

El Residente

REVISIÓN-OPINIÓN

Importancia de las infecciones en el lupus eritematoso sistémico

Juan Manuel Saldaña-Anguiano,* David Bonilla-Lara,** Alejandra Flores-Chávez,***
 Martha Gabriela Contreras-Moreno,* Mónica Saucedo-Ulloa,* Alejandro Aguirre-Romo,*
 Idaly Casillas-Iglesias,* David Chávez-García,**** Laura González-López*****

RESUMEN. Las infecciones en el lupus eritematoso sistémico (LES) son responsables del 40-50% de la morbilidad y mortalidad de esta patología. Los pacientes con LES son más susceptibles al desarrollo de infecciones que la población general. Esta mayor susceptibilidad obedece a factores genéticos, factores propios de la enfermedad (intrínsecos) y al uso de medicamentos inmunosupresores. Los factores de riesgo que favorecen la aparición de infección agregada al LES se agrupan de la siguiente manera: 1) características clínicas del paciente, 2) factores genéticos, y 3) tratamiento farmacológico. El aumento de la morbilidad de las infecciones en pacientes con LES es debido, principalmente, por mucho, al mecanismo de acción de los fármacos terapéuticos. Hasta el 37% de los pacientes tratados con ciclofosfamida desarrollan una infección seria. Este es el fármaco con mayor asociación a infecciones. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes; las más usuales de ellas son las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas* sp. Las localizaciones más frecuentes son el aparato respiratorio, el urinario y la piel. Revisamos la literatura para determinar los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de infecciones en el LES, así como su descripción fisiopatológica.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, infecciones, factores de riesgo, terapia farmacológica.

ABSTRACT. *Infections in SLE (systemic lupus erythematosus) are responsible of 40-50% of the morbility and mortality of this disease. The patients with SLE are more susceptible to the development of infections than non-SLE people. This increased susceptibility obeys to genetic factors, factors inherent to the disease (intrinsic) and the effects of immunosupressant drugs. The risk factors that promote the presentation of SLE co-infection are grouped as follows: 1) clinical features of the patient, 2) genetic factors, and 3) pharmaceutic treatment. The*

* Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud, México.

** Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México.

*** Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB) de la Universidad de Colima, Colima, México. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

**** Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México.

***** Departamento de Medicina-Reumatología, Hospital General Regional núm. 110, IMSS, Guadalajara, Jal., México.

Correspondencia:

Dra. Laura González-López

Avenida Salto del Agua No. 2192, Col. Jardines del Country, 44210, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (0133) 38541369.

E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

www.medicgraphic.org.mx

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 9 de marzo de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

*increased morbility of infections in patients with SLE is due mainly to the mechanism of action of the drug used. Up to 37% of the patients treated with cyclophosphamide develop a serious infection, which makes this medication the one with the highest association to infections. Bacterial infections are the most frequent, and the most common are caused by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* and *Pseudomonas sp.* The most frequent locations are the respiratory and urinary systems, and the skin. We reviewed the literature to determine the main risk factors implicated in the development of infections in SLE, as well as the physiopathologic description.*

Key words: Systemic lupus erithematosus, infections, risk factors, pharmacological therapy.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica y autoinmune caracterizada por la formación de autoanticuerpos, depósito de inmunocomplejos en órganos diana responsables de diversas manifestaciones clínicas.¹

La incidencia de lupus a nivel mundial tiene un rango de 20 a 150 casos por 100,000 habitantes. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva; sin embargo, la predisposición es similar en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100,000 habitantes.²

Entre el 3 y el 18% del riesgo para el desarrollo de LES se ha atribuido a factores genéticos,³ reportándose una frecuencia hasta 10 veces mayor en personas con antecedentes familiares de LES y una asociación significativa con antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), específicamente, con el antígeno leucocitario humano HLA-A1, B8 y DR3.¹

Un estudio realizado en el 2005 en un hospital de segundo nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social situado en Guadalajara, muestra que el LES representa la segunda enfermedad en frecuencia de demanda de atención en servicios de reumatología, con un 12.7%, recibiendo anualmente 146 consultas de primera vez y 590 consultas de seguimiento, por lo que es considerado un problema mayor de salud pública.⁴ La tasa de supervivencia en pacientes con lupus se ubica en la actualidad entre 85 y 90% a los cinco años con tratamiento.^{5,6}

ETIOLOGÍA Y FACTORES ASOCIADOS

La etiología del LES es multifactorial, con influencia de factores entre los que podemos des-

tacar: a) factores genéticos, b) factores ambientales, e c) infecciones causadas por *E. coli*, estafilococos y enterobacterias, los cuales contribuyen a la pérdida de tolerancia inmunológica, aumentando el riesgo para el desarrollo de la enfermedad.⁷

INFECCIONES COMO FACTORES DE RIESGO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Las infecciones son consideradas causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES, reportándose dentro de las primeras dos causas de muerte más comunes en estos pacientes.⁸ Las infecciones en el LES son responsables del 40-50% de la morbilidad y mortalidad.⁹ El estudio GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) incluyó a 1,214 pacientes con LES analizando el inicio y las características generales de los pacientes con LES, con un seguimiento prospectivo a 20 años. La supervivencia de esta cohorte a cuatro años fue de 95%, y la primera causa de muerte fue la infección asociada con la reactivación de la enfermedad (44%).¹⁰

De manera similar, un estudio realizado en Barcelona (Cervera y colaboradores), donde se evaluaron las principales causas de morbilidad y mortalidad en una población de 1,000 pacientes con LES en un periodo de 10 años, reportó que las infecciones en estos pacientes ocuparon el segundo lugar dentro de las principales causas de muerte, con un 25%.¹¹

A pesar de la evidencia existente respecto a la importancia de la presencia de infecciones sobre la morbimortalidad en los pacientes con LES, estudios de autopsia revelan que las in-

fecciones oportunistas fatales no son diagnosticadas a tiempo hasta en un 53% de los pacientes, antes de su muerte.¹² Cabe destacar que las tasas de morbitmortalidad por infección no han disminuido en los últimos 30 años.

La alta incidencia de las infecciones tiene diversos factores etiológicos desencadenantes, entre los cuales se encuentran, principalmente, los efectos de la terapia inmunosupresora y la propia actividad del LES.¹⁰

PRINCIPALES PATÓGENOS PARA EL DESARROLLO DE INFECCIONES

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes, seguidas por las infecciones virales y fúngicas.¹³ Las infecciones bacterianas más comunes son las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas* sp. Se describen infecciones con localizaciones múltiples o polimicrobianas.^{14,15} Los pacientes en tratamiento corticoideo son especialmente susceptibles a las infecciones oportunistas por herpes, *Candida* spp., *Salmonella* spp., *Cryptococcus* spp. y *Toxoplasma* spp. El del herpes zóster es el virus más frecuente en los pacientes con LES, sobre todo durante el tratamiento inmunosupresor.¹⁴

Los pacientes con enfermedad del tejido conectivo (ETC) que reciben glucocorticoides (GC) constituyen un grupo de individuos con una incidencia más elevada de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) que la población general. Las localizaciones más frecuentes son el aparato respiratorio, el urinario y la piel.^{16,17}

FACTORES DE RIESGO QUE FAVORECEN LA PRESENCIA DE INFECCIÓN EN EL LES

Los pacientes con LES son más susceptibles al desarrollo de infecciones que la población general. Esta mayor susceptibilidad obedece a factores genéticos, factores propios de la enfermedad (intrínsecos) y al uso de medicamentos inmunosupresores.¹⁸

Los factores de riesgo que favorecen la aparición de infección agregada al LES se agrupan de la siguiente manera:

1. Características clínicas del paciente:

- Actividad de la enfermedad: en un estudio prospectivo, realizado en el año 2007 en Colombia, se concluyó que la mediana de puntuación SLEDAI en pacientes con lupus que adquirieron infecciones nosocomiales de una población de 123 personas, se encontraba en 14 puntos del SLEDAI.¹⁷
- Infecciones previas: 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 paciente.¹⁰

2. Factores genéticos:

- Alteraciones de factores del complemento: se ha observado que 30% de los pacientes desarrollan autoanticuerpos contra C1q, reduciendo la capacidad de opsonización y contribuyendo, así, a la inmunosupresión.¹⁹ El déficit de otros componentes como el C3, C5-C9, se relaciona con alta frecuencia de infecciones recurrentes, especialmente la enfermedad meningocócica.²
- 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*.¹⁸
- En los adultos, la respuesta inmune a antígenos polisacáridos bacterianos es predominantemente de tipo inmunoglobulina (Ig) G-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.¹⁰

- 3. Tratamiento e inmunosupresión farmacológica:** Estudios epidemiológicos recientes evidencian claramente que la supervivencia a corto y medio plazo de los pacientes afectados con LES ha mejorado de manera importante en las últimas décadas, pero, desafortunadamente, el pronóstico a largo plazo todavía permanece muy pobre. Esto significa que el tratamiento del LES es más efectivo que en el pasado, pero a largo plazo, las complicaciones de la misma enfermedad y/o de su tratamiento permanecen. Notablemente, en las complicaciones del tratamiento a largo plazo, un alto porcentaje está representado por infecciones.²⁰

- **Agentes citotóxicos**

Este grupo incluye drogas como la ciclofosfamida, mofetil micofenolato y azatioprina, que se usan para el tratamiento del LES grave. Se estima que la combinación de estas drogas aumenta aún más el riesgo de infección.¹⁰

- **Ciclofosfamida:**

Ha sido señalada en diferentes estudios por su asociación con infección en su empleo intravenoso, pero no con el tiempo de utilización o con su uso y dosis acumulada.²¹

Aumenta el riesgo de infección en una relación lineal entre la dosis de este fármaco y la frecuencia de infección. El uso de ciclofosfamida junto con pulsos de glucocorticoides (GC) tiene relación con un mayor riesgo de infecciones que el empleo de GC solos. El riesgo de infecciones en pacientes que reciben ciclofosfamida oral es similar al de quienes la reciben en bolo.²²

Las infecciones más frecuentes asociadas a la droga son herpes zóster y *Pneumocystis jirovecii*.²³

- **Azatioprina:**

Su efecto en la incidencia de infecciones es significativo, pero no tan acusado como el de la ciclofosfamida.²⁴

Ginzler y colaboradores comunicaron que el uso de azatioprina no aumentaba el riesgo de infecciones virales inespecíficas, bacterianas ni oportunistas, independiente de la dosis de esteroides.²³

La administración conjunta con esteroides incrementa el riesgo de infecciones como la diseminada por el virus varicela zóster, las bacteriemias y la neumonía intersticial.²⁵

- **Mofetil micofenolato:**

Es un inmunosupresor desarrollado recientemente, por lo que la tasa de infección no está bien definida. En un estudio de Chan y su grupo, 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 era similar. Se ha descrito mayor frecuencia de herpes zóster en los pacientes tratados con este medicamento.¹⁰ Este fármaco también inhibe la respuesta proliferativa de las células T.²⁶

Este tratamiento suele favorecer la aparición de infecciones bacterianas, infecciones oportunistas (nocardiosis, NPJ e infecciones fúngicas) y la reactivación de infecciones latentes producidas por el virus varicela zóster, *M. tuberculosis* o el virus del papiloma humano.²⁷

- **Terapias biológicas:**

- **Rituximab:**

Anticuerpo químérico 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 oportunistas.²⁸

— Etanercept:

Agente anti-TNF que está constituido por una proteína de fusión que se une al TNF libre en el plasma usando la porción extracelular o soluble del receptor 2 del TNF unido a una molécula Fc46.¹⁷

