



Artículo de revisión

Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico

Carolina Muñoz-Grajales^{a,*}, Luis Fernando Pinto Peñaranda^a,
Carlos Jaime Velásquez Franco^a, Javier Darío Márquez Hernández^a
y Mauricio Restrepo Escobar^b

^aUnidad de Reumatología, Sección de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^bDepartamento de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2013

Aceptado el 8 de agosto de 2013

Palabras clave:

Infección

Lupus eritematoso sistémico

Infección oportunista

Keywords:

Infection

Systemic lupus erythematosus

Opportunistic infection

R E S U M E N

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Conocer las infecciones que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con lupus podría permitir un diagnóstico y tratamiento oportuno. En este artículo se revisa la frecuencia de infección en pacientes con LES, las principales complicaciones infecciosas y los factores implicados en su desarrollo.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Infectious complications in systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Infections are a major cause of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Know which infections occur more frequently in patients with lupus may allow early diagnosis and timely treatment. In this article we review the frequency of infection in patients with SLE, major infectious complications and the factors involved in its development.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Introducción

Dentro de las complicaciones asociadas al lupus eritematoso sistémico (LES) y su tratamiento, sobresalen las infecciones como un fenómeno frecuente, complejo y con graves conse-

cuencias para el paciente, éstas ocurren tanto al inicio de la enfermedad como en etapas tardías. Diferentes factores, tanto genéticos como adquiridos, predisponen a los pacientes con LES a infecciones.

Aunque la mayoría de infecciones se deben a microorganismos comunes, también se presentan episodios graves por

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Carito_mg_sp@yahoo.com (C. Muñoz-Grajales).

oportunistas, especialmente en usuarios de medicamentos inmunosupresores. Con frecuencia, no es fácil diferenciar un proceso infeccioso intercurrente de una exacerbación de la enfermedad y, en algunas ocasiones, pueden ocurrir simultáneamente, constituyendo un real desafío diagnóstico y terapéutico.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa no sistemática de la literatura en idiomas inglés y español, que permitiera responder la siguiente pregunta: ¿cuál es la frecuencia de las complicaciones infecciosas, y cuáles los factores predisponentes a infección y los tipos de infección más prevalentes, en pacientes con lupus eritematoso sistémico?; limitada a los últimos 15 años, para información referenciada en las bases de datos: Pubmed, Embase y Lilacs. Utilizando las siguientes palabras en inglés: *lupus erythematosus systemic, infection, opportunistic infection*; y en español: *lupus eritematoso sistémico, infección, infecciones, infecciones oportunistas*. La búsqueda en Pubmed se desarrolló con los siguientes términos y descriptores: («Lupus Erythematosus, Systemic» [Mesh]) AND «Infection» [Mesh] OR («Lupus Erythematosus, Systemic» [Mesh]) AND «Opportunistic Infections» [Mesh]. Con similar metodología se realizó búsqueda en Embase, sin encontrar artículos diferentes a los ya citados en Pubmed; en Lilacs se encontraron 5 artículos empleando la búsqueda: (lupus eritematoso sistémico) e (infección) en idioma español.

Se realizó la lectura de cada artículo y se seleccionaron los relacionados con la pregunta de interés; también se revisaron los escritos referenciados en los artículos resultantes de la búsqueda. En total se incluyeron 82 artículos (31 provenientes de la búsqueda en bases de datos y 51 referenciados en éstos).

Lupus eritematoso sistémico e infección

La frecuencia de complicaciones infecciosas en pacientes con LES varía de acuerdo con la serie¹ (entre 26% y 78%); se estima que hasta el 50% de los pacientes con LES presentará una infección seria durante el curso de la enfermedad^{2,3}. En algunos países las infecciones representan la primera causa de hospitalización en pacientes con LES y, dependiendo de la serie, las complicaciones infecciosas son la primera o segunda causa de mortalidad temprana^{1,3}.

