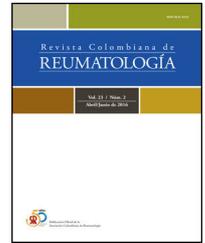




Asociación
Colombiana de
Reumatología.

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Editorial

Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva como marcadores útiles en la determinación de la etiología de la fiebre en pacientes con lupus eritematoso sistémico



Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein as useful markers in the determination of the etiology of fever in patients with systemic lupus erythematosus

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica sistémica caracterizada por la diversidad de presentaciones clínicas que puede generar, con base en la afectación orgánica y tisular, en lo que se destaca el compromiso a nivel renal, cutáneo y hematológico¹. Dichas manifestaciones son ocasionadas por alteraciones en la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, además de factores de predisposición genética y elementos ambientales que en conjunto llevan al desencadenamiento de la autoinmunidad². Adicionalmente, es una patología caracterizada por el desarrollo de ciclos de remisión y recaídas en la actividad, que pueden ir generando secuelas acumulativas en los pacientes, lo cual afecta la morbimortalidad asociada¹. Se ha calculado la incidencia del LES en 0,3-31,5 casos por 100.000 personas/año, y una prevalencia de 50-100 casos por 100.000 habitantes².

Durante el seguimiento de los pacientes, es de gran importancia realizar una vigilancia activa que permita la detección temprana de comorbilidades, que pueden desencadenarse como consecuencia directa de la enfermedad, o por los medicamentos utilizados para el control de esta¹. Una de las principales comorbilidades son las infecciones, las cuales pueden estar asociadas directamente a los cambios en la respuesta inmune generados por la enfermedad y también al uso de medicamentos, especialmente los inmunosupresores, y son una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y muerte². Por ejemplo, en la cohorte EuroLupus, se calculó que el 30% de las muertes durante el seguimiento fueron ocasionadas por infecciones. Dentro de las infecciones, alrededor del

80% son causadas por bacterias, que afectan principalmente el tracto respiratorio, el tejido cutáneo y el tracto genitourinario³.

Uno de los escenarios clínicos de mayor dificultad en su manejo es cuando los pacientes con LES presentan fiebre. Esto se debe a que la fiebre puede ser desencadenada por una recaída de la enfermedad o por una infección. Poder establecer con certeza la etiología es un reto diagnóstico, dado que el manejo para cada escenario va a ser diferente y diametralmente opuesto. En ocasiones será posible diferenciar ambas, si se logra identificar un foco o fuente de infección específica, o si los pacientes presentan manifestaciones claras de actividad lúpica. Sin embargo, existen escenarios en los que no se identifican focos infecciosos específicos, o las manifestaciones son ambiguas, lo cual lleva a dificultar la toma de decisiones^{3,4}.

En busca de herramientas que permitan ayudar en la diferenciación de infecciones y actividad inflamatoria lúpica, se han evaluado diferentes biomarcadores dentro de los cuales se destacan la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, los niveles de complemento (C3, C4), niveles de citocinas (IFN- α , IL-6, IL-10, IL-15, IL-18, BLYS/BAFF, TNF) y marcadores urinarios. La mayoría de los biomarcadores están centrados en la valoración de la actividad de la enfermedad⁵. Dos de estos marcadores más evaluados por su facilidad de medición y el bajo costo asociado son la VSG y la PCR.

La VSG mide la tasa a la cual los eritrocitos se asientan en el plasma de una muestra de sangre anticoagulada en un periodo de tiempo específico. Una de las limitaciones de esta medida es que su resultado puede ser alterado por diferentes

factores, lo que lleva a que sea vulnerable a malas interpretaciones que no reflejan el escenario real del paciente y lo hacen poco específico⁶. Con respecto al LES, los niveles de VSG tienden a estar elevados en caso de enfermedad activa, razón por la cual se encuentra incluido en algunos puntajes de actividad validados. Estos aumentos se relacionan con cambios en las proteínas séricas o también por cambios en los eritrocitos⁵.

La PCR es un reactante de fase aguda tipo pentraxina que funciona como proteína de reconocimiento de patrón, que facilita la unión de complemento y la fagocitosis. Es producida y sintetizada a nivel hepático en respuesta a estímulo de citoquinas como IL-1, IL-6, TNF- α , entre otras. Debido a lo anterior, los niveles de PCR tienden a incrementarse de manera directamente proporcional al grado de inflamación presente, lo cual lo convierte en un marcador sensible⁵. En el caso del LES, no se ha utilizado para medir la actividad de la enfermedad, sino más como un marcador de procesos infecciosos. En general, solo la actividad lúpica que involucre serositis activa, artritis o miositis se asocia con la elevación de PCR⁵. Algunas hipótesis sobre la poca elevación de la PCR incluyen la supresión generada por los altos niveles de IFN- α , la producción sostenida de IL-6 que impacta la síntesis de PCR por hepatocitos y el desarrollo de anticuerpos anti-PCR⁷.

Se han publicado múltiples estudios enfocados en establecer una mayor relevancia a la medición de PCR y VSG, ya sea por los niveles registrados, o por medio de instrumentos que combinen ambos marcadores, para la evaluación de la actividad o la presencia de infecciones en LES. Firooz et al. evaluaron la relación entre los niveles de PCR de alta sensibilidad y los de VSG, con actividad lúpica y presencia de infecciones, y observaron que los niveles de VSG no variaban significativamente entre pacientes con infección y actividad de la enfermedad, mientras que los niveles de PCR eran menores en pacientes con actividad, comparados con aquellos que presentaban infección, y esto los convierte en un buen predictor de infección activa en pacientes con LES⁸.

