

Factores asociados a infecciones serias en pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico

Factors associated with serious infections in patients hospitalized with systemic lupus erythematosus

Erika Janeth Noriega-Zapata^{1,2,a}, Manuel Francisco Ugarte Gil^{1,3,b}, Víctor Román Pimentel Quiroz^{1,3,c}, Rocío Violeta Gamboa Cárdenas^{1,3,d}, Cristina Reátegui Sokolova^{1,4,e}, Mariela Medina Chinchón^{1,f}, Francisco Zevallos Miranda^{1,g}, José Luis Alfaro Lozano^{1,5,h}, Jorge Mariano Cucho Venegas^{1,f}, Zoila Julia Rodríguez Bellido^{1,5,f}, Risto Alfredo Perich Campos^{1,5,f}

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú.

³ Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

⁴ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

⁵ Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Médico especialista en reumatología, ORCID: 0000-0002-7769-1386

^b Médico especialista en reumatología, ORCID: 0000-0003-1728-1999

^c Médico especialista en reumatología, ORCID: 0000-0002-3638-7054

^d Médico especialista en reumatología, ORCID: 0000-0002-2870-0522

^e Médico especialista en reumatología, ORCID: 0000-0003-3421-2717

^f Médico especialista en reumatología

^g Médico especialista en reumatología, ORCID: 0000-0001-6021-3540

^h Médico especialista en reumatología, ORCID: 0000-0001-7741-6117

An Fac med. 2022;83(1):25-33. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.22402>.

Correspondencia:

Erika Janeth Noriega Zapata
emo48@yahoo.es

Recibido: 4 de enero 2022

Aprobado: 26 de febrero 2022

Publicación en línea: 8 de marzo 2022

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Noriega-Zapata E, Ugarte M, Pimentel V, Gamboa R, Reátegui C, Medina M, et al. Factores asociados a infecciones serias en pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico. An Fac med. 2022;83(1):25-33. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.22402>

Resumen

Introducción. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) existe incremento de infecciones debido a la propia enfermedad, al uso de inmunosupresores y corticoides. **Objetivo.** Identificar los factores asociados a infecciones serias en pacientes lúpicos en un hospital de referencia nacional. Estudio retrospectivo, analítico, de casos y controles en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú. **Métodos.** Se analizó el registro de pacientes hospitalizados en el periodo de estudio, los casos fueron pacientes en los que se demostró la etiología de la primera infección durante su hospitalización. Los controles fueron pacientes lúpicos hospitalizados sin infecciones en el mismo periodo de estudio. Se analizaron variables asociadas al desarrollo de infecciones. **Resultados.** 61 pacientes de 390 hospitalizados desarrollaron infecciones durante su hospitalización. 48 desarrollaron 1 solo evento infeccioso (en 40 se demostró etiología). Los casos tuvieron mayor actividad, daño y comorbilidad en comparación con los controles. En el análisis univariado, el salario ($p=0,031$), el uso de inmunosupresores a la admisión (previo: $p=0,004$ y actual: $p=0,004$), el uso de glucocorticoides (<30 días: $p=0,015$ y >30-360 días: $p=0,028$), la actividad ($p=0,029$) y el daño ($p=0,026$) producido por la enfermedad, y el tiempo de hospitalización ($p=0,045$) tuvieron asociación estadísticamente significativa. En el análisis multivariado, los días de hospitalización se asociaron al desarrollo de infecciones. **Conclusiones.** Existió asociación entre días de hospitalización y el desarrollo de infecciones serias en pacientes lúpicos durante el periodo de estudio.

Palabras clave: Infección; Lupus Eritematoso Sistémico; Medidas de Asociación, Exposición, Riesgo o Desenlace (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Lupus patients have an increased risk of developing infections due to the disease, use of immunosuppressants and corticosteroids. **Objective.** To identify the associated factors for serious infections in lupus patients in a national referral hospital. Retrospective, analytical, case-control study in the Rheumatology Service of the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital, Lima, Peru. **Methods.** The registry of hospitalized patients in the study period was analyzed, the cases were patients in whom the etiology of the first infection developed their hospitalization. Controls were hospitalized lupus patients without infections in the same study period. Variables predisposing to the development of infections were analyzed. **Results.** 61 patients out of 390 hospitalized developed infections during their hospitalization. 48 developed 1 only infectious event (in 40 an etiology developed). The cases had higher damage, activity and comorbidity compared to the controls. In the univariate analysis, salary ($p = 0.031$), use of immunosuppressants upon admission (previous: $p = 0.004$ and current: $p = 0.004$), use of glucocorticoids (<30 days: $p = 0.015$ and > 30-360 days: $p = 0.028$), activity ($p = 0.029$) and damage ($p = 0.026$) produced by the disease and length of hospitalization ($p = 0.045$), had a statistically significant association. In the multivariate analysis, the days of hospitalization were associated with the development of infections. **Conclusions.** There is an association between days of hospitalization and the development of serious infections in lupus patients in the study period.

Keywords: Infection; Systemic Lupus Erythematosus; Measures of Association, Exposure, Risk or Outcome (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ⁽¹⁾. Las infecciones representan aproximadamente el 19,2% de las causas de hospitalización en pacientes lúpicos ⁽²⁾. Las infecciones serias son aquellas que requieren para su tratamiento hospitalización, ameritan antimicrobianos intravenosos o pueden producir la muerte del paciente ⁽³⁾. Las tasas de infecciones severas en pacientes lúpicos son hasta 12 veces más altas en la población en general ⁽⁴⁾. La tasa de incidencia en pacientes lúpicos con terapia inmunosupresora se ha calculado entre 14,6% a 24,6% aproximadamente ⁽⁵⁾.

En pacientes lúpicos existe predisposición al desarrollo de infecciones debido a la disfunción del sistema inmunológico celular y humoral ⁽⁶⁾. Además, se reconocen otros factores que pueden incrementar el riesgo para desarrollar infecciones como el uso de prednisona a dosis superiores a 7,5 mg, dosis altas de metilprednisolona, y el tratamiento inmunosupresor ⁽⁷⁾.

La ciclofosfamida (CYC) se ha asociado como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con LES ⁽⁸⁾. En un estudio realizado entre usuarios recientes de inmunosupresores con micofenolato (MMF), azatioprina (AZA) o ciclofosfamida (CYC) las tasas de infecciones severas no difirieron ⁽⁹⁾. Las infecciones en pacientes lúpicos hospitalizados pueden presentarse en aquellos con actividad severa de la enfermedad, especialmente si presentan nefropatía lúpica y utilizan tratamiento con dosis altas de corticoides o inmunosupresores ⁽¹⁰⁾. Se ha reportado incremento del desarrollo de infecciones oportunistas en pacientes con LES hospitalizados ⁽¹¹⁾. El daño de la enfermedad medido por el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index* (SDI) se ha considerado factor de riesgo para el desarrollo de infecciones serias en una cohorte de pacientes con LES latinoamericanos ⁽¹²⁾.

En estudios previos se han reportado los factores de riesgo para desarrollar infecciones serias en pacientes lúpicos; sin embargo, no existen datos en la población que se atiende en nuestro hospital.

El objetivo de este estudio fue identificar los factores de asociación de infecciones serias en pacientes con LES hospitalizados en un hospital de referencia en el periodo de 2017 al 2019, con la finalidad de optimizar el manejo de estos pacientes.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico, de casos y controles, retrospectivo. Los casos fueron pacientes con lupus que desarrollaron una infección seria durante su hospitalización en el servicio de reumatología y los controles los pacientes con lupus hospitalizados que no desarrollaron infección durante su hospitalización; durante los años 2017 a 2019. Se pareo por edad, sexo y tiempo de enfermedad. El equipo de investigación estuvo conformado por reumatólogos del servicio capacitados en el llenado de la ficha de recolección de datos. Previamente se realizó una prueba piloto para estimar el tiempo necesario para recolectar la información, determinar si existían dudas para el llenado de la ficha y revisar si existían errores en su elaboración. La información obtenida se almacenó electrónicamente en una base de datos.

Población, criterios de inclusión y exclusión

El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) es un hospital docente de referencia nacional que pertenece a la seguridad social (EsSalud). El servicio de reumatología atiende a pacientes con afecciones reumatológicas diversas siendo los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) los que se hospitalizan con más frecuencia. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de LES en el servicio de reumatología en el periodo 2017 al 2019. Los casos estuvieron representados por todos los pacientes con LES en los cuales se logró aislar o demostrar el agente microbiológico causante de la primera infección durante su hospitalización, se excluyeron aquellos que presentaron eventos recurrentes infecciosos y aquellos en los

que no se identifique la etiología de la infección. Los controles fueron pacientes lúpicos hospitalizados sin infección en el mismo periodo de estudio, pareados según la edad del paciente y el tiempo de enfermedad (± 2 años). La recolección de la información se realizó mediante documentación, tomando los datos de la revisión de las historias clínicas y también se revisó el sistema informático en caso de dudas o información incompleta. Se incluyeron a pacientes que cumplan criterios de clasificación para LES según los criterios ACR (*American College of Rheumatology*) de 1997 y que estuvieran hospitalizados en el servicio de reumatología del HNGAI durante el periodo de estudio. Se excluyeron aquellos en los que no se identificó el agente infeccioso ya se mediante métodos directos o indirectos.

Definición de infección seria

Las infecciones serias son aquellas que requieren tratamiento intravenoso, hospitalización o pueden producir la muerte del paciente ⁽³⁾. La etiología de todas las infecciones serias se documentó mediante observación directa al microscopio, cultivo, serología o informes de pruebas de reacción de cadena de la polimerasa (PCR).

Instrumento

La ficha de recolección de datos fue validada por los asistentes del servicio. Además, se incluyó dos índices validados internacionalmente. El SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Diseases Activity Index*) ⁽¹³⁾ es un índice validado para medir la actividad en pacientes con LES, que incluye evaluaciones clínicas, prueba de laboratorio y exámenes inmunológicos con puntajes predeterminados si existen alteraciones presentes. El daño por enfermedad se registró utilizando el SDI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology*) ⁽¹⁴⁾, que registra el daño resultante del LES, comorbilidades o la terapia.

La ficha de recolección de datos tuvo la siguiente estructura: 1) información relacionada con el paciente a la admisión (datos sociodemográficos y clínicos del paciente: género, estado civil, grado

de instrucción, trabajo, edad promedio, edad al diagnóstico de la enfermedad, tiempo de enfermedad, SLEDAI, SDI, comorbilidades), 2) datos relacionados a la hospitalización en el Servicio de Reumatología del HNGAI donde se evidenció la infección seria: antecedente de hospitalización en unidad de cuidados intensivos (UCI), uso de metilprednisolona (MTP), tiempo de exposición a glucocorticoides en la admisión: nunca, días (<30 días), meses (>30-≤365 días), años (>365 días), dosis de prednisona (PDN), uso de inmunosupresores a la admisión (nunca, previo, actual), uso de hidroxiquina (HCQ) (nunca, previo, actual), tiempo de exposición a inmunosupresores durante la hospitalización: nunca, días (<30 días), meses (>30-≤365 días), años (>365 días), hospitalizaciones previas, días de hospitalización en el servicio de reumatología y en el Hospital Nacional Guillermo Almenara (HNGAI)

Variables

Las variables evaluadas fueron las siguientes: 1) Datos sociodemográficos: género, estado civil, trabajo, grado de instrucción del paciente, edad promedio, edad al diagnóstico y tiempo de enfermedad, 2) Datos clínicos del paciente: actividad y daño de enfermedad evaluados mediante los índices de SLEDAI⁽¹³⁾ e índice SDI⁽¹⁴⁾ respectivamente, comorbilidades 3) Factores asociados al desarrollo de infecciones serias relacionadas al tratamiento: uso de metilprednisolona e hidroxiquina, tiempo de exposición a glucocorticoides, uso de inmunosupresores a la admisión, tiempo de exposición de inmunosupresores durante la hospitalización, dosis de prednisona durante hospitalización, 4) Factores asociados al desarrollo de infecciones serias asociados a la hospitalización: hospitalizaciones previas, hospitalización en UCI, días de hospitalización en el servicio de reumatología y en el HNGAI.

Análisis estadístico

Los pacientes con y sin infección seria se compararon en datos socio-demográficos y clínicos. Para las variables cualitativas se establecieron números y por-

centajes. En las variables cuantitativas se utilizó la media y derivación estándar. Se calculó la dosis media y frecuencia de uso de los inmunosupresores usados por casos y controles. Se realizó un análisis univariado y multivariado mediante regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo del desarrollo de infecciones graves en pacientes lupus hospitalizados. Para determinar los factores de asociación se evaluaron las características sociodemográficas-clínicas, del tratamiento y de la hospitalización de todos los eventos infecciosos ocurridos en el periodo de estudio y se comparó con el grupo control. Los resultados se presentaron en tablas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones Éticas

El estudio tuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

RESULTADOS

Se hospitalizaron un total de 390 pacientes con diagnóstico de LES en el Servicio de Reumatología del HNGAI en el periodo 2017 al 2019, de los cuales 61 (15,6%) presentaron infecciones serias, 48 presentaron un solo evento infeccioso, de éstos se logró identificar la etiología de las infecciones en 40 pacientes lúpicos activos. Se excluyeron 6 pacientes por no lograr encontrar un control con su mismo sexo, edad y tiempo de enfermedad.

La distribución por sexo, edad y tiempo de enfermedad fue similar entre casos y controles. En el grupo de casos predominó el estado civil con pareja (61,8%) y en el grupo control sin pareja (55,9%). El grado de instrucción más frecuente fue el superior en ambos grupos (61,8% en los casos y 58,8% en los controles). El trabajo no asalariado fue más frecuente en los casos (61,8%) y el trabajo asalariado fue más frecuente en los controles (61,8%). La media de edad (desviación estándar) en el grupo de casos fue 39,2 ($\pm 12,1$) años y en los controles fue 39,2 ($\pm 11,9$) años. La media del nivel de actividad medida por SLEDAI fue 11,9 ($\pm 5,8$)

en el grupo de casos y de 9,0 ($\pm 4,5$) en el grupo de los controles. La media del nivel de daño medido por SDI fue 1,7 ($\pm 1,8$) en los casos y 0,82 ($\pm 1,2$) en los controles (Tabla 1).

Los casos adquirieron el proceso infeccioso principalmente a nivel intrahospitalario, la etiología más frecuente fue por bacterianas y la mayoría no estuvieron hospitalizados en UCI antes o después de su hospitalización en el servicio de reumatología. (Tabla 2).

Los factores asociados al desarrollo de infecciones serias en el análisis univariado fueron: trabajo (con/sin salario) ([OR] 0,338 [IC 95%] 0,126-0,906), el uso de inmunosupresores a la admisión: previo ([OR] 4,487 [IC 95%] 1,604-12,557) y actual ([OR] 0,227 [IC 95%] 0,082-0,630), tiempo de exposición a glucocorticoides a la admisión: días ([OR] 0,073 [IC95%] 0,009-0,607), meses ([OR] 4,091 [IC 95%] 1,162-14,397), los días de hospitalización en el Hospital Nacional Guillermo Almenara ([OR] 1,034 [IC 95%] 1,001-1,067), el índice de actividad medido por SLEDAI ([OR] 1,118 [IC 95%] 1,012-1,236) y el índice de daño medido por SDI ([OR] 1,474 [IC 95%] (1,048-2,072) (Tabla 3).

En el análisis multivariado la variable días de hospitalización en el HNGAI fue estadísticamente significativa como factor de asociación para el desarrollo de infecciones serias (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Las infecciones producen entre el 11 al 25 % de las hospitalizaciones en pacientes con LES, y esta enfermedad incrementa la posibilidad de desarrollar infecciones de 2 a 6 veces en comparación con la población en general⁽¹⁵⁾ debido a la susceptibilidad genética de la misma enfermedad y el tratamiento en base a corticoides e inmunosupresores⁽¹⁾.

El LES se presenta principalmente en mujeres en edad fértil, el sexo femenino predomina en esta enfermedad con una relación de incidencia entre mujeres y varones de 6-10/1^(16,17). El sexo no se ha relacionado con un incremento de mortalidad en pacientes con LES por infecciones⁽¹⁸⁾. El grado de instrucción superior

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con LES hospitalizados con infecciones serias. Servicio de Reumatología HNGAI, 2017 – 2019.

Variable	Casos N= 34	Controles N= 34
Género: Femenino / Masculino (%)	33/1 (97/3)	33/1 (97/3)
Estado civil		
- Sin pareja (Soltero, divorciado, viudo)	13 (38,2%)	19 (55,9%)
- Con pareja (Casado, conviviente)	21 (61,8%)	15 (44,1%)
Grado de instrucción		
- Secundaria completa e incompleta y Primaria completa e incompleta	13 (38,2%)	14 (41,2%)
- Superior	21 (61,8%)	20 (58,8%)
Trabajo		
- Asalariado	13 (38,2%)	21 (61,8%)
- No Asalariado	21 (61,8%)	13 (38,2%)
Edad (años, DE)	39,2 (+12,1)	39,2 (+11,9)
Edad al diagnóstico (años, DE)	32,7 (+14,3)	32,7 (+13,4)
Tiempo de enfermedad (meses, DE)	79,3 (\pm 99,3)	80,3 (\pm 93,9)
SLEDAI (mediana, DE)	11,9 (+5,8)	9,0 (+4,5)
SDI (mediana, DE)	1,7 (+1,8)	0,8 (+1,2)
Comorbilidad		
- No	21 (61,8%)	27 (79,4%)
- Si	13 (38,2%)	07 (20,6%)
Diabetes mellitus	03 (08,8%)	01 (03,0%)
Enfermedad renal crónica no HD	05 (14,7%)	06 (17,6%)
Cirrosis Hepática	02 (05,9%)	0
Cáncer (Mesotelioma, Adenocarcinoma-ovario)	02 (05,9%)	0
Cardiomiopatía dilatada	01 (02,9%)	0
Tiempo de exposición a inmunosupresores durante hospitalización		
Nunca	0	01 (03,0%)
Días (\leq 30 días)	04 (11,8%)	07 (20,6%)
Meses (>30 días y \leq 365 días)	13 (38,2%)	08 (23,5%)
Años (>365 días)	Años (>365 días)	18 (52,9%)

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Diseases Activity Index*SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*

fue el más frecuente en ambos grupos en nuestro estudio debido a que la mayoría de pacientes asegurados son trabajadores contratados por empleadores con estudios superiores (técnicos o universitarios). Respecto al trabajo remunerado existió diferencia entre ambos grupos, predominó el trabajo asalariado en el grupo de controles, mientras que en el grupo de pacientes infectados prevaleció el trabajo no asalariado, esto puede

deberse a que nuestro grupo de casos tiene también mayor daño producido por la enfermedad que se podría asociar con mayor discapacidad. El riesgo comparativo de infecciones en pacientes con LES es mayor en pacientes más jóvenes en comparación con la población en general y similar a la población general en pacientes mayores⁽¹⁵⁾. El tiempo de enfermedad de nuestros pacientes fue superior a lo reportado por un estudio de referencia

que menciona un tiempo de enfermedad promedio de 24 meses principalmente debido a la actividad de enfermedad y a las infecciones⁽¹⁹⁾. esto se debe al porcentaje de pacientes con incremento del daño fue mayor a lo reportado por otras series, que han señalado un SDI de 1. También encontramos que la actividad producida por enfermedad fue mayor a lo reportado por otros autores (valor medio de SLEDAI 9)⁽¹²⁾.