En la cohorte LUMINA, que incluyó 288 pacientes, a cinco años de seguimiento, fallecieron 34 individuos, siendo la infección la responsable del 32% y la actividad de la enfermedad del 41% de las muertes⁴; en la cohorte GLADEL, con 1.214 pacientes, la infección fue responsable del 14% de las muertes y la asociación actividad-infección del 44%⁵. En un estudio multicéntrico que incluyó 1.000 pacientes de siete ciudades europeas, las infecciones se presentaron en 270 sujetos (27%) y representaron el 28,9% de las muertes⁶. Igualmente, un estudio retrospectivo realizado en Brasil, en el que se evaluó el resultado de 113 autopsias de pacientes con LES, encontró que la infección fue responsable del fallecimiento en el 58% de los casos⁷.

Se ha observado que los pacientes con LES que desarrollan infección requieren hospitalizaciones más prolongadas⁸. Desafortunadamente, el porcentaje de muertes a causa de infección en esta entidad, no ha variado en los últimos 50 años⁹.

Factores que predisponen a infección en lupus eritematoso sistémico

Los pacientes con LES son más susceptibles al desarrollo de infecciones que la población general^{1,10}. Esta mayor susceptibilidad obedece a factores genéticos, factores propios de la enfermedad (intrínsecos) y al uso de medicamentos inmunosupresores^{1,11,12} (factores extrínsecos) (tabla 1).

Dentro de los factores genéticos se encuentran: las deficiencias heredadas de proteínas del complemento (C1q, C2, C4, C5 y C8), el déficit de lectina fijadora de manosa (MBL) por polimorfismos y el alelo R131 del receptor FcγRIIa¹³. Los pacientes con LES y deficiencia heredada de proteínas del complemento que participan tempranamente en la activación de este sistema (C1, C2, C4) tienen alto riesgo de infección por *Streptococcus pneumoniae* y los que tienen deficiencias heredadas de proteínas del complemento que participan tardíamente (C5-C9) presentan mayor susceptibilidad a infección por *Neisseria meningitidis*^{3,14}. Por su parte, la deficiencia homocigota de MBL^{3,15,16} confiere cuatro veces más riesgo de infecciones graves respecto a los pacientes sin el déficit^{3,16} y la presencia del alelo R131 del receptor FcγRIIa (produce baja afinidad a IgG2), que se relaciona con mayor riesgo de nefropatía en los pacientes con LES^{17,18}, se asocia a un aumento de las infecciones bacterianas^{3,18}.

Los factores propios de la enfermedad (intrínsecos) que predisponen a infección se relacionan con defectos en la inmunidad innata y adaptativa. En LES se han observado

Tabla 1 – Factores que confieren susceptibilidad a infección en lupus eritematoso sistémico

Factores que incrementan el riesgo de infección en LES
Genéticos (intrínseco)
Deficiencia heredada de complemento
Déficit homocigótico de lectina fijadora de manosa
Alelo R131 del receptor FcγRIIa
Relacionados con la enfermedad (intrínseco)
Alteración en la función de neutrófilos y monocitos
Anticuerpos contra FcγR
Disfunción y disminución del número de linfocitos
Disminución de receptores de complemento (CR2, CR3, CR4)
Menor producción de citoquinas (TNFα, IL-2)
Asplenia funcional
Otros relacionados con la enfermedad
Hipoalbuminemia
Nefritis
Neuropsiquiátrico
Actividad determinada por SLEDAI
Inmunosupresores (extrínsecos)
LES: lupus eritematoso sistémico; MBL: lectina fijadora de manosa.

defectos en la quimiotaxis, el reconocimiento de microorganismos, la función fagocítica y el metabolismo oxidativo de los neutrófilos; algunos pacientes presentan anticuerpos antigranulocitos que generan neutropenia⁸; adicionalmente, la función fagocítica de monocitos y macrófagos puede estar alterada por la presencia de anticuerpos contra los tres tipos de receptores Fc gamma (Fc γ R), hay reducción en el número de receptores celulares de complemento (CR2,CR3,CR4) en linfocitos B, polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y células dendríticas; y disminución en la producción de algunas citoquinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-2¹⁹⁻²¹.

