Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

# Significado de la fiebre en pacientes con lupus eritematoso sistémico

**Dr. Roberto Parodi** (*)

La problemática que acarrea la aparición de fiebre en un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) es compleja y a menudo requiere de un enfoque interdisciplinario entre el internista y otras especialidades de la Medicina Interna.

La fiebre constituye un motivo de consulta frecuente en el paciente lúpico. Por ejemplo, en un estudio de *J. Rojas-Serrano (1)*, la fiebre abarcaba el 14,4% de 180 consultas de pacientes con lupus a una unidad de emergencias; siendo la causa individual más frecuente, seguida por otras como artralgias, dolor abdominal, síntomas respiratorios, dolor torácico, etc. Otra serie *(2)* observó la presencia de fiebre en el 16,6% de 1.000 pacientes lúpicos durante un período de seguimiento de 10 años. Para confirmar la aseveración de que la fiebre es frecuente en los pacientes con LES, podemos mencionar los trabajos de *A. Rodríguez García (3) y E. L. Dobois (4)* que observaron la presencia de fiebre en más del 80% de los pacientes lúpicos en algún momento de su enfermedad. Al detectarse fiebre en un paciente con LES los dos principales diagnósticos sospechados son la presencia de una infección o bien, que la fiebre sea secundaria a actividad del lupus. Mucho menos frecuentemente, la fiebre se debe a algún evento trombótico, especialmente en pacientes con LES y síndrome antifosfolipídico o a un efecto colateral de la medicación.

**(*) Dr. Roberto Parodi**

- Instructor de Clínica Médica y Terapéutica
- Docente estable de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica – UNR
- Instructor de residentes de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario.

e-mail: rlparodi@clinica-unr.org

**LES e Infecciones:**

Es bien conocido que existe una importante relación entre LES e infecciones. Según algunos trabajos, como el de *M. Petri (5)* las infecciones constituyen la principal causa de morbimortalidad y son responsables del 33% de las muertes de los pacientes con LES. En la serie de *R. Cervera (2)* 36% de 1.000 pacientes lúpicos presentaron infecciones durante un período de seguimiento de 10 años, y fueron responsables del 25% de las muertes.

Ahora bien, ¿por qué son frecuentes las infecciones en los pacientes con LES? El lupus es una causa reconocida de inmunodeficiencia secundaria en sí mismo. Entre las alteraciones de la inmunidad detectadas podemos mencionar: linfopenia de linfocitos T (especialmente CD4+), descenso en la producción de citoquinas (IL2 y IFN-gamma), sensibilidad cutánea retardada marcadamente disminuida, hiper, hipo o disgammagobulinemia, disminución en el número de células "natural killer" (NK), disminución en la capacidad de fagocitosis, presentación de antígenos, producción de citoquinas y depuración de complejos inmunes de los macrófagos y por último, también se ha observado un descenso en el número y función de los neutrófilos. Como vemos en el LES es posible detectar alteraciones tanto de la inmunidad específica como inespecífica, de la inmunidad celular, humoral como así también de la función fagocítica *(6)*. Además de la enfermedad en sí misma, estos pacientes presentan otros factores de inmunodepresión, como por ejemplo, tratamientos con corticoides o con inmunosupresores, complicaciones de la enfermedad como la insuficiencia renal crónica, la hemodiálisis, las internaciones repetidas, las lesiones cutáneas o mucosas, etc.

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

En cuanto a las infecciones más frecuentes en pacientes con LES, podemos citar el trabajo de *A. De Luis (7)* que estudia 96 casos de infecciones en lupus. Las infecciones urinarias son la causa más frecuente con el 31% de los casos, siendo la Escherichia coli el germen aislado más comúnmente (56%); el 25% de los casos correspondieron a infecciones respiratorias (neumonías bacterianas, tuberculosis e infecciones oportunistas); el tercer sitio de infección lo constituyó la piel, siendo el Stafilococo aureus el germen más frecuente en esta localización; y en un 16% de los casos se detectaron bacteriemias (Stafilcoco spp, Salmonella, Pseudomona aeruginosa). La mayor incidencia de infecciones se observó en pacientes con lupus activo, en aquéllos con nefropatía lúpica, en los que habían recibido tratamiento inmunosupresor o corticoideo previo. De este mismo trabajo surge el concepto de enfatizar la necesidad de descartar infecciones oportunistas en todo paciente con LES y fiebre, particularmente en aquéllos con compromiso pulmonar o sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos agresivos (inmunosupresores, plasmaféresis, diálisis) *(7).*