Tabla 2. Distribución de casos según el lugar donde adquirió la infección, la etiología de las infecciones y hospitalización en UCI, de pacientes con LES hospitalizados con infecciones serias. Servicio de Reumatología HNGAI, 2017 – 2019

Variable	Casos N=34
Lugar donde adquirió de la infección (%)	
Intrahospitalario	27 (79,4%)
Extrahospitalario	7 (20,6%)
Etiología de infección presentada (%)	
Bacteriana	28 (82,4%)
Micótica	3 (8,8%)
Viral	2 (5,9%)
Parásitos	1 (2,9%)
Hospitalización en UCI (%)	
No	30 (88,2%)
Sí	4 (11,8%)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Respecto a la distribución de los casos infectados, el mayor porcentaje proviene de pacientes con infecciones intrahospitalarias, se ha reportado que estas son más difíciles de tratar debido a la complejidad de patógenos en el ambiente hospitalario muchas veces resistentes a tratamiento antimicrobianos⁽¹⁰⁾. Además, principalmente las infecciones fueron producidas por bacterias, similar a lo reportado por otros autores⁽⁷⁾, seguida de infecciones micóticas y virales; otros autores han mencionado que las infecciones virales son más frecuentes que las micóticas y principalmente se observan en pacientes con mayor inmunosupresión⁽¹⁵⁾. En nuestro estudio 3 pacientes fueron transferidos desde la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) al servicio de reumatología y solo uno paso a UCI por causas infecciosas. En pacientes lúpicos se ha reportado que la sepsis es la causa de mayor demanda de hospitalización en UCI, y se ha asociado con muertes a corto plazo⁽²⁰⁾.

En el análisis univariado, la probabilidad de que pacientes lúpicos hospitalizados presenten infecciones serias es mayor en el grupo que tiene trabajo sin salario. Los pacientes con LES requieren tratamiento médico y farmacológico oportuno, el cual muchas veces está limitado por aspectos económicos de la población. La población estudiada tiene

un seguro de salud; sin embargo, el diferimiento de citas sigue siendo un problema para el acceso de servicios de salud, se ha demostrado diferencias entre la morbilidad y mortalidad entre pacientes que acceden a los servicios de salud públicos en comparación con los privados, evidenciando que el status socioeconómico se relaciona fuertemente con el pronóstico de salud⁽²¹⁾.

Respecto a la hospitalización en UCI se presentó con mayor frecuencia en los casos en comparación con los controles, pero no incrementó el riesgo de infección quizá debido al número reducido de pacientes. En un estudio de referencia se demostró que estar hospitalizado en UCI constituía un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones asociado al uso de inmunosupresores como la ciclofosfamida⁽²²⁾. En nuestro estudio el uso de pulsos de metilprednisolona no se asoció al desarrollo de infecciones serias. Se ha demostrado que el uso repetitivo de pulsos de metilprednisolona a bajas dosis puede ayudar a disminuir el consumo de corticoides orales y sus eventos adversos como el desarrollo de infecciones⁽²³⁾. Sin embargo, un estudio desarrollado en la cohorte de GLADEL (*Grupo Latinoamericano de estudio de Lupus*) demostró que el uso de pulsos de metilprednisolona incrementa el desarrollo de infecciones serias⁽¹²⁾.

El uso de hidroxycloquina no se asoció al desarrollo de infecciones en pacientes lúpicos hospitalizados. Un estudio de referencia demostró un efecto protector brindado por los antimaláricos para el desarrollo de infecciones⁽²⁴⁾. El uso de inmunosupresores previo y actual en la hospitalización aumentó la probabilidad de desarrollar infecciones serias en el grupo de casos. Bosch et.al. demostró que el uso de ciclofosfamida asociado a la prednisona al menos un mes a dosis $\geq 20\text{mg/d}$ y la hipocomplementemia se asociaron al desarrollo de infecciones serias en pacientes lúpicos⁽⁸⁾. En un estudio retrospectivo realizado en 100 pacientes que recibieron ciclofosfamida, se demostró que 45 de ellos presentaron infecciones, esto resultados se asociaron además al uso de altas dosis de glucocorticoides y leucopenia (<3000)⁽²⁵⁾. El tiempo de exposición a glucocorticoides a la admisión ya sea en días o meses aumentó la probabilidad de desarrollo de infecciones serias, se ha demostrado que los glucocorticoides disminuyen la respuesta inmune celular contra bacterias, virus, hongos y protozoarios ya que producen inmunodeficiencia según la dosis y el tiempo utilizado⁽²⁶⁾. El uso crónico de corticoides (años) generalmente se da con dosis bajas de prednisona ($\leq 5\text{mg/día}$), siempre que la enfermedad este inactiva, las dosis bajas de prednisona no se relaciona con un incremento del riesgo de desarrollar infecciones serias, tal como lo señala un estudio que demostró que la dosis > 15 miligramos de prednisona es un factor pronóstico del desarrollo de infecciones serias⁽¹²⁾. Se ha reportado que el riesgo de infecciones oportunistas es mayor en pacientes lúpicos tratados con corticoides a dosis medias y altas los tres primeros meses de tratamiento tras el diagnóstico en comparación con los que no reciben corticoides⁽¹¹⁾. La dosis media de prednisona fue similar en ambos grupos y no se asoció al desarrollo de infecciones serias entre casos y controles.

El tiempo de exposición a inmunosupresores durante la hospitalización no aumento la probabilidad de desarrollar eventos infecciosos. Entre pacientes lúpicos vírgenes a inmunosupresores, se

Table 3. Factores asociados al desarrollo de infecciones serias en paciente con LES hospitalizados. Servicio de Reumatología HNGAI, 2017 – 2019. Análisis univariado.

Variable	Casos N= 34	Controles N=34	Odds ratio (95% confidence interval)	P-value
Género (Femenino/masculino)	33/1	33/1	1,000 (0,060-16,668)	1,000
Estado civil (Con/sin pareja)	21/13	15/19	2,046 (0,777- 5,386)	0,147
Grado de instrucción (Superior/No superior)	21/13	20/14	0,881 (0,329- 2,363)	0,801
Trabajo (Con/sin salario)	13/21	21/13	0,338 (0,126- 0,906)	0,031
Edad promedio (mediana, DE)	39,2 (\pm 12,1)	39,2 (\pm 11,9)	1,000 (0,961 – 1,041)	0,984
Edad al diagnóstico (mediana, DE)	32,7 (\pm 14,3)	32,7 (\pm 13,4)	1,000 (0,967- 1,034)	1,000
Tiempo de enfermedad (mediana, DE)	79,3 (\pm 99,3)	80,3 (\pm 93,9)	1,000 (0,995- 1,005)	0,967
UCI (Si/No)	4/30	1/33	4,400 (0,465–41,596)	0,196
MTP (Si/No)	18/16	20/14	0,788 (0,302 – 2,055)	0,625
HCQ				
- Nunca	1	1	1,000 (0,060-16,668)	1,000
- Previo	0	3	0,313 (0,031- 3,173)	0,326
- Actual	33	30	2,133 (0,364- 12,511)	0,401
Uso de Inmunosupresores a la admisión				
- Nunca	1	1	1,000 (0,060-16,668)	1,000
- Previo	21	9	4,487 (1,604- 12,557)	0,004
- Actual	12	24	0,227 (0,082- 0,630)	0,004
Tiempo de exposición a glucocorticoides a la admisión				
- Nunca	0	4	0,000 (-)	0,999
- \leq 30 días	1	10	0,073 (0,009- 0,607)	0,015
- $>$ 30 y \leq 365 días	12	4	4,091 (1,162-14,397)	0,028
- $>$ 365 días	21	16	1,817 (0,692- 4,772)	0,225
PDN (mg)				
(media, DE)	27,6 (\pm 19,7)	27,3 (\pm 19)	1,001 (0,976-1,026)	0,962
Tiempo de exposición a inmunosupresores en la hospitalización				
- Nunca	0	1	0,000 (-)	1,000
- \leq 30 días	4	7	0,514 (0,135 – 1,952)	0,329
- $>$ 30 y \leq 365 días	13	8	2,012 (0,703 – 5,760)	0,193
- $>$ 365 días	17	18	0,889 (0,343 – 2,302)	0,808
Hospitalización previa (Si/No)	29/05	22/12	2,774 (0,844 – 9,122)	0,093
Días de hospitalización (mediana, DE)				
- En el Servicio de Reumatología	16 (\pm 14,0)	11 (\pm 8,6)	1,048 (0,994- 1,104)	0,083
- En el Hospital Almenara	24 (\pm 21,1)	15 (\pm 14,6)	1,034 (1,001- 1,067)	0,045
SLEDAI (mediana, DE)	11,9 (\pm 5,8)	9 (\pm 4,5)	1,118 (1,012- 1,236)	0,029
SDI (mediana, DE)	1,7 (\pm 1,8)	0,8 (\pm 1,2)	1,474 (1,048- 2,072)	0,026

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. MTP: Metilprednisolona. HCQ: Hidroxicloroquina. PDN: Prednisona. SLEDAI: *Systemic lupus erythematosus activity index*. SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*

Tabla 4. Factores asociados al desarrollo de infecciones serias en paciente con LES hospitalizados. Servicio de Reumatología HNGAI, 2017 – 2019. Análisis multivariado.

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	P-value
Género	12,2112.078 (0- 0,000)	1,000
Edad	0,718 (0,288- 1,788)	0,477
Edad al diagnóstico	1,553 (0,623 – 3,870)	0,345
Tiempo de enfermedad	1,048 (0,959- 1,146)	0,299
Estado civil	1,638 (0,75 – 35,775)	0,754
Grado de instrucción	6,741 (0,197 – 230,248)	0,290
Trabajo (salario)	393,276 (0,632 – 244,800.197)	
UCI	0,000 (0- 0,000)	0,958
Metilprednisolona	0,30 (0,000 – 2,172)	0,108
Hidroxicloroquina		
- No uso	6,871E (0-0,000)	0,997
- Uso previo	0,005 (0,000-57,230)	0,264
Uso de inmunosupresores a la admisión		
- Nunca	8048,544.720 (0,000)	0,999
- Previo	2,721 (0,178 – 41,566)	0,472
Prednisona	1,026 (0,946-1,112)	0,536
Tiempo de exposición a glucocorticoide		
- Nunca	0,000 (-)	0,997
- Días	0,000 (-)	0,996
- Meses	0,000 (-)	0,997
Uso de inmunosupresores		
- Nunca	3,751E +36 (-)	0,999
- Días	7,309E + 32 (-)	0,997
- Meses	4,225E +30 (-)	0,997
Hospitalización previa	0,565 (0,004-75,342)	0,819
SLEDAI	1,457 (0,994- 2,136)	0,054
SDI	2,328 (0,850-6,378)	0,100
Días de hospitalización en el Servicio de Reumatología	0,614 (0,364-1,034)	0,067
Días de hospitalización en HNGAI	1,795 (1,056-3,052)	0,031

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. HNGAI: Hospital Nacional Guillermo Almenara. SLEDAI: *Systemic lupus erythematosus activity index*. SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*.

ha demostrado que las tasas de infección en un periodo de 6 a 12 meses no varían entre usuarios de micofenolato, azatioprina o ciclofosfamida⁽⁹⁾. La hospitalización previa no se asoció al desarrollo de infecciones serias en pacientes lúpicos, en nuestro estudio. La hospitalización recurrente es común en pacientes con LES, un estudio de referencia demostró que en un periodo de 70 meses (enero 2007

a octubre del 2012) 101 de 155 pacientes lúpicos tuvieron más de una hospitalización durante el periodo de estudio, las causas de admisión fueron la actividad del lupus, sus complicaciones y las infecciones⁽²⁷⁾.

El promedio de días de hospitalización en pacientes que presentaron eventos infecciosos en el Servicio de Reumatología y

en el HNGAI fueron mayores a los días de hospitalización del grupo control, siendo la hospitalización en HNGAI un factor predisponente al desarrollo de infecciones. La mayor parte de estos pacientes ingresaban al servicio de reumatología procedentes de otros servicios (emergencia o transferencia) lo cual incrementa su estancia hospitalaria y el riesgo de desarrollar infecciones intrahospitalarias serias. Un estudio de referencia

demostró que el tiempo de promedio de estancia hospitalaria en pacientes lúpicos fue de $6,4 \pm 10,5$ días y un factor de riesgo para hospitalización prolongada fue el índice de actividad de enfermedad medido por SLEDAI-2K⁽²⁷⁾. La actividad de enfermedad medida por SLEDAI y el daño medido por SDI aumentaron la probabilidad del desarrollo de infecciones serias. La actividad de enfermedad se ha relacionado con la disfunción del sistema inmune favoreciendo la posibilidad del desarrollo de infecciones comparado con pacientes con lupus inactivo⁽²⁸⁾.

En el análisis multivariado sólo los días de hospitalización en HNGAI fue la única variable que tuvo relación estadísticamente significativa con el desarrollo de infecciones serias en nuestros pacientes lúpicos hospitalizados. La hospitalización prolongada debido a las infecciones incrementa la posibilidad de desarrollar infecciones nosocomiales, empeora el pronóstico del paciente e incrementa los gastos sanitarios; además, las infecciones serias también incrementan el tiempo de hospitalización. Por lo que es necesario disminuir el tiempo de hospitalización, con la finalidad de disminuir las tasas de infección en este grupo de pacientes⁽²⁹⁾.

Entre las limitaciones de nuestro estudio señalamos que fue un estudio retrospectivo en el cual la información fue obtenida de historias clínicas realizadas por otros evaluadores. Asimismo, debido a ser el LES una enfermedad rara, la cantidad de pacientes fue pequeña; fue una limitante importante encontrar controles con similar edad y el mismo tiempo de enfermedad. Para mejorar nuestro análisis estadístico se debió aumentar al triple los controles del estudio y no mezclar infecciones intra y extrahospitalarias, ya que las variables estudiadas en estos grupos podrían ser heterogéneas y alterar los resultados estadísticos, además no se identificó la etiología en todos los procesos infecciosos, por lo que se excluyeron varios casos. No se pudo analizar el tipo de inmunosupresor que se asoció a infección seria debido a que la población de estudio fue tan pequeña que limitó la división en subgrupos.