Este diferente mecanismo en la unión al TNF puede justificar la menor incidencia de infecciones observadas en relación con infliximab.²⁹

• 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 kappa B y proteína activadora-1). De esta manera, bloquean la activación de linfocitos y macrófagos, interfiriendo así con la producción de interleucinas 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*.²³

El uso de prednisona a dosis mayores a 7.5-10 mg/día, así como altas dosis de metilprednisolona, se asocian como factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de infecciones.¹³

La producción de anticuerpos está afectada cuando se usan dosis equivalentes de prednisona > 40 mg/día,³⁰ por lo que a estas dosis, se registra el mayor número de infecciones asociadas al uso de esteroides.

INMUNOSUPRESIÓN FARMACOLÓGICA E IMPACTO EN INFECCIONES DEL HUÉSPED

Las infecciones causan mayor morbilidad en pacientes con LES y son relacionadas a inmunosupresión y anomalías intrínsecas en su mayoría. Hasta el 37% de los pacientes tratados con ciclofosfamida desarrollan una infección seria,³¹ siendo este fármaco el principal asociado con infecciones en pacientes con LES.

Los inmunosupresores utilizados en el tratamiento del LES moderado y severo incrementan el riesgo de infecciones, incluyendo agentes oportunistas entre los que destacan *Candida albicans* (faringe, esófago, intestino, tejidos blandos), *Pneumocystis jirovecii* (neumonía en personas en terapia inmunosupresora), *Cryptococcus neoformans* (meningitis) y *Aspergillus fumigatus* (infección pulmonar).¹⁰ Las infecciones muchas veces imitan exacerbaciones del LES, llevando a confusión hacia el diagnóstico y tratamiento apropiado. Eso puede hacer notablemente difícil diferenciar entre infección y agudización de la enfermedad en algunos casos.¹²

Las infecciones pueden ser diagnosticadas por criterios clínicos (fiebre, localización del foco infeccioso en el examen físico) y cultivos po-

sitivos, los cuales pueden ser secundarios a la terapia antibiótica o viceversa.³²

En particular para el LES, se ha postulado que estos pacientes presentan una predisposición a sepsis independientemente del tratamiento a que estén sometidos. Sin embargo, el tratamiento con esteroides ha sido identificado como un factor de riesgo para infecciones, sobre todo cuando se usan en dosis sobre los 40 mg en combinación con fármacos citotóxicos (ciclofosfamida y azatioprina).³³

RECOMENDACIONES

Se recomienda la vacunación contra los virus influenza y neumococo, que se considera segura y produce una razonable respuesta inmunitaria en los pacientes con LES.³²

Ante intervenciones dentales u otras quirúrgicas, se recomienda la profilaxis antibiótica con amoxicilina, eritromicina, penicilina o cefalosporinas en caso de estar en tratamiento inmunosupresor, especialmente en los portadores de anticuerpos antifosfolípidicos, por el mayor riesgo de presentar vegetaciones cardíacas.

El tratamiento profiláctico contra *Pneumocystis jirovecii* con clotrimoxazol ha sido recomendado en pacientes que reciben glucocorticoides junto con inmunosupresores, especialmente si el agente usado es ciclofosfamida o si se produce linfocitopenia.²⁶ La fiebre en estos pacientes por la enfermedad de base responde siempre a un ligero incremento de los cortico-

esteroides; en caso contrario, debe sospecharse sepsis oculta.³⁴

CONCLUSIONES

Ante un paciente con lupus eritematoso sistémico, es de suma importancia estar conscientes de que nos encontramos ante una persona con riesgo mayor de adquirir cualquier tipo de infección. En el desarrollo de las infecciones, se ven implicados múltiples factores, algunos propios de la patología y otros con mayor importancia, causados por el tipo de terapia farmacológica; éstos terminan por causar depleción del sistema inmunológico, ya sea directa o indirectamente, dados los múltiples mecanismos de acción utilizados en la amplia gama de medicamentos empleados.

