ARTÍCULOS DE REVISIÓN

INFECCIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Margarita Enberg G¹, Mariana Kahn Ch², Cecilia Goity F^{3a},
María Valentina Villalón S^{4b}, Juanita Zamorano R¹,
Fernando Figueroa E³.

Infections in patients with systemic lupus erythematosus

Despite the availability of newer therapeutic interventions to improve clinical outcome in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), the incidence of infections as a cause of morbidity and mortality has not changed over the past 30 years. SLE itself increases the risk of infection, due to genetic (complement deficiencies) and acquired factors such as functional asplenia (humoral immunodepression) and the use of immunosuppressive drugs. These medications increase the risk of opportunistic infections that are associated with an altered cellular immune response. The main etiologic infectious agents in SLE patients are common bacterial pathogens, especially capsulated ones. The most common sites are lung, skin, bladder, brain and systemic infections. The main risk factor for infection is the history of a previous one. The clinical approach to SLE patients with suspected infectious diseases must consider the possibility of a flare up of the underlying disease, posing an additional problem to the clinician (Rev Méd Chile 2009; 137: 1367-74).

(Key words: Complement system proteins; Lupus erythematosus, systemic; Opportunistic infections)

Recibido el 1 de octubre, 2008. Aceptado el 4 de diciembre, 2008.

¹Unidad de Infectología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago de Chile. ²Servicio de Salud Metropolitano Norte. ³Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Santiago de Chile.

^aBecada de Ginecología, Universidad de los Andes.

^bBecada de Radiología, Universidad de Los Andes.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica, de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y complejos inmunes. La prevalencia del LES está influenciada por el sexo, afectando mayoritariamente a mujeres entre 15 y 45 años de edad, de manera que la prevalencia estimada en este grupo alcanza hasta 1/1.000. La raza también es determinante de la

prevalencia, siendo hasta cuatro veces más frecuente en mujeres afroamericanas que en caucásicas. La evidencia actual sugiere que los factores ambientales, genéticos e inmunológicos pueden modular la incidencia y manifestaciones clínicas de esta enfermedad^{1,2}.

Un estudio del *Centers for Disease Control* (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica, revisó las causas de muerte de los pacientes con LES entre 1979 y 1998, describiendo un aumento alarmante del número anual de muertes, de 39 a 52 por 10 millones de habitantes, totalizando 22.861 muertes en el período. Resultó llamativo que 36,4% de las muertes ocurrieran entre los 15 y

Correspondencia a: Margarita Enberg Gaete. Espoz 5606, Vitacura, Santiago. Fono: 2181636. Fax: 2181636. E mail: margarita.enberg@gmail.com

44 años de edad, y que la frecuencia global fuera 5 veces mayor en mujeres que hombres, y tres veces mayor en individuos de raza negra, alcanzando hasta 69,7% de mortalidad en las mujeres afroamericanas entre los 45 y 64 años de edad³.

El estudio GLADEL (primera cohorte de pacientes latinoamericanos) analizó el inicio y características generales de pacientes con LES, con un seguimiento prospectivo a 20 años. La sobrevivencia de esta cohorte a 4 años fue de 95% y la primera causa de muerte fue la infección asociada con la reactivación de la enfermedad (44%)⁴.

Las infecciones ocurren tanto al inicio de la enfermedad como en etapas tardías, y son causa directa de muerte en 30% a 60% de los casos y motivo de hospitalización hasta de 30%. Cabe destacar que las tasas de morbilidad por infección no han disminuido en los últimos 30 años^{5,6}.

Concurren a determinar este aumento intrínseco del riesgo de infección la carga genética del paciente, los trastornos derivados de la propia enfermedad y las drogas utilizadas en su tratamiento⁷.

Otro problema adicional en los pacientes con lupus es la distinción entre una infección aguda y exacerbación de la enfermedad, lo cual constituye un desafío diagnóstico y terapéutico para el médico, dado que ambas pueden coexistir.

El objetivo del presente trabajo es presentar una revisión actualizada de las características de las infecciones en los pacientes con LES, para así poder prevenir las y tratarlas oportunamente, con el propósito de controlar uno de los factores de mayor impacto en la morbilidad y pronóstico de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda inicial amplia en Medline, Lilacs, SciELO y The Cochrane Library. Se utilizaron las palabras clave: "Systemic lupus erythematosus" [MeSH] e "Infection" [MeSH]. Se incluyeron en un inicio sólo artículos de revisión. A partir de éstos se amplió la búsqueda primaria según el tópico a desarrollar.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR UNA INFECCIÓN

1. *Características clínicas del paciente.* Estudios prospectivos realizados por Gladman y cols en *University*

of Toronto Lupus Clinic (n =363 y con un seguimiento de 5 años) analizaron la frecuencia de infección en pacientes con LES y los factores de riesgo asociados. Noventa y tres pacientes (25,6%) tuvieron 148 episodios documentados de infección; en 3 de estos episodios hubo más de un órgano comprometido. Se asoció con mayor riesgo de infección enfermedad renal activa, compromiso del sistema nervioso central (SNC), exacerbaciones severas, presencia de anemia y de alteraciones en la función pulmonar o cardíaca⁸.

- *Infección previa:* Un estudio realizado en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, describe que hasta 50% de los pacientes con infecciones pueden presentar otros episodios de éstas, alcanzando entre dos y nueve episodios por paciente⁹. Este incremento marcado de la frecuencia de las infecciones no sería extensible a todos los pacientes con enfermedades del tejido conectivo; así por ejemplo, se describe que los pacientes con artritis reumatoide tienen menor susceptibilidad a infecciones en comparación con los individuos con LES¹⁰.
- *Asplenia funcional:* Los pacientes con LES tienen un defecto en la remoción de los complejos inmunes circulantes por el bazo, lo que determina una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones severas, especialmente por bacterias capsuladas¹¹. Uno de los mecanismos propuestos para explicar este trastorno, sería el bloqueo transitorio del sistema retículo-endotelial, que alteraría el *clearance* de los complejos inmunes¹².
- *Enfermedad renal:* Estudios han reportado que los pacientes lúpicos con síndrome nefrótico o falla renal asociada, presentan una disminución de la inmunidad y alta prevalencia de infecciones. La disminución de la albúmina plasmática y el aumento de la creatinina sérica, constituirían factores de riesgo independientes de infección¹³. Además, los pacientes con LES y falla renal en terapia con diálisis presentan *per se* una disminución de los mecanismos de defensa contra patógenos bacterianos, lo que se acentúa por la presencia de catéteres vasculares o peritoneales¹⁴.

2. Factores genéticos

- *Alteraciones del sistema complemento:* La asociación entre el LES y genes defectuosos del complemento se ha visto no sólo en relación a infecciones, sino también en la patogénesis misma de la enfermedad. Se estima que aproxi-

madamente 90% de los individuos con déficit de C1q y C1r/C1s desarrollarán LES. También se ha descrito que la delección del gen C4A en los caucásicos con haplotipo HLA A1, B8 y DR3, está fuertemente asociada a lupus¹⁵. Adicionalmente, 30% de los pacientes desarrollan autoanticuerpos contra C1q, reduciendo la capacidad de opsonización y contribuyendo así a la inmunosupresión. También el déficit de otros componentes como el C3, C5-C9, se relacionan con alta frecuencia de infecciones recurrentes, especialmente la enfermedad meningocócica¹⁶. En las personas con déficit de complemento, el cuadro clínico de LES se asocia a inicio de los síntomas a edad temprana, aumento de la severidad, compromiso del SNC y mayor frecuencia de glomerulonefritis¹⁷.

- *Déficit de lectina ligando de manosa*: Se trata de una proteína sérica que se une a la manosa de la pared bacteriana lo que permite la activación del sistema del complemento. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con LES y deficiencia homocigota de esta proteína tienen cuatro veces más incidencia de infecciones graves, que requieren hospitalización. Además, esta alteración se asociaría con un riesgo aumentado de exacerbaciones de la enfermedad¹⁸.
- *Alteración del receptor Fcγ RIIa*: En los adultos la respuesta inmune a antígenos polisacáridos bacterianos es predominantemente de tipo IgG 2. Esta inmunoglobulina es importante para la opsonización del microorganismo. La presencia del alelo R131 del receptor Fcγ RIIa (con baja afinidad a IgG 2) se asocia a un aumento de las infecciones bacterianas, y también estaría relacionado con mayor riesgo de nefropatía en los pacientes con LES^{19,20}.

3. Tratamiento

- *Agentes citotóxicos*: Este grupo incluye drogas como la ciclofosfamida, mofetil micofenolato y azatioprina, que se usan para el tratamiento del LES grave²¹. Se estima que la combinación de estas drogas aumenta aún más el riesgo de infección.
 - Ciclofosfamida: aumenta el riesgo de infección en una relación lineal entre la dosis de este fármaco y frecuencia de infección^{22,23}. Las infecciones más frecuentes asociadas a la droga son herpes zóster y *Pneumocystis jirovecii*.

- Azatioprina: un estudio de Ginzler y cols comunicó que el uso de azatioprina no aumentaba el riesgo de infecciones virales inespecíficas, bacterianas ni oportunistas, independiente de la dosis de esteroides²⁴.
- Mofetil micofenolato: es un inmunosupresor desarrollado recientemente, por lo que la tasa de infección no está bien definida. En un estudio de Chan y cols se detectó que la frecuencia de infección entre un grupo tratado con prednisolona más mofetil micofenolato, y otro tratado con prednisolona más ciclofosfamida oral seguido de prednisolona más azatioprina, eran similares²⁵. Se ha descrito mayor frecuencia de herpes zóster en los pacientes tratados con este medicamento²⁶.

- *Terapias biológicas*:

- Rituximab: anticuerpo quimérico monoclonal que actúa directamente contra el receptor de CD20 de linfocito B. La mayoría de los enfermos lúpicos que reciben esta terapia presentan enfermedad severa, refractaria a los tratamientos tradicionales. Esta droga produce una depleción total de linfocitos B en la sangre periférica y puede afectar también a los órganos linfoides. Se estima que el promedio de duración de la remisión completa de células B en la sangre periférica es entre 3 y 8 meses. Esta depleción no afectaría los niveles de anticuerpos protectores a corto plazo, ya que su acción principal se realizaría en los autoanticuerpos. Lo anterior explicaría los escasos efectos adversos que se han descrito con esta terapia; algunas series describen reacciones adversas como pancitopenia e infecciones oportunistas²⁷.
- *Glucocorticoides*: son utilizados como terapia para las exacerbaciones del LES. Modulan la respuesta inmune mediante la interacción entre los receptores activados de glucocorticoides y factores de transcripción (factor nuclear κB y proteína activadora-1). De esta manera bloquean la activación de linfocitos y macrófagos, interfiriendo así con la producción de interleuquinas y factor de necrosis tumoral. Finalmente, este bloqueo inhibe la proliferación de células T, células T citotóxicas, actividad microbicida y respuesta inmune antígeno específica, produciendo un compromiso importante de la respuesta inmune celular. Todo esto trae como consecuencia un aumento del riesgo de

patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*, virus de la familia herpes y *Pneumocystis jirovecii* o de otros patógenos como *Listeria* y *Nocardia*.

Se ha demostrado que su uso aumenta la tasa de infecciones, con una relación directamente proporcional con la dosis actual y acumulada del fármaco²³.

MICROBIOLOGÍA

Como se ha señalado, las infecciones producidas por microorganismos comunes y oportunistas son las de mayor frecuencia. Los principales sitios de infección son: sistema respiratorio, urinario y la piel, correspondiendo aproximadamente a más de dos tercios de todas las infecciones en los pacientes con lupus⁹.

1. Infecciones bacterianas. Los agentes bacterianos son la principal causa de infección en los pacientes con LES, correspondiendo a más de 80%^{8,10}. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia corresponden a patógenos comunes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli*, que son responsables de más de la mitad de las infecciones bacterianas. También se ha descrito un aumento de la incidencia de infección por *Salmonella* spp en estos pacientes²⁸.

- *Streptococcus pneumoniae*. Es un agente frecuente en los pacientes con LES, produciendo cuadros que van desde enfermedad leve a patologías invasoras, que llevan a la sepsis y muerte. El cuadro clínico suele presentarse en la mayoría de los casos con foco pulmonar, meningeo o cutáneo. Probablemente la gravedad de este tipo de infección se debe a la asplenia funcional, hipocomplementemia, defectos en la opsonificación y alteraciones en la quimiotaxia presente en los pacientes con lupus, lo que comprometería la eliminación de bacterias capsuladas.
- *Salmonella* spp. Al igual que en los pacientes VIH/SIDA, este tipo de infección es más frecuente en los lúpicos, lo que implica claramente un déficit inmune celular. Se presenta principalmente en los pacientes con tratamiento inmunosupresor, en los que se describe una mayor frecuencia de bacteriemia²⁹. En un estudio de 544 pacientes con

LES se vio que la sepsis por Gram negativos fue la causa más común de infección severa³⁰. Además, los pacientes que presentan reinfecciones por *Salmonella* spp tienen mayor mortalidad que los que sufren una primoinfección por esta bacteria. Se ha demostrado una alta asociación entre salmonelosis no tífica y LES, especialmente en aquellos pacientes con lupus activo o en tratamiento inmunosupresor³¹. La asociación de infección por *Listeria monocytogenes* y lupus también es poco frecuente y ha sido descrita en pacientes con y sin tratamiento inmunosupresor. La mayor susceptibilidad a este patógeno se explicaría por el defecto en los linfocitos T y en la capacidad de opsonización de estos pacientes. La listeremia es una enfermedad con manifestaciones muy diversas dentro de las cuales las más frecuentes son la sepsis primaria y la meningoencefalitis⁴⁷.

- *Mycobacterium tuberculosis*. El rol del *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) en pacientes con lupus tiene especial importancia en las regiones endémicas, describiéndose una frecuencia de 5%, pudiendo ascender hasta 30% en las regiones de mayor prevalencia. Al igual que la población general, la tuberculosis pulmonar es la localización más frecuente en los pacientes con LES; el compromiso extrapulmonar se presenta en 25% a 30% de los casos y afecta principalmente al tejido óseo, articulaciones, riñones y tejidos blandos³². Los pacientes en tratamiento con altas dosis de glucocorticoides son más susceptibles a desarrollar TBC³³. Se ha descrito que también pueden sufrir infecciones por micobacterias atípicas como *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium kansasii*³⁴. Cabe destacar la dificultad e importancia que representa la infección tuberculosa a nivel meningeo, dado que puede interpretarse como compromiso lúpico sobre el SNC.

2. Infecciones virales. Los pacientes con LES presentan un aumento en la incidencia de infecciones por agentes virales, dentro de los cuales destacamos:

- *Virus varicela zóster* (VZV). Es el agente viral más común en estos pacientes, alcanzando una frecuencia aproximada de 40%. En 11% de los casos se presenta como infección diseminada, que se observa especialmente en los que reciben terapia inmunosupresora con ciclofosfamida o altas dosis de glucocorticoides⁷.

- *Citomegalovirus* (CMV). No es una infección frecuente en los pacientes lúpicos y su aparición está asociada al uso de drogas inmunosupresoras. Dentro de las manifestaciones clínicas de este virus se encuentran la colitis, pancreatitis y el síndrome hematófagocítico³⁵. El CMV en estos pacientes presenta un desafío diagnóstico ya que la presentación clínica de la infección comparte rasgos con la exacerbación del lupus, el que a su vez, puede ser gatillado por el CMV modificando el curso de la enfermedad^{36,37}.
- *Virus Epstein-Barr* (VEB). Evidencias recientes sugieren que el VEB puede contribuir con la patogénesis o etiología del LES; dentro de éstas se encuentra la detección de genoma del VEB en los pacientes con lupus³⁸. Además, se ha observado que estos pacientes poseen títulos elevados de VEB, lo que sugiere una regulación alterada de la infección. El elevado número de células B infectadas por el VEB en los pacientes con LES contribuiría a la mayor producción de autoanticuerpos en esta enfermedad³⁹.
- *Parvovirus B19*. Las infecciones por parvovirus B19 en pacientes con LES podrían ser causadas por un déficit de anticuerpos anti-B19, por el estado de inmunosupresión del huésped o por el uso de inmunosupresores⁴⁰. Las infecciones por este virus son poco frecuentes y su asociación con el inicio del LES es anecdótica⁴¹.
- *Virus de inmunodeficiencia humana* (VIH). Un estudio publicado por Scherl y cols en lupus sugiere un posible papel protector de los autoanticuerpos contra VIH en los pacientes con LES⁴². Además, se han reportado casos de remisión del lupus después de la infección por virus VIH⁴³.

3. Infecciones oportunistas. La incidencia de infecciones oportunistas en pacientes con lupus ha aumentado, especialmente por las terapias inmunosupresoras. Además, la mortalidad debida a estos agentes ha experimentado un alza, lo cual se atribuye a la dificultad diagnóstica y a que estas infecciones, pueden simular los síntomas o signos de las exacerbaciones de la enfermedad.

Dentro de las infecciones oportunistas hay que considerar hongos, siendo el agente más frecuente *Candida* spp, que puede producir compromiso de la faringe, esófago, tracto urinario y tejidos blandos. *Pneumocystis jirovecii* se presenta clínicamente como neumonía en pacientes que están recibiendo

potentes terapias inmunosupresoras. Otros hongos asociados, menos frecuentes, son: *Cryptococcus neoformans* (meningitis) y *Aspergillus fumigatus* (infección pulmonar)⁴⁴. La toxoplasmosis también se ha descrito en estos pacientes, siendo la seropositividad para *Toxoplasma gondii* más frecuente en los pacientes con LES que en individuos controles. Esta enfermedad puede ocurrir incluso en pacientes con lupus inactivo o en tratamiento con bajas dosis de corticoides⁴⁵.

La infección por *Nocardia asteroides* en LES es extraordinariamente infrecuente, de mal pronóstico (35% de mortalidad) y siempre está asociada a terapia esteroideal e inmunosupresión. Las localizaciones más frecuentes son pulmón (81%) y SNC (13%)⁴⁶.

Diferencias entre infección aguda y exacerbación de la enfermedad. Un problema frecuente en los pacientes con LES es la distinción entre una infección aguda y exacerbación de la enfermedad. En primera instancia es muy importante excluir meticulosamente las infecciones ya que la terapia inmunosupresora utilizada para tratar las exacerbaciones, puede generar resultados catastróficos en los pacientes infectados.

La infección aguda y exacerbación pueden compartir muchos síntomas. La fiebre, compromiso del estado general, linfadenopatía o esplenomegalia son características tanto de ciertas infecciones como de la exacerbación del lupus. La presencia de leucopenia generalmente se relaciona a LES activo, aunque algunos virus también pueden producirla. El hallazgo de leucocitosis generalmente sugiere infección. Se ha planteado que la proteína C-reactiva (PCR) podría ser de utilidad en la diferenciación entre crisis y exacerbación. Suh y cols demostraron que la PCR era mayor en los pacientes con LES e infección que en los controles. Además, los niveles de PCR sobre 50 mg/dl fueron observados sólo en pacientes con infección. Sin embargo, se han descrito algunos casos en la literatura en que los valores de PCR no se verían alterados en los pacientes lúpicos con infección, y también casos no infectados con enfermedad activa y PCR alta^{48,49}.