CONCLUSIÓN

Existió asociación entre los días de hospitalización y el desarrollo de infecciones

serias en pacientes lúpicos hospitalizados en el Servicio de Reumatología del HNGAI, entre los años 2017-2019. Es necesaria la disminución de la estancia hospitalaria para lograr reducir la tasa de infecciones serias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and Infections. *Infect Autoimmun* 2nd Ed. 2004;25:491-503. DOI: 10.1385/CRIAI:25:1:29
- da Rosa GP, Ortega MF, Teixeira A, Espinosa G, Cervera R. Causes and factors related to hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of a 20-year period (1995-2015) from a single referral centre in Catalonia. *Lupus*. 2019;28(9):1158-66. DOI: 10.1177/0961203319861685
- Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug 1;37(8):2081-6. DOI: 10.1007/s10067-018-4102-6
- Tektonidou MWZ. Burden of Serious Infections in Adults with Systemic Lupus Erythematosus: Arthritis Care Res. 2017;176(5):139-48. DOI: 10.1002/acr.22575
- Assassi S, Michael H, Weisman M, MinJae Lee P, Laurie Savage M, Diekman L, et al. New population-based references values for spinal mobility measures based on the 2009-2010. *Life Sci J*. 2014;11(10):1-29. DOI: 10.1002/art.38692
- Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and Spectrum of Infections in Systemic Lupus Erythematosus. 1996;5(5):318-36. DOI: 10.1016/s0049-0172(96)80018-7
- Danza A, Ruiz-Iratorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-94. DOI: 10.1177/0961203313493032
- Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: A prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584-9. DOI: 10.1177/0961203306071919
- Feldman C, Marty F, Wolfgang C, Guan H, Franklin J, Solomon D. CK and KS. Comparative Rates of Serious Infections among Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Medications. *Arthritis Rheumatol* 2017 Febr; 69(2) 387-397. 2017;69(2):387-97. DOI: 10.1002/art.39849
- Zhan Z, Lao M, Su F, Chen D, Liang L, Yang X. Hospital-acquired infection in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study in a southern Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):709-17. DOI: 10.1007/s10067-017-3919-8
- Yang SC, Lai YY, Huang MC, Tsai CS, Wang JL. Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus*. 2018;27(11):1819-27. DOI: 10.1177/0961203318792352
- Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28(9):1101-10. DOI: 10.1177/0961203319860579
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40. DOI: 10.1002/art.1780350606
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. DOI: 10.1002/art.1780390303
- Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, Langham S, Embleton N, Marjenberg Z, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-Analysis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(1):60-72. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa478
- Hermansen MLF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: A nationwide cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1335-9. DOI: 10.3899/jrheum.151221
- López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: Gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12(11):860-5. DOI: 10.1191/0961203303lu469xx
- Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé JR, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2503-11. DOI: 10.1002/art.38731
- Alvarez Barreneche MF, Mcewen Tamayo WD, Montoya Roldan D, Rodriguez Padilla LM, Velasquez Franco CJ, Mesa Navas MA. Clinical and epidemiologic characterization of patients with systemic lupus erythematosus admitted to an intensive care unit in Colombia. *Adv Rheumatol (London, England)*. 2019;59(1):29. DOI:10.1186/s42358-019-0073-9
- Oud L. Epidemiology and outcomes of sepsis among hospitalizations with systemic lupus erythematosus admitted to the ICU: A population-based cohort study. *J Intensive Care*. 2020;8(1). DOI: 10.1186/s40560-019-0424-y
- Mayor AM, Vilá LM, De La Cruz MD, Gómez R. Impact of managed care on clinical outcome of systemic lupus erythematosus in Puerto Rico. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(1):25-32. DOI: 10.1097/01.RHU.0000049709.29109.AE
- Restrepo-Escobar M, Ríos NA, Hernández-Zapata LJ, Velásquez M, Eraso R. Factors associated with infection amongst paediatric patients with systemic lupus erythematosus treated in the intensive care unit. *Lupus*. 2019;28(9):1141-7. DOI: 10.1177/0961203319860194
- Ruiz-Iratorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, Lazaro E, Iza A, Couzi L, et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):826-32. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.017
- Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Alex Michaels M, Tran TN. Risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus starting glucocor-

- ticoids with or without antimalarials. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1503–9. DOI: 10.3899/jrheum.150671
25. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1475–82. DOI: 10.1002/art.1780390906
26. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):153–5. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.07.010
27. Busch RW, Kay SD, Voss A. Hospitalizations among Danish SLE patients: a prospective study on incidence, causes of admission and risk factors in a population-based cohort. *Lupus*. 2018;27(1):165–71. DOI: 10.1177/0961203317734919
28. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: Hospitalisations and mortality. *Lupus*. 2009;18(8):682–9. DOI: 10.1177/0961203308101019
29. Ruangkriengsin D, Phisalprapa P. Causes of prolonged hospitalization among general internal medicine patients of a tertiary care center. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(3 SUPPL. 3):206–15. PMID: 24772600