☐

5. Tejidos blandos ☐ 6. Osteoarticular ☐ 7. Genital ☐ 8. Sistémico ☐ 9. Gastrointestinal ☐

10. Visceral ☐ 11. Cardiaco ☐ 12. Ocular ☐ 13. Ótico ☐ 14. Sanguíneo ☐ 15. Oral ☐

16. Ganglionar ☐ 17. Otros ☐ _____

Cultivos:

Fecha	Origen	MICROORGANISMO

Anexo 2. Fotografías



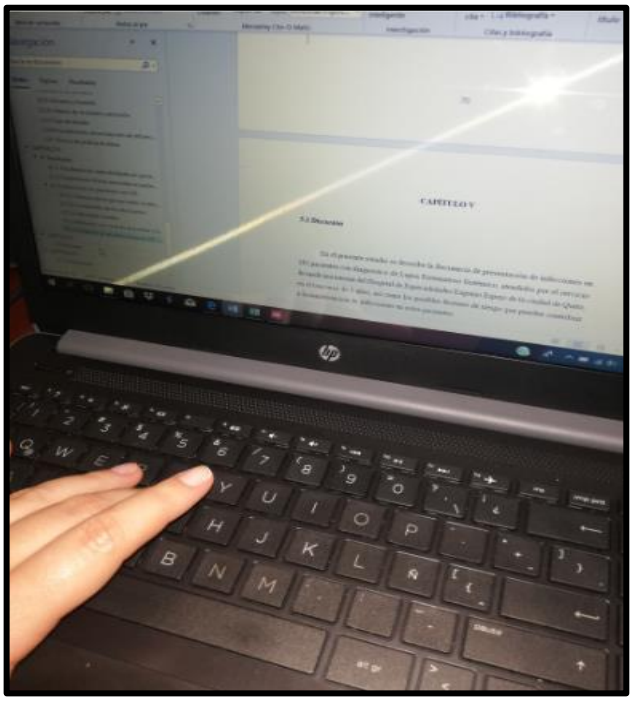
1. Selección de historias clínicas en el departamento de estadística del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito



2. Revisión de historias clínicas de los pacientes con LES del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito



3. Selección de datos necesarios para realizar la investigación



4. Análisis y discusión de los datos obtenidos en la investigación



5. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito