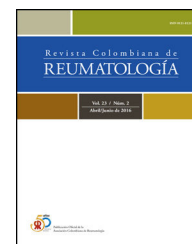




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Estudio de precisión diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico y fiebre admitidos en un hospital de la Seguridad Social en Lima, Perú, 2010-2019

Gustavo R. León^{a,b}, Ayleen Menacho-Alvarado^{a,c}, Jorge Cieza-Calderón^a
y Eddy R. Segura^{d,*}

^a Departamento de Enfermedades Sistémicas/Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

^b Especialidad Médica de Reumatología, Clínica Monterrico, Lima, Perú

^c Servicio de Reumatología, Clínica San Gabriel, Lima, Perú

^d Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Huánuco, Huánuco, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de agosto de 2021

Aceptado el 6 de diciembre de 2021

On-line el 16 de febrero de 2022

Palabras clave:

Lupus

Fiebre

Actividad

Infección

Biomarcador

R E S U M E N

Introducción: En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y fiebre, las causas son infección o actividad. Se determinaron las propiedades de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG) para discernir estas causas.

Materiales y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con LES y fiebre hospitalizados durante el periodo 2010-2019. Con base en 2 categorías de causa de fiebre (infección c/s actividad versus actividad sola), se determinaron curvas ROC, áreas bajo la curva (ABC) y el mejor punto de corte para VSG, VSG parámetro, PCR y razón VSG/PCR. Además, se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos.

Resultados: Se incluyeron 40 casos (34 mujeres) con 35,5 años en promedio. La principal causa de fiebre fue la coexistencia de infección y actividad (17/40; 43%), seguida de fiebre solo por actividad (14/40; 35%). La infección más frecuente fue neumonía (10/40; 25%) y la actividad más común fue renal (21/40; 53%). Para diagnosticar «fiebre por infección con o sin actividad», comparado con «fiebre solo por actividad», la PCR tuvo un ABC: 0,86 (IC 95%: 0,75-0,97) con 5,4 mg/dl como mejor punto de corte (S: 76,9%; E: 85,7%; VPP: 90,9; VPN: 66,6%). Para diagnosticar «fiebre solo por actividad», comparado con «fiebre por infección c/s actividad», la razón VSG/PCR tuvo ABC: 0,83 (IC 95%: 0,68-0,98), con 21,42 como mejor corte (S: 78,6%; E: 84,6%; VPP: 73,3%; VPN: 88,0%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eddysegura@gmail.com (E.R. Segura).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.12.003>

0121-8123/© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: La PCR y la razón VSG/PCR, que son pruebas de rutina en estos casos, son potencialmente útiles para discernir causas de fiebre en pacientes con LES. Estos hallazgos deben confirmarse en futuros estudios.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Diagnostic accuracy study of globular sedimentation rate and C-reactive protein in patients with systemic lupus erythematosus and fever admitted to a Social Security hospital in Lima, Peru, 2010-2019

A B S T R A C T

Keywords:

Lupus
Fever
Flare
Infection
Biomarker

Introduction: In patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and fever, the causes are infection and/or activity. We assessed the diagnostic accuracy of C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) to discern these causes.

Materials and methods: We reviewed medical records of patients with SLE and fever hospitalized from 2010-2019. Based on two categories of cause of fever (infection with-or-without activity versus activity alone), we computed ROC curves, areas under the curve (AUC) and best cut-off values for ESR, parameter ESR, CRP and ESR/CRP ratio. In addition, we calculated sensitivity, specificity, and predictive values.

Results: We included 40 cases (34 women) with an average age of 35.5 years. The main cause of fever was the coexistence of infection and activity (17/40; 43%), followed by fever only due to activity (14/40; 35%). The most frequent infection was pneumonia (10/40; 25%) and the most common activity was renal (21/40; 53%). To diagnose "fever due to infection with-or-without activity", compared to "fever only due to activity", CRP had an AUC: .86 (95% CI: .75-.97) with 5.4 mg/dl as the best cut-off value (Se: 76.9%; Sp: 85.7%; PPV: 90.9; NPV: 66.6%). To diagnose "fever due to activity only", compared to "fever due to infection with or without activity", the ESR/CRP ratio had an AUC: .83 (95% CI: .68-.98) with 21.42 as the best cut-off value (Se: 78.6%; Sp: 84.6%; PPV: 73.3%; NPV: 88.0%).

Conclusion: CRP and ESR/CRP ratio, which are routine tests in these cases, are potentially useful in discerning causes of fever in SLE patients. These findings should be confirmed in future studies.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de compromiso multiorgánico y curso crónico¹. En el Perú se estima que existían aproximadamente 50 casos por cada 100.000 habitantes para el año 2009². Su fisiopatología se caracteriza por la muerte celular y la expresión del material genético que estimula al linfocito B y a las células dendríticas, lo que conlleva la formación de autoanticuerpos y citoquinas y la eventual pérdida de la autotolerancia³, siendo la interleucina 6 (IL-6) la que complementa el daño tisular⁴. Junto con la IL-6, se presenta la interleucina 1β (IL-1β) y el factor de necrosis tumoral (FNT), los cuales estimulan la producción hepática de la proteína C reactiva (PCR)⁵. Además, durante el proceso inflamatorio hay aumento de proteínas plasmáticas (inmunoglobulinas, fibrinógeno y alfa globulina), las cuales elevan la velocidad de sedimentación globular (VSG)⁶. Tanto la PCR como la VSG son reactantes de fase aguda (RFA) presentes en esta y otras enfermedades, incluyendo también procesos infecciosos.

Durante la fiebre por actividad lúpica existe un mayor aumento de la VSG que de la PCR, y durante la fiebre por infección el aumento de la PCR es superior al de la VSG⁷, lo que se explica por la supresión directa de la PCR por el interferón alfa⁸, por la disminución de producción de la PCR por los hepatocitos⁹, por los anticuerpos anti-PCR¹⁰ y por los polimorfismos de la PCR relacionados con el LES¹¹. Algunos estudios han empleado los valores de la PCR y la VSG para diferenciar los procesos infecciosos de los inflamatorios en pacientes con LES. En un estudio realizado en los Países Bajos en 1990 se reportó que la PCR mayor a 6 mg/dl durante la actividad del LES sin serositis asociada, era indicativa de infección en todos los casos (2 años de seguimiento de 71 pacientes con LES)¹². Otro estudio, llevado a cabo en Los Ángeles, California en el año 2011, demostró que una PCR mayor a 6 mg/dl era también indicativa de infección, con una especificidad del 84% y sensibilidad del 55%¹³, mientras que, en un estudio realizado en Michigan en el año 2018, la razón de VSG/PCR menor o igual a 2 estuvo asociada con infección, y la mayor o igual a 15 con actividad¹⁴. En cuanto a la actividad, en el año 2018 se reportó en Alemania que un VSG

parámetro (VSGp) mayor o igual a 2 tiene una especificidad del 85% para detectar actividad de enfermedad¹⁵, usando la fórmula $VSG/(edad/2)$ para los varones y $VSG/[(edad + 10)/2]$ para las mujeres.

Hasta el momento, en el Perú no se han encontrado evidencias documentadas o un estudio con diseño metodológico orientado a valorar el uso de PCR y VSG para diferenciar infección *versus* actividad en pacientes con LES y fiebre. Es relevante estudiar esto en la población peruana, por los polimorfismos genéticos existentes que pueden traducirse en manifestaciones de los RFA diferentes a lo reportado previamente en otras latitudes. Estos nuevos resultados complementarían la evidencia internacional disponible y permitirían ofrecer una herramienta diagnóstica acorde con la población peruana, a fin de guiar mejor el tratamiento. Por ello, se plantea este estudio de precisión diagnóstica en pacientes con LES y fiebre hospitalizados, con el objetivo de determinar la utilidad de la PCR y la VSG para discriminar infección *versus* actividad de LES.

Metodología

Contexto y generalidades del estudio

Para esta investigación de precisión diagnóstica se revisaron las historias clínicas de pacientes hospitalizados durante el periodo 2010-2019 en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) en Lima, Perú. El HNERM es uno de los hospitales de mayor complejidad dentro del sistema de salud de la Seguridad Social en el Perú (EsSalud), y está localizado en el distrito de Jesús María en Lima Metropolitana. Es sede de programas de especialización y subespecialización médica y quirúrgica, incluyendo medicina interna, reumatología e infectología. Esta investigación no fue financiada por la industria. Este artículo se redactó con base en las pautas STARD 2015¹⁶.

Procesos de generación y extracción de datos

La extracción de los datos se realizó en forma retrospectiva, es decir, que fue planificada y ejecutada después de que los diagnósticos finales y los resultados de laboratorios estuvieran disponibles en las historias clínicas. Como regla general, el paciente con LES y fiebre es hospitalizado y se somete a un protocolo de evaluaciones clínicas, de laboratorio e imágenes, luego de lo cual se emite como veredicto el diagnóstico definitivo sobre la causa de la fiebre, sea esta «actividad», «infección» o «ambas». En este hospital el estándar de referencia es la valoración global del paciente con base en la revisión de la evolución clínica y el juicio de cada una de las pruebas diagnósticas sucedidas dentro de los 10 primeros días de investigación y hospitalización. Esto lo lleva a cabo el equipo médico tratante hacia, en promedio, el día 10. Sin embargo, debe indicarse que en los primeros días el énfasis está en detectar y descartar infección si esta existe, con la finalidad de no subdiagnosticarlas ni omitir el tratamiento antibiótico.

Muestra y criterios de elegibilidad

Durante nuestra revisión de historias clínicas en forma cronológica retrospectiva, los casos se incluyeron secuencialmente según eran identificados y por su disponibilidad de datos para el periodo 2010-2019. No se realizó un cálculo de muestra *a priori*. Se incluyeron casos hospitalizados con diagnóstico de LES según la *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*¹⁷, y con temperatura $> 37,5^{\circ}\text{C}$ axilar o $> 38^{\circ}\text{C}$ oral¹⁸. Se excluyeron aquellos pacientes cuyos resultados de PCR o VSG no estaban disponibles o no correspondían a los 3 días próximos al pico febril, como también aquellos cuyo diagnóstico de infección, actividad de enfermedad, o ambos, no era claro, aquellos con diagnóstico concurrente de neoplasia y a los menores de 14 años.

Variables del estudio

La causa de fiebre (por infección, actividad o ambas) es la principal variable y se obtuvo según lo registrado en la historia clínica tras completar el plan de trabajo local para descarte de infección (hasta 10 días luego del pico febril). Inicialmente, incluyó a 3 subgrupos: a) «fiebre solo por infección», b) «fiebre solo por actividad» y c) «fiebre por infección y actividad». Posteriormente, para el análisis de precisión diagnóstica se reagruparon en 2 categorías: I) fiebre con infección (incluye grupo a: «fiebre solo por infección», y c: fiebre por infección y actividad») y II) fiebre sin ninguna infección (corresponde al grupo b: «fiebre solo por actividad»). Esta recategorización se guió por los siguientes criterios: necesidad de un evento dicotomizado por los análisis implementados, priorización de la detección de infección, reducido tamaño de muestra y minimización del desbalance entre «casos» y «no casos» en las valoraciones de precisión diagnóstica.

Otras variables de estudio fueron: edad, sexo, PCR (mg/dl), VSG (mm/h), VSGp (mm/h) (según las fórmulas $VSG/[edad/2]$ para varones y $VSG/[edad + 10]/2]$ para mujeres), razón VSG/PCR (división de VSG entre PCR), complemento 3 (C3) (mg/dl), complemento 4 (C4) (mg/dl), leucocitos (células/ml), neutrófilos (células/ml), linfocitos (células/ml), tipo de infección y órgano afectado por actividad de LES.

Análisis estadístico

Se calcularon medianas con rangos intercuartílicos, así como promedios con desviaciones estándar para describir las variables numéricas y los valores absolutos y los porcentajes relativos para las variables categóricas. Todas las variables se compararon entre los 3 subgrupos iniciales según causa de fiebre, utilizando la prueba de rangos de Wilcoxon y la prueba exacta de Fisher. El mismo procedimiento analítico se repitió para comparar las 2 categorías finales de la causa de la fiebre. Los niveles PCR, VSG, VSGp y razón VSG/PCR se presentan como gráficos de cajas y bigotes para cada subgrupo y categoría de causa de fiebre. Para estas mismas 4 variables se presenta su correspondiente curva ROC con respecto a

Tabla 1 – Distribución de los valores paraclínicos en 40 pacientes con LES y fiebre por infección (n = 9), por actividad (n = 14) o por ambas causas (n = 17) en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019

Variable	Indicador	Fiebre solo por infección	Fiebre solo por actividad	Fiebre por infección y actividad	Valor de p*
Total de individuos	N = 40	N = 9	N = 14	N = 17	
Sexo femenino	N (%)	8 (88,89)	13 (92,86)	13 (76,47)	0,5330
Edad	Media (DE)	42,67 (16,25577)	29,93 (12,18)	36,18 (13,84)	0,1590
	Mediana (RIC)	39 (38-50)	27,5 (17-39)	34 (26-41)	
	Mín.-Máx.	19-67	15-48	14-67	
VSG	Media (DE)	83,33 (25,94)	72,43 (39,11)	72,35 (33,11)	0,7391
	Mediana (RIC)	80 (68-101)	81,5 (48-102)	73 (55-96)	
	Mín.-Máx.	39-120	14-140	10-127	
VSGp	Media (DE)	3,61 (1,66)	3,99 (2,33)	3,76 (2,20)	0,9396
	Mediana (RIC)	4,12 (2,27-4,71)	4,13 (1,77-5,87)	3,61 (2,22-5,28)	
	Mín.-Máx.	1,03-5,71	0,57-7,48	0,26-8,75	
PCR	Media (DE)	19,79 (12,35)	2,75 (2,97)	12,07 (8,99)	0,0004
	Mediana (RIC)	23 (9,74-32)	1,95 (0,9-3,1)	12 (3,1-16,5)	
	Mín.-Máx.	2-33	0,1-9,4	0,4-30,3	
Razón VSG/PCR	Media (DE)	6,81 (5,54)	62,85 (56,37)	22,92 (39,12)	0,0027
	Mediana (RIC)	4,74 (3,61-7,08)	43,36 (21,43-117,78)	5,5 (3,57-17,74)	
	Mín.-Máx.	2,42-19,5	1,52-165,71	1,22-152,5	
Complemento 3	Media (DE)	96,67 (41,33)	48,68 (38,98)	74,73 (40,75)	0,0309
	Mediana (RIC)	105 (82-116)	35 (29,1-48,4)	62,6 (38,5-117,1)	
	Mín.-Máx.	31-152	10-145	17,2-134	
Complemento 4	Media (DE)	23,42 (15,82)	7,56 (6,48)	14,89 (13,84)	0,0327
	Mediana (RIC)	23,4 (11-35,5)	6,1 (2,8-9)	7,5 (5,4-20,7)	
	Mín.-Máx.	1-44,9	0,8-19	1,8-44,5	

LES: lupus eritematoso sistémico.

* Prueba de Kruskal-Wallis, excepto en la variable «edad», en la que se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Fuente: elaboración propia.

la variable fiebre dicotomizada. Esta variable fiebre tuvo dos versiones, según la forma como se codificaron sus categorías bajo el sistema binario (0 y 1 para cada categoría). Para cada una de las 8 curvas ROC resultantes (4 RFA por 2 versiones de variable fiebre) se calculó su área bajo la curva, con su respectivo intervalo de confianza al 95%, y en los casos en que era justificable se determinó en forma exploratoria el mejor punto de corte, con base en el método de la minimización de la distancia geométrica (índice euclidiano) entre la curva ROC y la esquina superior izquierda del espacio ROC total¹⁹. También se calcularon y se presentaron valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y porcentaje de correcta clasificación para estos mejores puntos de corte determinados. Los datos perdidos en variables específicas no se consideraron para sus respectivos análisis. Todos los análisis se llevaron a cabo en el programa Stata[®] versión 15.1 para Windows.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio, sus procedimientos e instrumentos fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética del HNERM, según consta en la carta número 276-GRPR-ESSALUD-2020. Durante la revisión de las historias clínicas no se extrajo información identificatoria o personal; los autores se limitaron a la verificación de los criterios de elegibilidad y extracción de los datos clínicos relevantes para el estudio. Esta investigación cumple con las normativas y las pautas vigentes sobre ética de la investigación en ciencias de la salud.

Resultados

Descripción de la población de estudio y causas de la fiebre

Se identificaron 47 casos cuyas historias clínicas se recuperaron. De estos, se incluyeron 40 (34 mujeres). Se excluyó a un paciente por no tener PCR, a 2 por no tener VSG, a uno por neoplasia, a otro por no tener diagnóstico claro de infección y a 2 por ser menores de 14 años. La media de la edad fue de 35,5 años con una desviación estándar (DE) de 14,3 años. En la [tabla 1](#) se muestran las características comparadas de los 3 subgrupos originales según causa de fiebre. Los niveles más altos de PCR correspondían al grupo de fiebre solo por infección, en tanto que los niveles más altos de razón VSG/PCR correspondían al grupo de fiebre solo por actividad. En la [figura 1](#) se presentan gráficos de cajas y bigotes de los 4 RFA comparados entre estas causas de fiebre. Entre los 40 casos, el 22,5% (9/40) tuvo fiebre por infección, en el 35% (14/40) fue por actividad y el 42,5% (17/40) restante tuvo concurrencia de infección y actividad. La actividad más frecuente fue de origen renal, en el 52,5% (21/40) de los casos, mientras que la infección más frecuente fue la neumonía, en el 25,0% de los sujetos (10/40). Todas las causas específicas de fiebre (58 diagnósticos en 40 pacientes) se muestran en la [tabla 2](#).

Análisis comparativo con causa de fiebre dicotomizada

Para los siguientes análisis comparativos y de precisión diagnóstica la variable fiebre fue analizada con base en 2 categorías

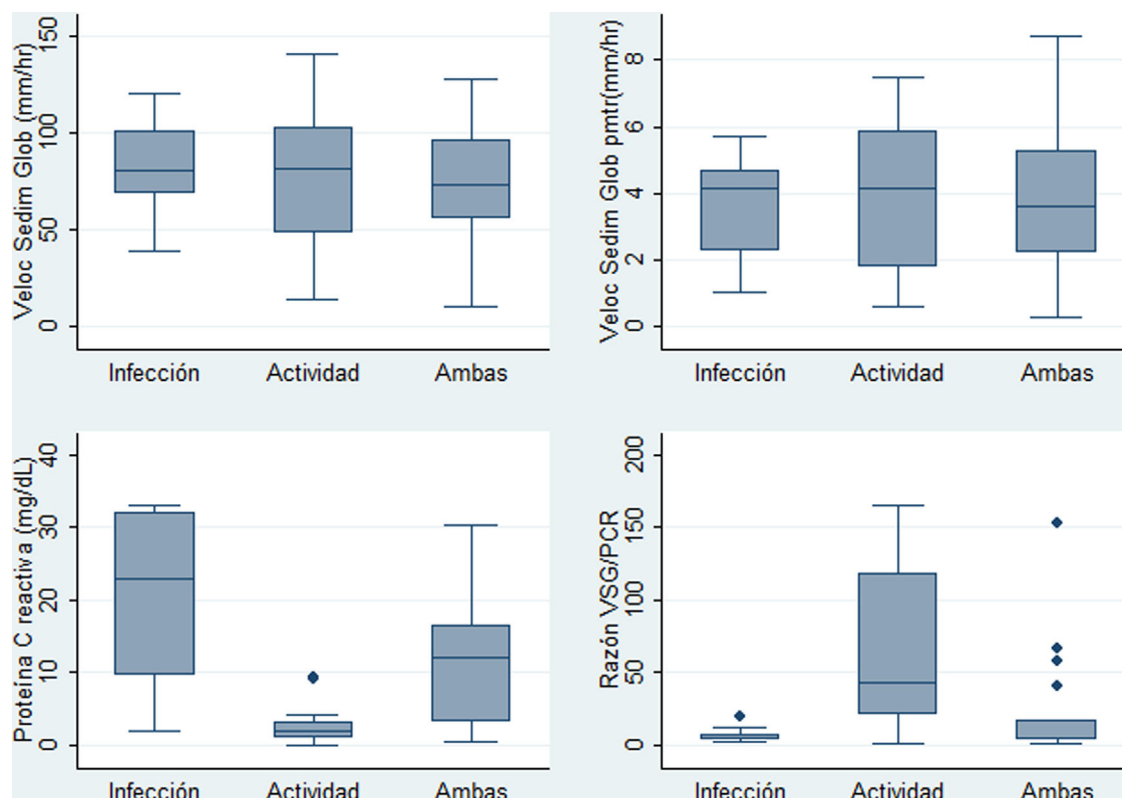


Figura 1 – Niveles de reactantes de fase aguda en 40 pacientes con LES y fiebre por infección (n = 9), actividad (n = 14) o por ambas causas (n = 17) en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019.

Tabla 2 – Etiologías específicas (n = 58) en 40 pacientes con LES y fiebre por infección (n = 9), por actividad (n = 14) o por ambas causas (n = 17) en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019

Distribución por tipo de infección ^a	N.º (%)
Neumonía	10 (25,00)
Cutáneo y musculoesquelético (no herpética ni tuberculosa)	4 (10,00)
Tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar)	3 (7,50)
Infección del tracto urinario	2 (5,00)
Herpes	2 (5,00)
Otros	5 (12,50)
Distribución por el tipo de actividad, N.º (%) ^b	
Renal	21 (52,50)
Serosa	9 (22,50)
Articular	7 (17,50)
Sistema nervioso	6 (15,00)
Hematológica	5 (12,50)
Vascular	2 (5,00)
Pulmonar	1 (2,50)

LES: lupus eritematoso sistémico.

^a Incluye a todos los pacientes con algún proceso infeccioso, con o sin coexistencia de actividad.

^b Incluye a todos los pacientes con actividad, con o sin coexistencia de infección.

^{a,b} La sumatoria de porcentajes de cada actividad sobrepasa el 100%, por presencia simultánea de diferentes tipos de actividad y/o infección en un mismo paciente. Hubo 58 diagnósticos en 40 pacientes.

Fuente: elaboración propia.

previamente descritas: I) fiebre con infección (incluye grupo a: «fiebre solo por infección», y c: «fiebre por infección y actividad»), y II) fiebre sin ninguna infección (corresponde al grupo b: «fiebre solo por actividad»). Las características comparadas de estas 2 categorías se muestran en la [tabla 3](#). Los niveles más altos de PCR correspondían al grupo de fiebre por infección con/sin actividad, y los niveles más altos de razón VSG/PCR correspondían al grupo de fiebre solo por actividad. En la [figura 2](#) se presentan gráficos de cajas y bigotes de los 4 RFA comparados entre estas mismas 2 categorías.

Indicadores de precisión diagnóstica

El desempeño diagnóstico de los cuatro RFA se muestra en la [tabla 4](#). Destacan las áreas bajo la curva superiores al 80% para el PCR (diagnóstico de fiebre por infección c/s actividad) y para la razón VSG/PCR (diagnóstico de fiebre solo por actividad) y similares porcentajes de correcta clasificación para los mejores puntos de corte identificados (5,4 mg/dl en PCR y 21,42 en la razón VSG/PCR). En las [figuras 3 y 4](#) se muestran las curvas ROC correspondientes.

Discusión

Se estudiaron 4 reactantes de fase aguda (VSG, VSGp, PCR y razón VSG/PCR) para determinar sus propiedades de precisión diagnóstica y diferenciar procesos infecciosos de

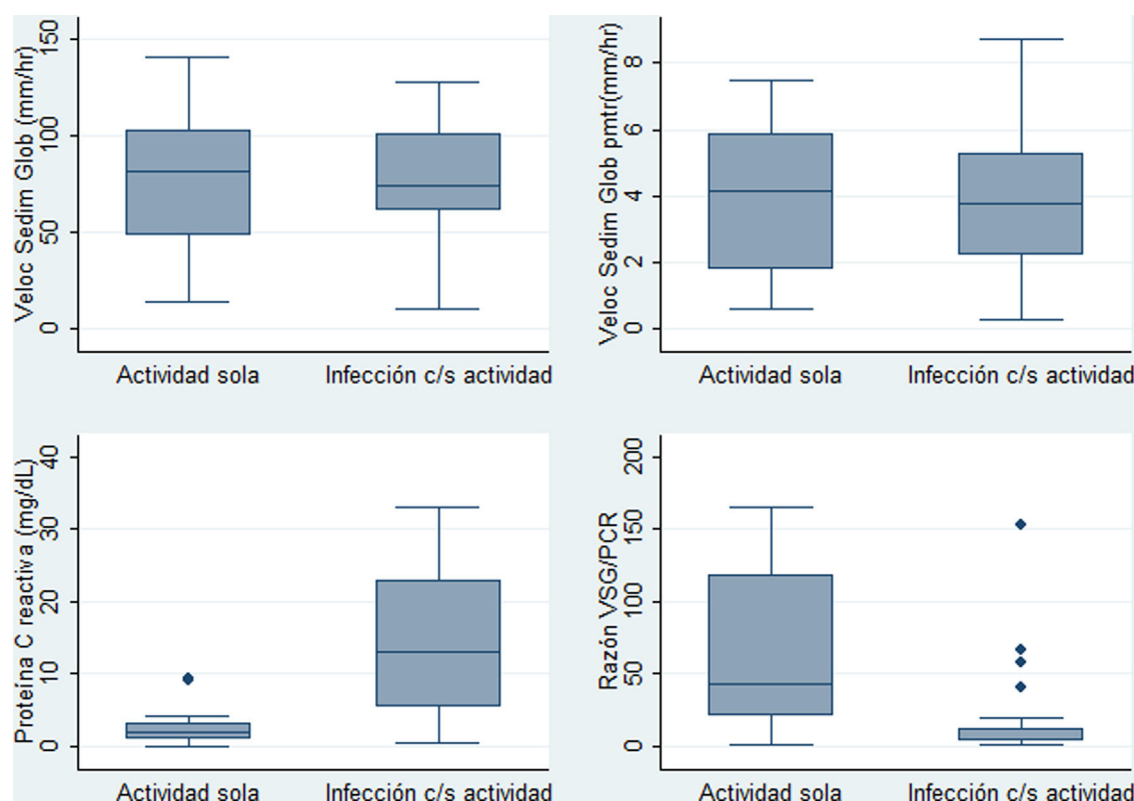


Figura 2 – Niveles de reactantes de fase aguda en 40 pacientes con LES y fiebre solo por actividad sola ($n = 14$) o por infección con/sin actividad ($n = 26$) en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019.

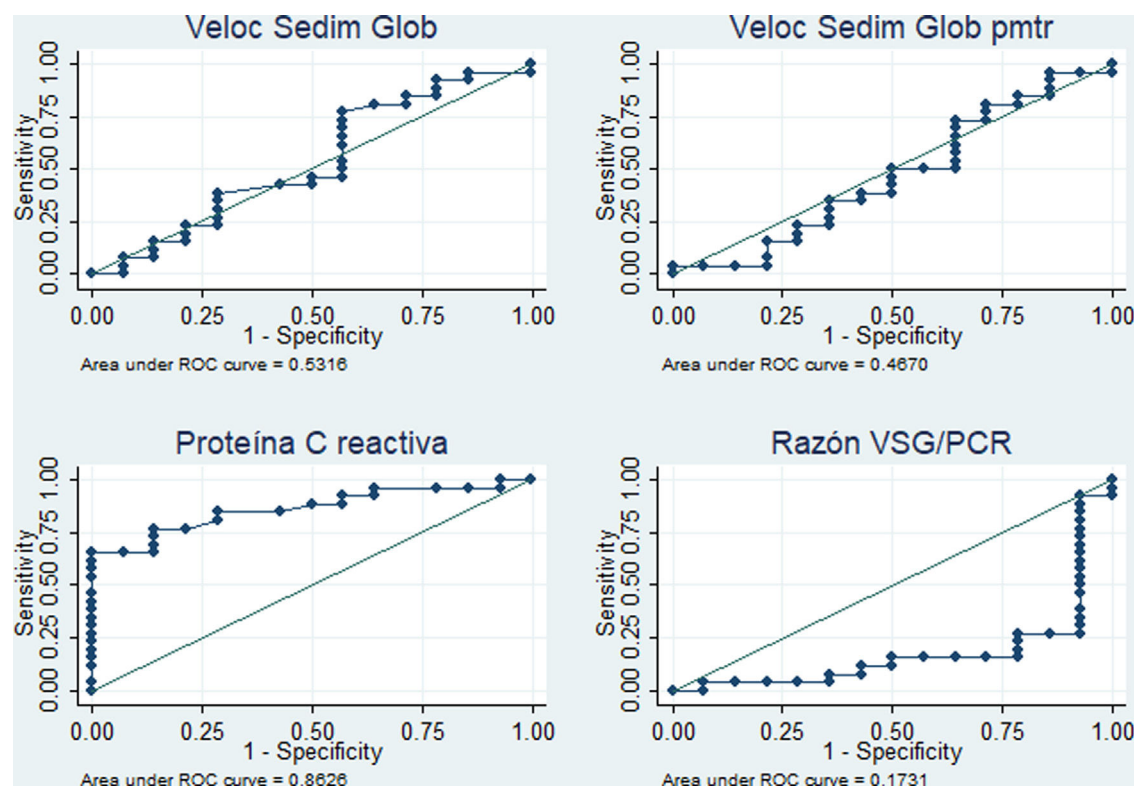


Figura 3 – Curvas ROC de los reactantes de fase aguda para diagnosticar «fiebre por infección c/s actividad», comparado con «fiebre solo por actividad» en 40 pacientes con LES y fiebre en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019.

Tabla 3 – Distribución de valores paraclínicos en 40 pacientes con LES y fiebre por infección con o sin actividad (n = 26) o solo por actividad (n = 14) en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019

Variable	Indicador	Categoría I (fiebre por infección c/s actividad)	Categoría II (fiebre solo por actividad)	Valor de p*
Total de individuos	N.º	26	14	
Sexo femenino	N.º (%)	21 (80,77)	13 (92,86)	0,3990
Edad	Media (DE)	38,42 (14,74)	29,93 (12,18)	0,0943
	Mediana (RIC)	38,5 (26-45)	27,5 (17-39)	
	Mín.-Máx.	14-67	15-48	
VSG	Media (DE)	76,15 (30,75)	72,43 (39,11)	0,7443
	Mediana (RIC)	73,5 (61-101)	81,5 (48-102)	
	Mín.-Máx.	10-127	14-140	
VSGp	Media (DE)	3,71 (1,20)	3,99 (2,33)	0,7336
	Mediana (RIC)	3,78 (2,22-5,28)	4,13 (1,77-5,87)	
	Mín.-Máx.	0,26-8-75	0,57-7,48	
PCR	Media (DE)	14,74 (10,71)	2,75 (2,97)	0,0002
	Mediana (RIC)	13 (5,4-23)	1,95 (0,9-3,1)	
	Mín.-Máx.	0,4-33	0,1-9,4	
Razón VSG/PCR	Media (DE)	17,34 (32,41)	62,85 (56,37)	0,0007
	Mediana (RIC)	5,06 (3,57-11,85)	43,36 (21,43-117,78)	
	Mín.-Máx.	1,22-152,5	1,52-165,71	
Leucocitos	Media (DE)	8.435 (5.943,42)	4.877,86 (2.725,27)	0,0472
	Mediana (RIC)	6.285 (4.080-12.350)	4.020 (2.740-5.440)	
	Mín.-Máx.	580-22.070	2410-10.390	
Neutrófilos	Media (DE)	7.050,39 (5.800,04)	3.395 (2.692,87)	0,0233
	Mediana (RIC)	4.770 (2.890-9.300)	2.780 (1.780-3.370)	
	Mín.-Máx.	260-19.620	600-9.610	
Linfocitos	Media (DE)	836,38 (690,05)	1.002,86 (521,32)	0,1969
	Mediana (RIC)	760 (410-1.070)	835 (610-1.380)	
	Mín.-Máx.	46-3.220	480-2.380	
Complemento 3	Media (DE)	82,62 (41,50)	48,68 (38,98)	0,0157
	Mediana (RIC)	84 (42-116)	35 (29,1-48,4)	
	Mín.-Máx.	17,2-152	10-145	
Complemento 4	Media (DE)	18,09 (14,88)	7,56 (6,48)	0,0249
	Mediana (RIC)	13 (5,85-27,5)	6,1 (2,8-9)	
	Mín.-Máx.	1-44,9	0,8-19	

DE: desviación estándar; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; VSGp: velocidad de sedimentación globular parámetro.