También, Beça et al. desarrollaron y validaron un algoritmo para ayudar a calcular el riesgo de presentar una recaída vs. infección en pacientes con LES que presentan fiebre. Dentro de las variables utilizadas como predictores de recaídas que presentaron alto rendimiento, se identificó la PCR⁹.

Littlejohn et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo para esclarecer la utilidad de la VSG y la PCR, solas o en combinación, para distinguir entre recaídas e infecciones en pacientes con LES, y reportaron que en pacientes febriles con altos niveles de la relación VSG/PCR había asociación con la actividad lúpica, mientras que los bajos niveles se asociaban con etiología infecciosa. Lo anterior es señal de una alta utilidad de esta relación como marcador compuesto¹⁰. Por su parte, Schäfer et al. evaluaron la utilidad de la VSG en el contexto de la actividad lúpica, infección, o ambas al mismo tiempo, y encontraron que los niveles de VSG por sí solos no logran hacer la distinción entre actividad e infección, mientras que los niveles de PCR sí lograban una buena discriminación. Sin embargo, el uso de VSG parámetro (se definen puntos de corte con base en edad y sexo) si logró una mejor discriminación, principalmente para identificar la presencia de recaídas por actividad¹¹.

Mehta et al., por su parte, evaluaron la confiabilidad de múltiples marcadores de gran disponibilidad, bajo costo y

de rutina en la diferenciación entre actividad lúpica e infección, a fin de desarrollar un puntaje compuesto con estos en pacientes con fiebre, y observaron que los niveles de PCR eran significativamente mayores en pacientes con infección, principalmente con niveles mayores a 2 mg/dL. Solo los pacientes con actividad que presentaban serositis y compromiso musculoesquelético presentaban elevaciones de PCR. Adicionalmente, el modelo compuesto que incluyó el conteo total de leucocitos, junto con niveles de PCR y la edad, lograba un buen rendimiento para diferenciar entre actividad lúpica e infección¹².

En la presente edición de la *Revista Colombiana de Reumatología*, el grupo de Gustavo León y colaboradores, del servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Lima (Perú), publicaron los resultados del estudio de precisión diagnóstica en pacientes febriles con LES, para determinar la utilidad de los niveles de VSG y PCR en la discriminación de infección y actividad lúpica, como etiología de la fiebre. Para ello, obtuvieron datos retrospectivos de pacientes con LES que habían sido hospitalizados por fiebre, fundamentalmente para obtener información sobre los paracrínicos y hallazgos clínicos que llevaron al diagnóstico final dentro de los primeros 10 días de hospitalización. Se hizo la captura de la información en un periodo entre el 2010 y el 2019. Siendo la fiebre la principal variable medida, se realizó una categorización entre pacientes con fiebre por infección y aquellos sin fiebre, para la evaluación de precisión diagnóstica. Adicionalmente, se midieron los niveles de VSG, PCR, VSG parámetro, y la razón VSG/PCR, para comparar los niveles entre ambos grupos. Se calcularon las curvas de rendimiento ROC para los 4 parámetros y los puntos de corte más adecuados, además de los valores de sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos de cada parámetro¹³.

Como era de esperar, se presentaban altos niveles de PCR con etiología infecciosa de la fiebre, mientras que se encontraban altos valores de relación VSG/PCR en pacientes febriles con solo actividad lúpica. Estos investigadores encontraron además que la causa más frecuente de fiebre por actividad era por compromiso renal (52,2%), mientras que la infección más frecuente fue la neumonía (25%). Con respecto a los puntos de corte de cada parámetro, encontraron que PCR > 5,4 mg/dL presenta una sensibilidad de 76,9% y una especificidad del 85,7% para identificar a un paciente con infección, mientras que VSG/PCR > 21,42 se asocian a una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 84,6% para identificar actividad lúpica¹³.

El estudio de León y colaboradores representa una gran contribución, al lograr establecer la utilidad de marcadores de amplia disponibilidad y bajo costo en países latinoamericanos, como lo son la VSG y la PCR, en la discriminación de la etiología febril, que puede ser un gran reto diagnóstico en la práctica clínica. En su estudio, logran corroborar los patrones de comportamiento de los marcadores que se han visto en otras poblaciones, además de aportar puntos de corte que logran una buena discriminación entre infección y actividad lúpica. Se espera que, con esta información disponible, se logre mejorar la atención de pacientes con LES en el ámbito hospitalario, y así ayudar a la mejoría de la morbimortalidad asociada, a partir de una detección temprana de la etiología de la fiebre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaul A, Gordon C, Crow M, 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. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:14–25, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>.
3. Singh BK, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo*. 2020;72:154–69, <http://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1303>.
4. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med*. 2017;32:429–38, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2016.234>.
5. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2020;110:102374.
6. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksoo F, Mazza JJ, Yale SH. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WJM*. 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. 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>.
9. Beça S, Rodríguez-Pintó I, Alba MA, Cervera R, Espinosa G. Development and validation of a risk calculator to differentiate flares from infections in systemic lupus erythematosus patients with fever. *Autoimmun Rev*. 2015;14:586–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.02.005>.
10. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ, Somers EC. 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>.
11. 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>.
12. Mehta P, Singh K, Anand S, Parikh A, Patnaik A, Chatterjee R, et al. Differentiating flare and infection in febrile lupus patients: Derivation and validation of a calculator for resource constrained settings. *Lupus*. 2022;31:1254–62, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033221112066>.
13. León GR, Menacho-Alvarado A, Cieza-Calderón J, Segura ER. 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. *Rev Colomb Reumatol*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.12.003>.

Jorge Bruce Flórez-Suárez^a y Gerardo Quintana-López^{a,b,c,*}

^a Grupo Reumavance. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia

^b Grupo Reumavance. Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia

^c Grupo Reumavance. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ge_quintana@yahoo.com

(G. Quintana-López).

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.09.002>