Los pacientes con LES pueden presentar anomalías en la función y en el número de linfocitos T, en particular en los linfocitos ayudadores. Estas anomalías constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por microorganismos intracelulares²²⁻²⁴. Algunos pacientes con LES desarrollan asplenia funcional (< 5% de los pacientes) y alteración en la opsonización (por déficit del complemento y MBL), lo que condiciona disminución de la capacidad del sistema retículo endotelial para eliminar microorganismos, incrementándose el riesgo de desarrollar infecciones serias por encapsulados^{25,26}.

Otro factor que predispone a infección en LES, de gran importancia, es el uso de glucocorticoides²⁷⁻³² (GCs) y otros inmunosupresores. La dosis de GCs a partir de la cual se incrementa el riesgo de infección aún no ha sido definida^{3,29,33}; no obstante, algunos estudios han encontrado que los bolos de metilprednisolona confieren mayor riesgo. En el estudio realizado por Ramírez et al., en la Universidad de Antioquia, en el que se evaluó la asociación de actividad lúpica y el riesgo de infección nosocomial en pacientes con LES, se encontró, en el análisis multivariado, que el uso de bolos de metilprednisolona durante la hospitalización se asoció con el desarrollo de infección intrahospitalaria (OR 3.95; IC 95% 1.22-12.8) $p=0.02$; este hallazgo también se describió en otro estudio realizado por Noëly et al.^{28,34}. La disminución en la producción de citoquinas secundaria a la supresión del factor nuclear Kappa B (NF κ B) y la inhibición de la función de PMN, monocitos y linfocitos T, son probablemente el mecanismo responsable del incremento del riesgo de infección con el uso de esteroides^{23,35}.

En el estudio de Ramírez et al., se observó que los pacientes que recibieron en el último mes dosis de prednisolona menor a 20 mg/día, presentaron menos infecciones que los que no recibieron GCs o estaban con una dosis superior a 20 mg/día; este hallazgo se ha reportado también por otros autores. Aparentemente, estas dosis de GCs pueden corregir las alteraciones inmunes intrínsecas que confieren riesgo de infección en pacientes con LES activo^{30,34,36}. Por su parte, la ciclofosfamida también se ha asociado con incremento del riesgo de infección, en particular por oportunistas como herpes zoster y *Pneumocystis jirovecii*. El riesgo es mayor cuando el nadir de los leucocitos es menor o igual a 3.000 cel/ μ l y se administran dosis altas de GCs simultáneamente^{11,28,37-41}. Hasta el momento, el uso de azatioprina no parece incrementar el riesgo de infección por bacterias u oportunistas; no obstante, algunos autores refieren incremento en la frecuencia de infecciones virales. Chan et al. observaron que

en pacientes con LES, la frecuencia de infección con el uso de micofenolato mofetil (MMF) es similar a la frecuencia de infección con ciclofosfamida. Se ha descrito mayor frecuencia de herpes zoster en los pacientes tratados con este medicamento⁴²⁻⁴⁵.

Otros factores que se han relacionado con incremento en el riesgo de infección en pacientes con LES son: la hipoalbuminemia, la nefritis, una alta actividad de la enfermedad determinada por SLEDAI y el compromiso neuropsiquiátrico^{28,46-49}.

Microrganismos, lugares y tipos de infección más frecuentes

Los microorganismos más prevalentes en las infecciones de pacientes con LES son, en orden de frecuencia: las bacterias, los virus y los hongos.

Cerca del 80% de las infecciones en estos individuos son causadas por bacterias. Las más frecuentes (50%) son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Escherichia coli*^{2,27,28,48,50}, otras menos frecuentes son *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Salmonella* y *Listeria*. La piel y los tractos respiratorio y genitourinario son los sitios de infección más frecuentes^{51,52} (tabla 2).

En el estudio del grupo de la Universidad de Antioquia, en el 18% de los casos no se aisló ningún microorganismo; en quienes se logró un aislamiento microbiológico, los bacilos Gram negativos representaron el 49%, los cocos Gram positivos el 26% y los hongos, virus y parásitos el 14,49%. Los microorganismos más frecuentes fueron: *E. coli* (21%), *Klebsiella spp* (8,7%), *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (7,25%), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (7,25%), *Candida spp* (8,7%) y herpes virus³⁴ (4,35%).