* Prueba de Kruskal-Wallis, excepto en la variable «edad», en la que se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Fuente: elaboración propia.

inflamatorios en pacientes con LES y fiebre. Hasta donde se sabe, se trata del primer estudio de este tipo en el medio peruano.

El porcentaje de población femenina (85%) fue similar al reportado en metaanálisis previos (86,57%)²⁰, lo que demuestra que la población peruana es similar a la de otros medios. En este estudio se encontró que la PCR más alta perteneció al grupo de fiebre solo por infección, con media de 19,79 mg/dl (DE: 12,35), hallazgo compatible con reportes previos realizados en diferentes poblaciones: Michigan en el 2018¹⁴, California en el 2011¹³ y Corea del Sur en el 2012²¹, los cuales también demostraron un aumento de PCR en LES con infección. Esto se explica porque los agentes patógenos externos estimulan el aumento de la IL-6, lo que aumenta la producción hepática de la PCR⁵. La razón VSG/PCR más alta perteneció al grupo de fiebre solo por actividad, hallazgo compatible con un estudio realizado en Alemania en el 2017¹⁵. En el presente estudio se adoptó la hipótesis de que durante la actividad de LES se producen anticuerpos anti-PCR (que lo inhiben), y el aumento de proteínas plasmáticas inflamatorias hace que se incremente la VSG⁸⁻¹¹. Los complementos C3 y C4 fueron

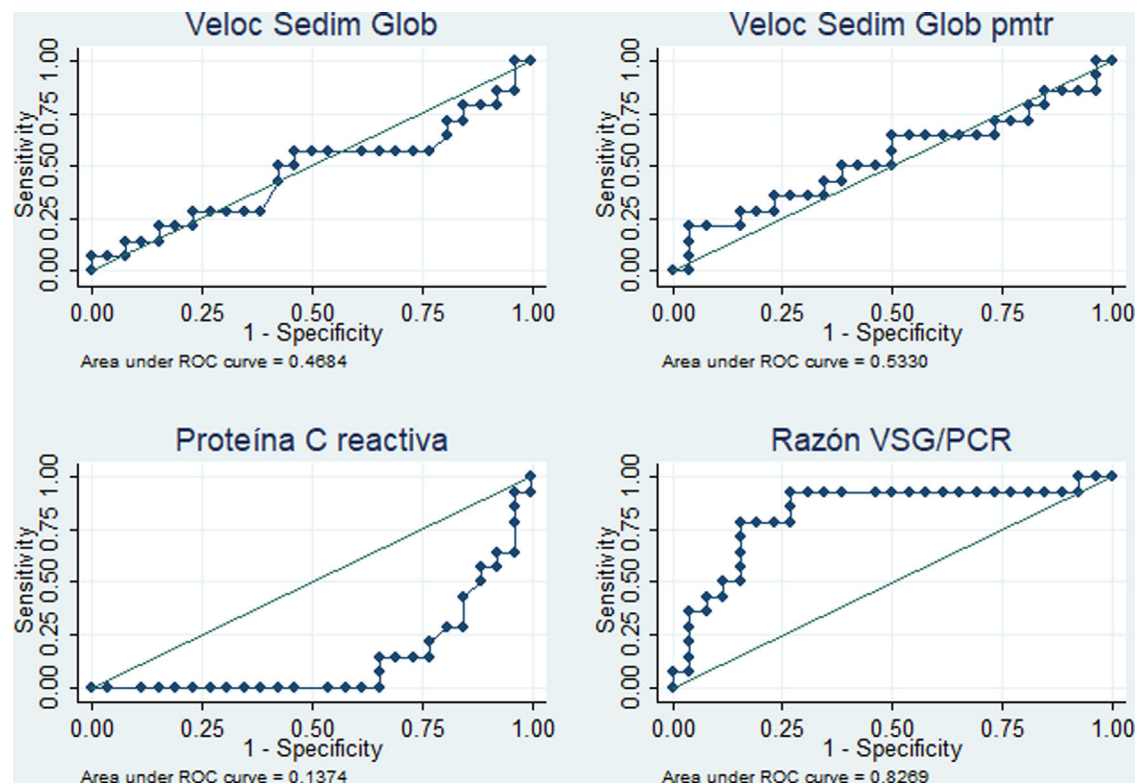
significativamente más bajos en el grupo de fiebre solo por actividad, hallazgo ampliamente conocido.

La actividad más frecuente fue renal (52,5%), seguida de serosa (22,5%), lo que difiere de la literatura, en la que predominan la cutánea (69,8%) y la articular (58,4%)²². La infección más frecuente fue la neumonía (25%), seguida de cutánea y musculoesquelética (10%), diferente de la infección urinaria, reportada como la principal en estudios similares²³. La diferencia se debe a que solamente se incluyó a pacientes hospitalizados, lo cual excluye cualquier actividad o infección menor (que no comprometa órgano blanco). La mayoría de los pacientes correspondió al grupo de fiebre por infección y actividad (42,5%), hallazgo que se sustenta con la hipótesis de un mecanismo pivotal propuesto por A. Doria (Italia, 2008), de acuerdo con la cual la infección es una causante de actividad de LES, pero también constituye una complicación del LES²⁴. Por un lado, la infección gatilla la inmunidad mediante mimetismo molecular, como por ejemplo en el caso del Epstein-Barr virus²⁵, producción de superantígenos y alteración de la apoptosis, entre otros^{26,27}. Por otro lado, la baja expresión del receptor de complemento en eritrocitos,

Tabla 4 – Desempeño de reactantes de fase aguda para diferenciar la fiebre solo por la actividad (n = 14) versus fiebre por la infección c/s actividad (n = 26) en 40 pacientes con LES y fiebre en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019

	Área bajo la curva (IC 95%)	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Correctamente clasificados
<i>Para diagnosticar «fiebre por infección c/s actividad», comparado contra «fiebre solo por actividad»</i>							
VSG	0,53 (0,33-0,74)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VSGp	0,47 (0,26-0,67)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PCR	0,86 (0,75-0,97)	5,4 mg/dl	76,9%	85,7%	90,9%	66,6%	80,0%
VSG/PCR	0,17 (0,020,32)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Para diagnosticar «fiebre solo por actividad», comparado contra «fiebre por infección c/s actividad»</i>							
VSG	0,47 (0,26-0,67)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VSGp	0,53 (0,33-0,74)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PCR	0,14 (0,03-0,25)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VSG/PCR	0,83 (0,68-0,98)	21,42	78,6%	84,6%	73,3%	88,0%	82,5%

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LES: lupus eritematoso sistémico; NA: no aplica su cálculo; PCR: proteína C reactiva; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; VSG: velocidad de sedimentación globular; VSGp: velocidad de sedimentación globular parámetro. Fuente: elaboración propia.