Cualquier fármaco empleado como terapia moduladora de la actividad de la enfermedad del LES aumenta significativamente el riesgo de adquirir alguna infección, siendo el fármaco más importante la ciclofosfamida, que aumenta aún más su importancia como factor de riesgo si se asocia conjuntamente a la administración de glucocorticoïdes. Existe poca información sobre infecciones asociadas al tratamiento con azatioprina a pesar de ser uno de los medicamentos de primera línea utilizados en estos pacientes. Así pues, es recomendable prestar atención a focos de infección en vías urinarias, piel y vías aéreas, ya que son las principales áreas de infección en personas con LES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enriquez MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Revista de Medicina e Investigación. 2013; 1 (1): 8-16.
2. Gómez PJ, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14: 5-6.
3. Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2003; 25: 3-11.
4. Morales J, Cázares JM, Gámez-Nava JI et al. La atención médica en reumatología en un hospital de segundo nivel de atención. Reumatol Clin. 2005; 1: 87-94.
5. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14: 211-223.
6. García RA, Sermeño S. Mortalidad por lupus eritematoso sistémico en un hospital público de El Salvador. Rev Arch Col Med. 2008; 1 (1): 2-5.
7. Silva CE. Inmunopatogenia del lupus eritematoso sistémico. Parte I: factores predisponentes y eventos iniciales. Rev Chil Reumatol. 2009; 25 (3): 108-113.
8. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clinic NA. 1998; 2: 423-456.
9. 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.
10. Juarez M, Misischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29: 163-184.
 11. 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: 167-175.
 12. Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus*. 2008; 17: 163-165.
 13. Danza A, Ruiz IG. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013; 12: 1286-1294.
 14. Úcar AE, Rivera GN. Comorbilidad en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2008; 4 (Supl. 1): S17-S21.
 15. Yewdall V, Cameron JS, Nathan AW. Systemic lupus erythematosus and IgA deficiency. *J Clin Lab Immunol*. 1983; 10: 13-18.
 16. Falagas ME, Manta KG et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systemic review. *Clin Rheumatol*. 2007; 26 (5): 663-670.
 17. Molinet FE, Reyes LR, Guibert TM. Evaluación de las infecciones en una serie de pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. Generalidades. *Revista Cubana de Reumatología*. 2008; 10: 11-12.
 18. Sciascia S et al. Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 12: 157-163.
 19. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15: 528-534.
 20. Doria A et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2008; 8: 24-28.
 21. Ramires GL, Velásquez JF, Grand P, Alfonzo BC, Jaimes F. Asociación de actividad lúpica y el riesgo de infección nosocomial en pacientes de un hospital universitario en Medellín: estudio prospectivo 2001-2004. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2007; 14 (14):177-186.
 22. Ramos A. Infecciones en el paciente inmunodeficiente. ¿Qué papel tienen los fármacos? *Reumatol Clin*. 2008; 4 (Supl. 3): 1-6.
 23. Muñoz GC et al. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol*. 2013; 20 (3): 141-147.
 24. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. pp. 6-14.
 25. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Weiden P, Flournoy N, Dahlberg S et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1988; 72: 546-554.
 26. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol*. 1982; 128: 2453-2457.
 27. 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.
 28. Sfikakis P, Boletis J, Tsokos G. Rituximab anti-B cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17: 550-557.
 29. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1261-1265.
 30. Fedor ME, Rubinstein A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 113-116.
 31. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13: 345-351.
 32. Enberg GM et al. Infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Méd Chile*. 2009; 137: 1367-1374.
 33. Gil A, Lavilla P. Infección y lupus eritematoso sistémico. Cap. 31. En: Font J, Khamashta M, Vilardel M. *Lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: España; 1995.
 34. Yewdall V, Cameron JS, Nathan AW. Systemic lupus erythematosus and IgA deficiency. *J Clin Lab Immunol*. 1983; 10: 13-18.