La infección de tejidos blandos por *S. pneumoniae*, que es inusual en adultos inmunocompetentes, se reporta con más frecuencia en pacientes con LES, al igual que la sepsis fatal por este microorganismo^{53,54}; si se comparan con la población general, los pacientes con LES desarrollan con mayor frecuencia infección por *Salmonella*, debido a los defectos en la inmunidad discutidos previamente. Con frecuencia los pacientes con LES que sufren infección por *Salmonella* reciben tratamiento inmunosupresor y muchos desarrollan bacteriemia^{55,56}.

En general, la prevalencia de bacteriemia en pacientes con LES fluctúa entre 16% y 47%^{8,57}. La supervivencia a corto y mediano plazos es menor en los pacientes que la desarrollan⁵⁷. En pacientes de origen asiático, los bacilos Gram negativos son los microorganismo más frecuentes en bacteriemias; en occidente son los cocos Gram positivos⁵⁷.

Con respecto a las infecciones virales, se ha observado que la infección por herpes zoster es más común en pacientes con LES que en pacientes con otras enfermedades autoinmunes⁵⁸. En LES ésta es la infección viral más frecuente^{27-29,48,59} (40%). Otros virus que afectan a pacientes con LES son: citomegalovirus y parvovirus B19⁶⁰. Fiebre, artralgias, malestar general, erupción cutánea, linfadenopatía y citopenias, son manifestaciones de infecciones por virus que fácilmente pueden ser confundidas con un brote de lupus.

Tabla 2 – Sitios de infección más frecuentes y microorganismos implicados en infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Resultados de algunos estudios

Autor/año	Sitio de infección (%)			Agente causal (%)			
	Tracto respiratorio	Piel	Tracto genitourinario	Sangre	Bacterias	Virus	Hongos
De Luis/1990	26	18	31	17	90	9	1
Massardo/1991	30	17	23	ND	74	8	15
Petri/1992	ND	ND	ND	ND	88	4	8
Oh/1993	29	32	8	13	86	11	3
Shyam/1996	54	5	17	0	82	7	11
Paton/1996	28	19	10	13	97	0	3
Cervera/1999	19	20	29	6	ND	ND	ND
Zonana-Nacach/2001	12	23	26	0	71	13	16
Nöel/2001	40	ND	ND	29	82	16	2
Gladman/2002	29	23	18	5	65	27	6
Wongchinsri/2002	25	16	16	14	100	0	0
Chen/2004	ND	5	45	50	100	0	0
Ng/2006	40	10	27	10	100	0	0

ND: no disponible.

En la tabla se omiten otros sitios de infección y agentes causales menos frecuentes.

Modificado de: Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:849-75.

Infecciones oportunistas

En LES la mayoría de casos de infección micótica se debe a *Candida spp*, que con frecuencia genera afección orofaríngea, pero también puede producir infecciones urinarias, infecciones de tejidos blandos, fungemia e infección micótica invasiva. Otros hongos reportados han sido: *Cryptococcus neoformans*, que produce meningitis en la mayoría de los casos, y *Aspergillus spp* que genera afección pulmonar, del sistema nervioso central y cutánea⁶¹⁻⁶⁴.

Diversos estudios han documentado un aumento de la susceptibilidad a la tuberculosis (TB) entre los pacientes con LES, especialmente en áreas donde la tuberculosis es endémica⁶⁵⁻⁷⁰. La prevalencia de TB en pacientes con LES varía considerablemente entre las diferentes series, situándose entre 2 y 11%^{67-69,71,72}. Varios estudios han demostrado una dosis acumulada mayor de prednisona antes de la infección por TB en pacientes con LES^{66,67,70}. La TB en estos individuos presenta mayor afección extrapulmonar (entre 30 y 66%), compromiso pulmonar más extenso y recaídas más frecuentes⁶⁷.