**Figura 4 – Curvas ROC de los reactantes de fase aguda para diagnosticar «fiebre solo por actividad», comparado con «fiebre por infección c/s actividad» en 40 pacientes con LES y fiebre en un hospital de la Seguridad Social de Lima, Perú, 2010-2019.**

células B y neutrófilos, así como el déficit de la lecitina de unión a manosa y el empleo de inmunosupresores, confieren susceptibilidad a infecciones²⁴ de diferentes tipos, entre estas, comunes, crónicas y oportunistas²⁸.

En este estudio, con referencia al análisis comparativo con la causa de fiebre dicotomizada, se encontró que la PCR $\geq 5,4$ mg/dl tiene un área bajo la curva de 0,86 (especificidad del 85,7% y sensibilidad del 76,9%) para identificar

procesos infecciosos con o sin actividad como causa de fiebre, en tanto que la razón VSG/PCR $\geq 21,42$ tiene un área bajo la curva de 0,83 (especificidad del 84,6% y sensibilidad del 78,6%) para identificar a una actividad de LES. En cuanto a la PCR, nuestro resultado tuvo mejor desempeño que el reportado en California (2011) con valor para infección > 6 mg/dl (área bajo la curva de 0,75, sensibilidad del 55% y especificidad del 84%)¹³. En este último estudio admitieron resultados de VSG y PCR dentro de la misma semana y no limitaron la muestra a solo pacientes febriles. Es de suponer que la inclusión de pacientes exclusivamente con fiebre y resultado de PCR y VSG dentro de los 3 días próximos a la infección optimizó el resultado del presente estudio. Se obtuvo un punto de corte de PCR para infección más bajo que el reportado en Alemania (2017) —PCR 7,2 mg/dl¹⁵—, en los Países Bajos (1990) —PCR 6 mg/dl¹²— y en Michigan (2014) —PCR 11,2 mg/dl¹⁴—, y una razón VSG/PCR más alta que en Michigan (≥ 15 para actividad de LES¹⁴).

El menor punto de corte de PCR se podría explicar porque se incluyó a pacientes con coexistencia de infección y actividad dentro de la categoría de pacientes «con infección». Esto apoya la teoría de inhibición de PCR en caso de actividad y su relación con la etiopatogenia de la enfermedad²⁹. Adicionalmente, ningún paciente con serositis en la casuística de este estudio perteneció al grupo de «fiebre solo actividad», lo que probablemente redujo el valor global de la PCR en ellos³⁰. Además, el análisis empleó la variable de fiebre dicotomizada, con la finalidad de priorizar la detección de infección con o sin actividad, ya que ello implica un cambio terapéutico que incluye antibiótico y orienta la necesidad inmediata del empleo de inmunosupresores.

Por otro lado, el desempeño de VSG y VSGp fue pobre (área bajo la curva de 0,53 y 0,47, respectivamente) para identificar el proceso infeccioso. En cuanto a la VSG, en la literatura no se encuentra consenso sobre su utilidad. En Alemania, en el año 2017, no se encontró variación significativa de la VSG con infección, actividad o ambas en el LES¹⁵; en Israel se encontró un aumento del VSG durante la actividad³¹; en Maryland (2013) se observó una asociación entre el aumento de $VS \geq 25$ mm/h y aumento del *Sytemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Sledai)³², y en Corea del Sur se presentó aumento de la VSG asociado con infección versus actividad (41,26 versus 25,21 mm/h)²¹. En cuanto a la VSGp, en Alemania se demostró que el VSGp $> 1,1$ tenía una sensibilidad del 68,2% y una especificidad del 62,5% para identificar actividad de LES¹⁵. Queda demostrado que el VSG tiene resultados muy dispersos y poco consistentes. Esto se debe a que se trata de un reactante de fase aguda que varía según la edad³³, la raza³⁴, las proteínas plasmáticas³⁵ y la anemia, entre otros³⁶. El número de sujetos incluido impidió parear la variable con los mencionados factores confusores.

La búsqueda de nuevas herramientas para discriminación diagnóstica conlleva muchos desafíos y exhibe varios vacíos. Por ejemplo, debido tanto a la heterogeneidad biológica de las manifestaciones de las causas de fiebre en estos pacientes, como a que ningún sistema de clasificación es 100% perfecto, siempre se encuentran casos de pacientes con LES que no elevan la PCR estando infectados, como también aquellos que la elevan sin tener infecciones. Esto se manifiesta en que ninguno de los indicadores evaluados (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) alcanza el 100% y representa parte de las

dificultades para discriminar infección de actividad. En otro ejemplo, en una revisión sistemática del año 2017, a pesar de los resultados alentadores para anti-DNA de doble cadena, anticuerpos anti-C1q y estimulador de linfocito B, no se pudo obtener conclusiones consistentes para definir cuál es el mejor de ellos³⁷; además, su disponibilidad es limitada en nuestro entorno. En cuanto al C3 y al C4, con sugerentes hallazgos en el presente estudio, algunos autores señalan que su utilidad como biomarcador de actividad es inconsistente³⁸, lo que hace necesario buscar otras alternativas como la razón VSG/PCR.

El presente estudio tiene limitaciones y fortalezas. Entre las principales limitaciones se reconoce inicialmente el tamaño de la muestra, así como usar datos de historias clínicas. Estos últimos no sesgan en forma importante los resultados y, por el contrario, se vinculan con el amplio periodo estudiado (10 años), involucrando un equipo médico con amplia experiencia en uno de los principales hospitales de referencia del Perú, que son definitivamente fortalezas del estudio. Con respecto a la población estudiada (dividida en casos con fiebre por algún proceso infeccioso c/s actividad y casos con fiebre solo por actividad), esta solo incluyó a pacientes hospitalizados, lo que inevitablemente perfila que los casos exhiban una infección o actividad más severas, con mayor respuesta inflamatoria y, en consecuencia, potencialmente polarizando los valores de PCR y VSG para infección y actividad, respectivamente. La no existencia de sujetos con serositis en el grupo de fiebre solo por actividad también podría acentuar esta polarización y diferencia entre ambos grupos y es también una limitación. Sin embargo, es la propia condición de paciente hospitalizado lo que permitió medir oportunamente el PCR y el VSG, lo cual se convierte a su vez en una fortaleza del estudio. Finalmente, una fortaleza adicional del estudio es el hallazgo de ciertos marcadores de discriminación que ameritan seguir explorándose en futuras investigaciones clínicas, como es el caso de los complementos C3 y C4.