Se ha investigado la procalcitonina como medio para diferenciar entre exacerbación de la enfermedad e infección. Brunkhorst y cols describen que la procalcitonina podría detectar infección sistémica en pacientes con trastornos autoinmunes con una sensibilidad de 100% y especificidad de 84%⁵⁰. Sin embargo, otros estudios mencionan que sólo sería

útil para diferenciar entre reactivación de la enfermedad e infección bacteriana, puesto que si la etiología fuera viral, no habría incremento en este marcador⁵¹.

Profilaxis de enfermedades infecciosas. La *British Society of Rheumatology* (BSR) propone estrategias para disminuir la morbilidad de estos pacientes:

1. Profilaxis antimicrobiana. La profilaxis será útil sólo en aquellos pacientes manejados con altas dosis de inmunosupresores. En Chile no existe un plan de profilaxis a nivel nacional para los pacientes con lupus. Estudios internacionales sugieren realizar profilaxis en las siguientes situaciones:

- TBC: existe un riesgo elevado de reactivación de TBC latente en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, especialmente si éstos viven en zonas de alta endemia de infección tuberculosa. En un estudio en India, de 97 pacientes con LES en tratamiento corticoesteroideal, se utilizó quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg/día, más piridoxina 10 mg/día, durante 1 año. La frecuencia de TBC activa se redujo desde 11% a 2%⁵². La Sociedad Torácica Americana recomienda iniciar terapia para TBC latente en personas inmunosuprimidas (como ≥ 15 mg/día de prednisona por más de 1 mes) con PPD ≥ 5 mm⁵³. Se han utilizado varias drogas antituberculosas siendo la isoniazida el fármaco de elección⁵⁴.
- Endocarditis: según el nuevo consenso de la revista de la *American Heart Association* (AHA) no estaría indicada la profilaxis en estos pacientes ni para procedimientos dentales, respiratorios, gastrointestinales ni genitourinarios⁵⁵.
- *Pneumocystis jirovecii*: se debería realizar profilaxis para este patógeno en todos los pacientes en tratamiento con ciclofosfamida y corticoides. Las drogas utilizadas son principalmente el cotrimoxazol (trimetoprin-sulfametoxazol) 3 veces a la semana o la pentamidina inhalada una vez al mes. Debido a que 30% de los pacientes lúpicos presentan alergia a las sulfas, la pentamidina podría considerarse como droga de elección para los pacientes con enfermedad activa, pero debido a su alto costo y escasa disponibilidad en nuestro país, es poco utilizada⁵⁶.

2. Vacunación

- Vacuna del tétano y difteria: al igual que población sana, deben recibir un refuerzo cada 10 años. No se describen reacciones adversas a la vacuna, pero sí una menor respuesta inmunológica en los

pacientes que reciben la vacuna y están cursando con LES activo⁵⁷.

- Vacuna pneumocócica: se recomienda una dosis de la vacuna 23 valente (Pneumo23®), con un refuerzo cada 5 años, debido a la asplenia funcional en los pacientes con lupus, que los predispone a infecciones invasoras por neumococo⁵⁸.
- Vacuna influenza: es segura para los pacientes lúpicos. Se recomienda a todos los pacientes una vez al año en la forma de vacuna trivalente inactivada⁵⁹.
- Vacuna de la hepatitis B: la administración de ésta en pacientes con LES resulta controversial, ya que ha sido cuestionada por la aparición de lupus en pacientes sanos postvacunación, y también la aparición de exacerbaciones graves en pacientes con LES, que se encontraban con una remisión prolongada de la enfermedad⁶⁰. Sin embargo, algunos trabajos posteriores refutan esta relación causal entre vacunación y exacerbación de la enfermedad⁶¹.
- Vacunas con virus vivos: no están indicadas en los pacientes con lupus, ya que podrían producir exacerbación de la enfermedad⁵⁸.