**Infección versus actividad del lupus:**

La distinción más importante en el paciente lúpico con fiebre es determinar si la misma es secundaria a una infección o por la propia actividad del LES. Resulta trascendental establecer un correcto diagnóstico, ya que las conductas terapéuticas a adoptar son claramente diferentes. Así, por ejemplo, realizar innecesariamente tratamientos antibióticos en ausencia de infección acarrea riesgo de resistencia bacteriana; asimismo utilizar grandes dosis de corticoides e inmunosupresores sin haber descartado previamente la presencia de un proceso infeccioso puede poner en riesgo la vida del paciente. Para complicar aún más esta difícil distinción, debemos mencionar que en un número importante de pacientes se superponen la presencia de un proceso infeccioso y la reactivación del propio lupus. En un trabajo de *S. Aragón Lara (8)* de fiebre en pacientes lúpicos, el 36% de los casos se debieron a infecciones, el 21% a actividad lúpica y un 38% a combinación de infección y actividad.

Planteado el problema, veremos qué datos de la clínica y el laboratorio nos permiten acercarnos al diagnóstico diferencial.

- Características de la fiebre: se sostiene que temperaturas mayores a 38,9º C (102º F) generalmente indican infección, pero esto carece de sensibilidad y como concepto, cualquier grado de temperatura en pacientes lúpicos debe considerarse como de causa infecciosa hasta que se demuestre lo contrario.
- El estudio tradicional de *N Stahl (9)* establece que la presencia de leucocitosis, neutrofilia, escalofríos y niveles normales de anticuerpos anti-ADN orientan a una etiología infecciosa mientras que la presencia de leucopenia, linfopenia, serositis, poliartritis, daño renal, fatiga, mialgias, manifestaciones cutáneas y menos de 1 año de diagnóstico de LES orienta a actividad de la enfermedad. Igualmente son sólo datos orientadores y no determinantes.
- *T Inoue (10)* en su trabajo incluye 74 episodios febriles en pacientes lúpicos y sostiene que en el 95% de los casos logra diferenciar la causa de la fiebre, utilizando como parámetros más significativos el recuento de leucocitos y el nivel de alfa 2 globulina en el proteinograma por electroforesis. Este último se encontraría elevado en las infecciones. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron ser convalidados por otros estudios y son sólo orientadores.
- Corticoides: en aquellos pacientes previamente tratados con prednisona, la presencia de fiebre por actividad lúpica es rara, y generalmente se debe a infección. A su vez, la fiebre por actividad lúpica habitualmente desaparece dentro de las 24 horas de tratamiento con esteroides (> 20mg/día de prednisona), mientras que la fiebre por infección persiste. Hay que tener en cuenta, que altas dosis de corticoides en pacientes lúpicos con fiebre por infección puede incrementar el riesgo de sepsis severa *(11).*

Ninguno de los parámetros clínicos ni de laboratorio anteriores presentan sensibilidad ni especificidad suficiente para diferenciar actividad lúpica de infección. Se ha propuesto la determinación de proteína C reactiva (PCR) como elemento útil para el diagnóstico diferencial. La PCR positiva se asocia a la presencia de una infección en pacientes lúpicos

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

independientemente de la actividad del LES, mientras que en pacientes con actividad pero sin infección la PCR generalmente es negativa. Así, el hallazgo de PCR > 6 mg/dl se asocia a infección, pero se observan resultados falsos positivos, en caso de serositis, sinovitis crónica o eventos trombóticos; y falsos negativos, en tratamientos con corticoides o por la presencia de auto-anticuerpos *(12).*

A menudo en la práctica, resulta ardua la diferenciación, con dificultades para definir un foco infeccioso clínico por la superposición de manifestaciones, y a su vez la frecuente coexistencia de infección y actividad lúpica, por lo cual suele ser necesario indicar corticoterapia asociada a antibióticos de amplio espectro.