En conclusión, con los hallazgos presentados se ofrece, en el contexto peruano, una nueva ayuda al diagnóstico para paciente con LES y fiebre admitidos para estudio y manejo. Se sugiere hacer una búsqueda activa de infección oculta en cualquier paciente con LES y fiebre, especialmente si cuenta con PCR $\geq 5,4$ mg/dl. Del mismo modo, se sugiere valorar el oportuno manejo de inmunosupresores si la razón de VSG/PCR $\geq 21,4$.

Disponibilidad de los datos

Las bases de datos generadas o analizadas durante esta investigación se encuentran disponibles mediante el autor correspondiente, por medio de solicitud razonable y justificada.

Financiación

Esta investigación fue financiada por los investigadores mediante recursos propios o el apoyo de las instituciones a las cuales están vinculados. Dichas instituciones no tuvieron injerencia en el diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis y la interpretación de los datos, la redacción del artículo o la decisión de enviarlo para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al HNERM que, mediante sus representantes y autoridades, brindó acceso, facilidades y autorización para la ejecución de esta investigación. También agradecen a la Universidad de Huánuco por el apoyo académico y administrativo. Finalmente, agradecen al doctor José Chávez Corrales por las contribuciones brindadas inicialmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>.
2. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho J, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Rev Peru Reumatol*. 2009;15:40–6.
3. Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: A cellular perspective. *Trends Mol Med*. 2017;23:615–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.05.006>.
4. Chang A, Henderson SG, Brandt D, Liu N, Guttikonda R, Hsieh C, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol*. 2011;186:1849–60, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1001983>.
5. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, et al. C-reactive protein: An in-depth look into structure, function, and regulation. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:653045, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/653045>.
6. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WMJ*. 2016;115:317–21.
7. Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2016;25:1173–9, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316651742>.
8. Enocsson H, Sjöwall C, Skogh T, Eloranta ML, Rönnblom L, Wetterö J. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis Rheum*. 2009;60:3755–60, <http://dx.doi.org/10.1002/art.25042>.
9. Suh CH, Chun HY, Ye YM, Park HS. Unresponsiveness of C-reactive protein in the non-infectious inflammation of systemic lupus erythematosus is associated with interleukin 6. *Clin Immunol*. 2006;119:291–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2005.11.006>.
10. Pesickova SS, Rysava R, Lenicek M, Vitek L, Potlukova E, Hruskova Z, et al. Prognostic value of anti-CRP antibodies in lupus nephritis in long-term follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:371, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0879-8>.
11. Shih PB, Manzi S, Shaw P, Kenney M, Kao AH, Bontempo F, et al. Genetic variation in C-reactive protein (CRP) gene may be associated with risk of systemic lupus erythematosus and CRP concentrations. *J Rheumatol*. 2008;35:2171–8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080262>.
12. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: A prospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 1990;17:1642–8.
13. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:588–97, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310393378>.
14. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018;27:1123–9, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318763732>.
15. Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1835–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4093-3>.
16. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015 an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem*. 2015;61:1446–52, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2015.246280>.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Online]. 2017 [consultado 2019 Mar 24]. Disponible: <https://www.cdc.gov/quarantine/air/reporting-deaths-illness/definitions-symptoms-reportable-illnesses.html>.
19. Hajian-Tilaki K. The choice of methods in determining the optimal cut-off value for quantitative diagnostic test evaluation. *Stat Methods Med Res*. 2018;27:2374–83, <http://dx.doi.org/10.1177/0962280216680383>.
20. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4272, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004272>.
21. Kim HA, Jeon JY, An JM, Koh BR, Suh CH. C-reactive protein is a more sensitive and specific marker for diagnosing bacterial infections in systemic lupus erythematosus compared to S100A8/A9 and procalcitonin. *J Rheumatol*. 2012;39:728–34, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111044>.
22. Guo F, Chen J, Xie Y, Zhou X. Noninfectious causes of fever in 128 patients with systemic lupus erythematosus. *Iran J Public Health*. 2019;48:62–8.
23. Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: Disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2081–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4102-6>.
24. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2008;8:24–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.019>.
25. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2006;39:63–70, <http://dx.doi.org/10.1080/08916930500484849>.
26. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic

- lupus erythematosus. *Immunology*. 2019;158:153–60, <http://dx.doi.org/10.1111/imm.13103>.
27. Pan Q, Liu Z, Liao S, Ye L, Lu X, Chen X, et al. Current mechanistic insights into the role of infection in systemic lupus erythematosus. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109122, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109122>.
28. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005;38:473–85, <http://dx.doi.org/10.1080/08916930500285352>.
29. Sjöwall C, Wetterö J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. *Clin Chim Acta*. 2007;378:13–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.12.002>.
30. Lee SS, Singh S, Link K, Petri M. High-sensitivity C-reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:41–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.005>.
31. Molad Y, Pokroy-Shapira E, Kaptzan T, Monselise A, Shalita-Chesner M, Monselise Y. Serum soluble triggering receptor on myeloid cells-1 (sTREM-1) is elevated in systemic lupus erythematosus but does not distinguish between lupus alone and concurrent infection. *Inflammation*. 2013;36:1519–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-013-9694-z>.
32. Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus*. 2013;22:827–34, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313492578>.
33. Smith EM, Samadian S. Use of the erythrocyte sedimentation rate in the elderly. *Br J Hosp Med*. 1994;51:394–7.
34. Gillum RF. A racial difference in erythrocyte sedimentation. *J Natl Med Assoc*. 1993;85:47–50.
35. Reinhart WH, Nagy C. Albumin affects erythrocyte aggregation and sedimentation. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:523–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01739.x>.
36. Bester FC, Weich DJ, Badenhorst PN, de Wet JI. Erythrocyte sedimentation rate in elderly blacks. *S Afr Med J*. 1993;83:498–500.
37. Gensous N, Marti A, Barnetche T, Blanco P, Lazaro E, Seneschal J, et al. FHU ACRONIM. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: A systematic literature review. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:238, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1442-6>.
38. Sandhu V, Quan M. SLE and serum complement: Causative, concomitant or coincidental? *Open Rheumatol J*. 2018;12:171, <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901812010171>.