En conclusión, las infecciones continúan siendo una causa principal de morbilidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico en todo el mundo, esencialmente debido a alteraciones en la inmunidad humoral y celular. Además, éstas pueden imitar las exacerbaciones lúpicas o coexistir con ellas, lo que puede retrasar el diagnóstico o empeorar la patología infecciosa, por el uso de tratamiento inmunosupresor.

Por esto es fundamental que el médico conozca las infecciones que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con lupus, para así lograr su prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno, lo que tendría un impacto significativo en la sobrevida en estos pacientes.

Para disminuir este riesgo recomendamos considerar inicio de profilaxis antituberculosa en pacientes inmunosuprimidos (uso de corticoides en dosis alta o residentes en zonas endémicas); anti *Pneumocystis jirovecii* en aquéllos en tratamiento con ciclofosfamida o corticoides; vacuna pneumocócica 23 valente con refuerzo cada cinco años, vacuna influenza trivalente inactivada una vez al año y refuerzo de vacuna del tétano y difteria cada diez años.

REFERENCIAS

1. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994; 330: 1871-9.
2. Johnson AE, Gordon C, Hobbs FDR, Bacon PA. Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community. *Lancet* 1996; 347: 367-9.
3. Sacks JJ, Helmick CG, Langmaid G, Sniezek JE. Div of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC. Trends in Deaths from Systemic Lupus Erythematosus-United States, 1979-1998. *MMWR* 2002; 51: 371-4.
4. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A et al. On behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* 2004; 83: 1-17.
5. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259-64.
6. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yáñez P, Sánchez L, Jiménez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 2001; 10: 505-10.
7. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 423-56.
8. Gladman DD, Hussain F, Ibáñez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11: 234-9.
9. Massardo L, Martínez ME, Baro M, Figueroa F, Rivero S, Jacobelli S. Infecciones en lupus eritematoso generalizado. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 1115-22.
10. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infections. A controlled prospective study including an epidemiological group. *Q J Med* 1985; 218: 271-87.
11. Piliero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 185-9.
12. Kamdar N, Zanzi I, Kroop S, Furie R, Margoulef D. Reversible functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 760-2.
13. Yuhara T, Takemura H, Akama T, Suzuki H, Yamane K, Kashiwagi H. Predicting Infection in Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med* 1996; 35: 629-36.
14. Altieri P, Sau G, Cao R, Barracca A, Menneas A, Micchittu B et al. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2-9.
15. Sturfelt G, Truedsson. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology* 2005; 44: 1227-32.
16. Mandell G, Bennet J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.
17. Molina H. Update on complement in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 492-7.
18. Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun* 2001; 2: 442-50.
19. Salmon JE, Pricop L. Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 739-50.
20. Salmon J, Millard S, Schochter L, Arnett F, Ginzler E, Gourley L et al. FcγRIIIa alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African American. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5398.
21. Gescuk BD, Davis JC. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 4: 515-21.
22. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 528-34.
23. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 167-75.
24. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 21: 137-44.
25. Chan TM, Li FK, Tang CS. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong Guangzhou Nephrol Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-62.
26. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 876-82.
27. Sfikakis P, Boletis J, Tsokos G. Rituximab anti-B cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 550-7.
28. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 181-91.
29. Lim E, Koh WH, Loh SF, Lam MS, Howe HS. Non-thyphoidal salmonellosis in patients with systemic lupus erythematosus. A study of fifty patients and a review of the literature. *Lupus* 2001; 10: 87-92.
30. Bouza E, García-Lechuz JG, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 335-61.
31. Tsao CH, Chen CY, Ou LS, Huang JL. Risk factors of mortality for salmonella infection in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1214-8.
32. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC et al. The incidence and clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in

- Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 127-32.
33. Victorio-Navarra ST, Dy EE, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 628-34.
34. Hsu PY, Yang YH, Hsiao CH, Lee PI, Chiang BL. *Mycobacterium kansasii* infection presenting as cellulitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 581-4.
35. Sakamoto O, Ando M, Yoshimatsu S, Kohrogi H, Suga M, Ando M. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis. *Intern Med* 2002; 41: 151-5.
36. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto H. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 559-64.
37. Akagi S, Ichikawa H, Suzuki J, Makino H. Systemic lupus erythematosus associated with cytomegalovirus infection. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 58-9.
38. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1122-6.
39. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WK, Park SH, Lee SH et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 295-302.
40. Hsu TC, Tsay GJ. Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2001; 40: 152-7.
41. Diaz F, Collazos J, Mendoza F, De La Viuda JM, Cazallas J, Urkijo JC et al. Systemic lupus erythematosus associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 115-7.
42. Scherl M, Posch U, Obermoser G, Ammann C, Sepp N, Ulmer H et al. Targeting human immunodeficiency virus type 1 with antibodies from patients with connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15: 865-72.
43. Colon M, Martínez DE. Clinical remission of systemic lupus erythematosus after human immunodeficiency virus infection. *P R Health Sci J* 2007; 26: 79-81.
44. Ramos L, López C, Gómez C, Mathurin S, Mateo A. Case report. Cutaneous cryptococcosis in a patient with systemic erythematosus lupus. *Mycoses* 2001; 44: 419-21.
45. Seta N, Shimizu T, Nawata M, Wada R, Mori K, Sekigawa I et al. A possible novel mechanism of opportunistic infection in systemic lupus erythematosus, based on a case of toxoplasmic encephalopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1072-3.
46. Mc-Nab P, Fuentealba C, Ballesteros F, Pacheco D, Álvarez M, Dabanch J et al. Infección por *Nocardia asteroides* en un paciente con lupus eritematoso sistémico. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 526-8.
47. López A, Mompeán E, Martínez M, Hernández A, Mateos F, Abad L et al. Meningoencefalitis por *Listeria* en el lupus. *An Med Interna* 2005; 22: 379-82.
48. Suh CH, Jeong YS, Park HC, Lee CH, Lee J, Song CH et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 191-4.
49. Roy S, Tan KT. Pyrexia and normal C-reactive protein (CRP) in patients with systemic lupus erythematosus: always consider the possibility of infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus regardless of CRP levels. *Rheumatology* 2001; 40: 349-50.
50. Bunkhorst R, Eberhardt O, Haubitz M, Brunkhorst FM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 199-201.
51. Shin K, Lee Y, Kang SW, Baek HJ, Lee E, Kim H et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 988-9.
52. Gaitonde S, Pathan E, Sule A, Mittal G, Joshi VR. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 251-3.
53. American Thoracic Society and Centers for Disease Control. Recommendations: implementation of targeted tuberculin testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 233-41.
54. Pérez C. Profilaxis antimicrobiana: Tuberculosis. *Rev Chilena Infectol* 2004; 21: 28-30.
55. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, Lockhart P, Boddour LM, Levison M et al. Prevention of infective endocarditis: a guideline from the American Heart Association rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee, council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.
56. Porges AJ, Beattie SL, Ritchlin C, Kimberly RP, Christian CL. Patients with systemic lupus erythematosus at risk for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Rheumatol* 1992; 19: 1191-4.
57. Tavares A, Rial M. Vacunación en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Esp Reumatol* 2005; 32: 60-3.
58. Recommended Adult Immunization Schedule-United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56, No. 41.
59. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56, No. RR-6.
60. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity vaccinosis: a dangerous liaison? *J Autoimmun* 2000; 14: 1-10.
61. Senecal J, Bertrand C, Coutlee F. Severe exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination and importance of pneumococcal vaccination in patients with autosplenectomy. *Arthritis Rheum* 1999; 41: 1307-8.