Actividad o infección

Con frecuencia, resulta difícil diferenciar la actividad del LES de un proceso infeccioso intercurrente. Establecer el diagnóstico correcto es trascendental ya que la conducta terapéutica a adoptar es diferente. Así, el tratamiento innecesario con antibióticos en ausencia de infección conlleva riesgo de resistencia bacteriana y el uso de inmunosupresores en procesos infecciosos no controlados puede poner en riesgo la vida del paciente.

La actividad del LES puede generar temperaturas altas⁷³ (hasta 41 °C [106 °F]), no obstante, la fiebre por actividad lúpica

habitualmente desaparece dentro de los primeros dos a cinco días de tratamiento con esteroides, mientras que la fiebre por infección persiste⁷⁴. En el estudio de Stahl et al., la leucocitosis, la neutrofilia, los calofríos y los anticuerpos anti-DNA negativos eran más frecuentes en presencia de infección y la leucopenia, la linfopenia, la serositis, la poliartritis, la nefritis y la afección cutánea, en actividad de la enfermedad⁷⁵. Sin embargo, el uso de esteroides puede producir leucocitosis y no siempre los pacientes con LES activo tendrán anti-DNA. Igualmente, algunas infecciones generan poliartritis, serositis, nefritis y manifestaciones cutáneas. Por su parte, Inoue observó que el recuento de leucocitos y el nivel de alfa 2 globulina en la electroforesis de proteínas ayudaban a diferenciar actividad de enfermedad de infección; el nivel de alfa 2 globulina se encontraría elevado en las infecciones⁷⁶. El complemento suele estar disminuido en el contexto de actividad renal y normal, o incrementado en algunos procesos infecciosos, no obstante, puede estar normal en manifestaciones extra-renales y bajo en sepsis grave, endocarditis infecciosa, colonización de derivaciones ventrículo-peritoneales, glomerulonefritis posinfecciosa y otras condiciones no infecciosas como desnutrición, anemia hemolítica microangiopática, crioglobulinemia, hepatopatías, entre otras; adicionalmente, en situaciones de coexistencia actividad del lupus e infección, no establecería diferencias⁷⁷.

Se ha propuesto la determinación de proteína C reactiva (PCR) como elemento útil para diferenciar la actividad de infección en LES. Otros reactantes de fase aguda como ferritina y velocidad de sedimentación globular no ayudan a establecer la diferencia, toda vez que se incrementan en ambas situaciones. Un incremento moderado en la PCR ha sido observado en pacientes con poliartritis⁷⁸ y serositis por LES⁷⁹ (en serositis media de 7,6 mg/dl, comparado con exacerbación sin serositis, en la cual la media era 1,6 mg/dl). Se acepta que

incrementos mayores a 10 mg/dl son inusuales en el contexto de actividad aislada⁸⁰, sugiriendo un proceso infeccioso hasta que se demuestre lo contrario.

El papel de la procalcitonina para identificar infecciones bacterianas en LES permanece controversial. Un estudio demostró que los individuos con infección bacteriana o micótica tenían mayores niveles de procalcitonina ($n = 9$) que aquellos con infecciones virales ($n = 3$) o recaídas de la enfermedad ($n = 7$) y que los controles sanos⁸¹ ($n = 11$). No obstante, otro estudio reportó que en pacientes con LES e infecciones graves no se observó incremento en niveles de procalcitonina⁸², pero éste contó con pocos pacientes con infección sistémica ($n = 5$). Un reporte reciente encontró que los pacientes con LES e infección bacteriana tenían niveles altos de procalcitonina, los cuales disminuyeron luego de tratar la infección ($p = 0.002$) y, que los niveles de procalcitonina fueron significativamente mayores en pacientes con infección bacteriana, respecto a los pacientes con actividad de la enfermedad ($p < 0.001$); adicionalmente, que eran mayores los niveles de procalcitonina en los pacientes con sepsis ($p = 0.028$), pero, la sensibilidad de la procalcitonina para detectar infección bacteriana fue baja (38.2%) comparada con la sensibilidad de la PCR⁸⁰. Este estudio sugiere que en pacientes con LES la PCR es más sensible que la procalcitonina para detectar infección bacteriana y que la procalcitonina es útil para establecer la presencia de sepsis (con mucha certeza pero con pobre sensibilidad).