## Procalcitonina:

Un nuevo marcador para identificar las infecciones sistémicas es la procalcitonina (PCT), péptido precursor de la hormona hipocalcemiante calcitonina. Se trata de una molécula de 116 aminoácidos, conociéndose su secuencia completa desde el año 1984. La PCT es producida normalmente por las células C parafoliculares de la tiroides. El origen exacto de la síntesis y secreción de la PCT durante las infecciones no se conoce aún y parece ser extratiroideo, probablemente de origen hepático, al igual que se desconoce qué función cumple la hiperprocalcitoninemia en la sepsis. Parece comportarse como una proteína de fase aguda. Se ha propuesto su uso clínico como una prueba diagnóstica complementaria en la sepsis. Aún no está establecido el rendimiento diagnóstico de la PCT ni se conocen con exactitud los valores de corte diagnósticos y pronósticos, aunque se ha sugerido lo siguiente: en condiciones normales es indetectable; en caso de procesos inflamatorios no sépticos se observan valores entre 0,5 a 1,99 ng/dl; mientras que en las infecciones sistémicas sus valores superan los 2 ng/dl (13) (14). La PCT ha demostrado utilidad diagnóstica en varias situaciones clínicas, entre ellas las complicaciones infecciosas de enfermedades autoinmunes y vasculitis *(15).*

## Conclusiones:

- Los pacientes lúpicos frecuentemente presentan fiebre
- La fiebre es un importante signo de alarma en el LES
- Las infecciones son frecuentes en los pacientes lúpicos y se asocian a una elevada morbimortalidad
- El gran desafío diagnóstico es diferenciar entre procesos infecciosos y actividad del lupus. Contamos con parámetros clínicos y de laboratorio que nos orientan en la diferenciación, pero siempre es importante adoptar conductas dinámicas e individualizadas para cada caso en particular.

**Tabla 1**: Parámetros de laboratorio en el diagnóstico diferencial de fiebre en el lupus eritematoso sistémico (infección versus actividad lúpica)

| | Infección | Actividad Lúpica |
|---|---|---|
| **Recuento leucocitos** | Leucocitosis | Leucopenia |
| **Anticuerpos Anti- ADN** | Negativo | Elevado |
| **Proteinograma por electroforesis** | Alfa 1 y alfa 2 Globulinas Aumentadas | Gamma Globulina alta Beta Globulina baja |
| **Proteína C Reactiva** | > 6 mg/dl | < 6 mg/dl |
| **Procalcitonina** | > 2 ng/dl | < 2 ng/dl |

Autor:
**Dr. Roberto Parodi**
Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina

Correspondencia:
rlparodi@clinica-unr.org

El autor no declara conflicto de intereses.

Fecha de recepción: 15/05/2007
Fecha de aceptación: 25/05/2007
Publicado *on line*: Junio de 2007

**Bibliografía:**

1. Rojas-Serrano, J. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. Lupus; 2000;9:601-606.
2. Cervera R, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82(5):299-308.
3. Rodríguez Garcia A, et al. Lupus Eritematoso Sistémico. Etiología, Patogenia, Manifestaciones Clínicas y Alteraciones de Laboratorio. Medicine 2000;8(29):1491-1504.
4. Dobois EL. The clinical picture of systemic lupus erythematosus. En: Kelly WN, Harris ED, Rudy S. Textbook of Rheumatology. (2da ed). Second printing. Press,1979; 232-347.

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

5. Petri M. Infections in systemic lupus erithematosus. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:423.
6. Iliopoulos AG, Tsokos CG. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erithematosus. Semin Arthritis Rheum 1996;23:318.
7. De Luis A, et al. Infections in 96 cases of systemic lupus erythematosus. Med Clin (Barc) 1990;95(1):24.
8. Aragon Lara S. Fiebre en Lupus Eritematoso Generalizado: Análisis de una Cohorte. Tesis de Posgrado 1998.
9. Stahl NI, et al. Fever in systemic lupus erythematosus. Am J Med 1979;67(6):935-40.
10. Inoue T,et al. Differential diagnosis of fever in systemic lupus erythematosus using discriminant analysis. Rheumatol Int 1986;6(2):69-77.
11. Rovin BH, Tang Y, Sun J, et al. Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. Kidney Int 2005;68:747-59.
12. Borg EJ, et al. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. J Rheumatol 1990;17:1642-1648.
13. Brunkhorst E.M, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med 2000;26:S148-S152.
14. Cheval C, et al. Procalcitonin (pct) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatrory failure in critically ill patients. Intensive Care Med 2000;26:S153-S158.
15. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus / systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. Arthritis Rheum 1997; 40: 1250-1256.

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org