Conclusión

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad (temprana y tardía) en pacientes con LES. En lupus hay incremento de la susceptibilidad a infección debido a factores intrínsecos relacionados con la enfermedad y la carga genética, y a factores extrínsecos condicionados por el uso de inmunosupresores. El reconocimiento oportuno de las infecciones intercurrentes es esencial para la pronta instauración de la terapia y, teóricamente, disminuir la mortalidad atribuida a infección que desafortunadamente no ha cambiado en las últimas décadas; es difícil establecer la diferencia entre actividad de la enfermedad e infección intercurrente y determinar la presentación simultánea. El mejor conocimiento de los patrones de infección en estos pacientes es esencial para planear estrategias de prevención de dichas complicaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouza E, Moya JG, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:335-61.
2. Juárez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:163-84.
3. Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:849-75.
4. Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;45:191-202.
5. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among «Hispanics». *Medicine (Baltimore).* 2004;83:1-17.
6. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:167-75.
7. Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichtenstein A. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in São Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med.* 2001;161:1557.
8. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:75-93.
9. Gilliland WR, Tsokos GC. Prophylactic use of antibiotics and immunisations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:191-2.
10. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med.* 1985;55:271-87.
11. Navarra SV, Leynes MSN. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19:1419-24.
12. Enberg GM, Kahn CM, Goity FC, Villalón SMV, Zamorano RJ, Figueroa EF. Infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Med Chil.* 2009;137:1367-74.
13. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365:2110-21.
14. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5:59-74.
15. Monticeli OA, Mucenic T, Xavier RM, Brenol JCT, Chies JAB. The role of mannose-binding lectin in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2008;27:413-9.
16. 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.
17. Salmon JE, Millard S, Schachter LA, Arnett FC, Ginzler EM, Gourley MF, et al. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest.* 1996;97:1348-54.
18. Salmon JE, Pricop L. Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:739-50.
19. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:423-56.
20. Wilson JG, Ratnoff WD, Schur PH, Fearon DT. Decreased expression of the C3b/C4b receptor (CR1) and the C3d receptor (CR2) on B lymphocytes and of CR1 on neutrophils

- of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1986;29:739-47.
21. Boros P, Muruyoi T, Spiera H, Bona C, Unkeless JC. Autoantibodies directed against different classes of Fc gamma R are found in sera of autoimmune patients. *J Immunol.* 1993;150:2018-24.
 22. Bermas BL, Petri M, Goldman D, Mittleman B, Miller MW, Stocks NI, et al. T helper cell dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. *J Clin Immunol.* 1994;14:169-77.
 23. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1993;119:1198-208.
 24. Cunha BA. Infections in nonleukopenic compromised hosts (diabetes mellitus, SLE, steroids, and asplenia) in critical care. *Crit Care Clin.* 1998;14:263-82.
 25. Mitchell SR, Nguyen PQ, Katz P. Increased risk of neisserial infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20:174-84.
 26. Hühn R, Schmeling H, Kunze C, Horneff G. Pneumococcal sepsis after autosplenectomy in a girl with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1586-8.
 27. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2002;11:234-9.
 28. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génèreau T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1141-4.
 29. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1992;19:1559-65.
 30. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol.* 1991;18:1180-4.
 31. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;25:318-36.
 32. 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.
 33. Paton NI, Cheong IK, Kong NC, Segasothy M. Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *QJM.* 1996;89:531-8.
 34. Ramírez LA, Velásquez JF, Granda P, Builes CA, Jaimes F. Asociación de actividad lúpica y el riesgo de infección nosocomial en pacientes de un Hospital Universitario en Medellín: estudio prospectivo 2001-2004. *Rev Colomb Reumatol.* 2007;14:177-86.
 35. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science.* 1995;270:286-90.
 36. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11:954-63.
 37. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cerveral R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006;15:584-9.
 38. Opastirakul S, Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1750-5.
 39. Ortmann RA, Klippel JH. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:363-375, vii.
 40. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1475-82.
 41. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:528-34.
 42. 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.* 1978;21:37-44.
 43. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1156-62.
 44. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2011;38:69-78.
 45. 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.
 46. Aotsuka S. Risk factors for infectious complication in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 1996;35:593-4.
 47. 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.
 48. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, Sánchez L, Jiménez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus.* 2001;10:505-10.
 49. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Boaz M, Ram M, Anaya JM, et al. Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus.* 2008;17:380-4.
 50. 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.
 51. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(1 Suppl 48):S67-73.
 52. Amital H, Govoni M, Maya R, Meroni PL, Ori B, Shoenfeld Y, et al. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(1 Suppl 48):S27-32.
 53. DiNubile MJ, Albornoz MA, Stumacher RJ, Van Uitert BL, Paluzzi SA, Bush LM, et al. Pneumococcal soft-tissue infections: possible association with connective tissue diseases. *J Infect Dis.* 1991;163:897-900.
 54. Parada JP, Maslow JN. Clinical syndromes associated with adult pneumococcal cellulitis. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:133-6.
 55. Abramson S, Kramer SB, Radin A, Holzman R. Salmonella bacteremia in systemic lupus erythematosus. Eight-year experience at a municipal hospital. *Arthritis Rheum.* 1985;28:75-9.
 56. Lim E, Koh WH, Loh SF, Lam MS, Howe HS. Non-typhoidal salmonellosis in patients with systemic lupus erythematosus. A study of fifty patients and a review of the literature. *Lupus.* 2001;10:87-92.

57. Chen MJ, Tseng HM, Huang YL, Hsu WN, Yeh KW, Wu TL, et al. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1352-7.
58. Ishikawa O, Abe M, Miyachi Y. Herpes zoster in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24:327-8.
59. Nagasawa K, Yamauchi Y, Tada Y, Kusaba T, Niho Y, Yoshikawa H. High incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: an immunological analysis. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:630-3.
60. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:311-8.
61. González LA, Vásquez G, Restrepo JP, Velásquez M, Ramírez LA. Cryptococcosis in systemic lupus erythematosus: a series of six cases. *Lupus*. 2010;19:639-45.
62. Massardo L, Martínez ME, Baro M, Figueroa F, Rivero S, Jacobelli S. [Infections in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Chil*. 1991;119:1115-22.
63. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:539-44.
64. Kim HJ, Park YJ, Kim WU, Park SH, Cho CS. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus*. 2009;18:661-6.
65. Balakrishnan C, Mangat G, Mittal G, Joshi VR. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India*. 1998;46:682-3.
66. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Gul A, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13:274-8.
67. 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.
68. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martínez-Berrioxoa A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2006;15:232-5.
69. Hou CL, Tsai YC, Chen LC, Huang JL. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clin. Rheumatol*. 2008;27:557-63.
70. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:296-300.
71. Chu AD, Polesky AH, Bhatia G, Bush TM. Active and latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus living in the United States. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:226-9.
72. 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.
73. Wallace DJ. En: Wallace DJ, Hahn B, editores. *DuBois' lupus erythematosus*. 7.ª ed. EE. UU.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 643
74. Zhou WJ, Yang CD. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients. *Lupus*. 2009;18:807-12.
75. Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1979;67:935-40.
76. Inoue T, Takeda T, Koda S, Negoro N, Okamura M, Amatsu K, et al. Differential diagnosis of fever in systemic lupus erythematosus using discriminant analysis. *Rheumatol Int*. 1986;6:69-77.
77. Hebert. Diagnostic significance of hypocomplementemia. *Kidney Int*. 1991;39:811-21
78. Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, Avgerinos PC. High C-reactive protein response in lupus polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1:53-5.
79. 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.
80. 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.
81. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:988-9.
82. Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, Desblache J, Salle V, Smail A, et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:125-30.