

ARTÍCULO ORIGINAL: ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA: CARACTERIZACIÓN, INCIDENCIA, PROFILAXIS Y FACTORES ASOCIADOS.



Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 27/03/2012
Aceptado: 18/04/2012

Manuel Antonio Villalobos Zúñiga ¹

¹Especialista en Medicina Interna e Infectología, Hospital Calderón Guardia, San José Costa Rica. Correo electrónico: manuel701@gmail.com. Correo: 2434-1000 San José.

RESUMEN

Antecedentes Las enfermedades infecciosas son de importancia capital en el lupus eritematoso sistémico (LES) ya que representan la primera causa de mortalidad y morbilidad en este grupo. La poca evidencia científica en este sentido sugiere que las bacterias propias de la flora endógena constituyen la primera causa de infección, sin dejar de lado a los agentes oportunistas que cobran mayor relevancia debido a los tratamientos inmunosupresores cada vez más efectivos y a la variación microbiológica local. En este estudio se pretende determinar la localización, etiología, mortalidad y los factores asociados a las infecciones en pacientes con LES atendidos en el Hospital Calderón Guardia de Costa Rica.

Métodos Este estudio es observacional y retrospectivo, se basa en el análisis de 242 expedientes médicos correspondientes a pacientes con el diagnóstico de LES atendidos en el Hospital

Calderón Guardia de San José Costa Rica, en el periodo comprendido entre octubre del año 1997 y octubre del año 2007. El mismo cuenta con la aprobación del comité local de bioética. Los expedientes se dividieron en 2 grupos, el primero incluye pacientes con LES sin antecedentes de infección que hayan sido atendidos por una causa relacionada con su enfermedad, el segundo grupo se compone de pacientes con LES con al menos un episodio de infección relevante en el transcurso de su enfermedad y que hubieran recibido atención médica por ello; y ambos grupos se compararon. Para el análisis de los datos se utilizaron pruebas estadísticas descriptivas y medidas de asociación.

Resultados De los expedientes revisados el 60% tuvo por lo menos una infección y el 40% no tuvo ninguna. El 89.3% de todos los expedientes correspondían a mujeres. Más del 60% de los pacientes que desarrolló infección requirió una estancia hospitalaria mayor a 12 días comparado

con 35% de quienes no se infectaron. Al 16.9% se le diagnosticó LES teniendo menos de 20 años, al 40.1% entre los 20 y 29 años, al 23.1% entre 30 y 39 años, al 14.5% entre 40 y 49 años y al 5.4% teniendo 50 años o más. El 94.2% nació en Costa Rica, y el 62% proviene de la provincia de San José. La etnia predominante fue la blanca con un 58.5% de toda la muestra, seguido de la mestiza con 34.5% y por último la negra que constituyó el 7%. El 1.7% de los expedientes consultados había utilizado profilaxis antibiótica, y en ningún caso se reportó el uso de vacunas. El 13.6% tenían síndrome antifosfolípidos secundario, 31.8% nefropatía lúpica, 2.5% trasplante renal, 8.7% tenían lupus neuropsiquiátrico y 17.7% complicaciones hematológicas. La mayoría de los pacientes con infección utilizaban dosis diarias de prednisona mayores a 7.5 mg, el 50% de los pacientes que no se infectaron utilizaba hidroxycloquina comparado con 34% en los que sí lo hicieron. Los agentes infecciosos identificados con más frecuencia son: *Candida* spp en 15 pacientes, luego *Escherichia coli* en 8, *Staphylococcus aureus* en 6, *Toxoplasma gondii* en 5 y el virus del papiloma humano (VPH) en 5. El 52.4% de los casos en que se realizó el diagnóstico de infección no se logró identificar un agente etiológico específico. El 33% de las infecciones ocurrieron en la piel y mucosas, el 26% en tracto genito-urinario (TGU), el 20% en pulmón, el 5% en vía respiratoria superior (VRS) y el 4% en tracto gastrointestinal (TGI). En cuanto a variables clínicas sólo la fiebre y la positividad de los marcadores inflamatorios: velocidad de eritrosedimentación (VES) y proteína C reactiva (PCR) se asociaron a las infecciones, no así la leucocitosis, la proteinuria, la hipocomplementemia, la leucopenia o la positividad del Anti-DNA.

Discusión En el presente estudio se encontró una incidencia de infecciones de 60% en pacientes con LES la cual es elevada en el contexto mundial. El LES predominó en mujeres en relación 9:1, y el promedio de edad del diagnóstico fue de 30 años. Los pacientes que desarrollaron infección lo hicieron en promedio 7 años después del diagnóstico de LES. En todos los grupos con comorbilidades la incidencia de infecciones fue mayor, sobretodo en el trasplante renal. La dosis diaria de prednisona mayor a 7.5 está asociada al desarrollo de infecciones, no así la dosis acumulada, ni la de metilprednisolona u otros inmunosupresores. Se sugiere que el uso de hidroxycloquina puede tener un efecto protector en cuanto al desarrollo de infecciones debido a su efecto

inmunomodulador y antibiótico. Los agentes etiológicos identificados de las infecciones correlacionan con lo esperado según la literatura mundial, llama la atención la elevada incidencia de toxoplasmosis y del VPH. Se reporta el único caso conocido de pentastomiasis ninfal en un paciente con LES. No hay casos reportados de *Pneumocystis jirovecii* y *Salmonella* spp. Tiene relevancia el hecho de que las infecciones en VRS y TGI fueran de las más importantes, lo cual diverge con los casos reportados en la literatura. Los 3 sitios anatómicos más afectados fueron piel y mucosas, TGU y pulmón como era de esperar. La fiebre y la positividad de los marcadores inflamatorios VES y PCR se asociaron a las infecciones.

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico. Flora bacteriana endógena. Gérmenes oportunistas. Tratamiento inmunosupresor

ABSTRACT

Background Infectious diseases are very important in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) because they represent the first cause of morbidity and mortality in this group. Scientific evidence is scarce, but suggests that endogenous bacterial flora is the first cause of infection. Also, opportunistic infections due to effective immunosuppressant therapy and local microbiologic variation must be considered. The purpose of this study is to determine etiology, site of infection, mortality and factors related to infections in SLE patients attended in Hospital Calderón Guardia, Costa Rica.

Methods An observational and retrospective study based on 242 medical files of SLE patients from Hospital Calderón Guardia, between October 1997 and October 2007, was made. Cases were divided into two groups: patients without previous SLE-related infectious and with previous SLE-related infections who needed medical attention.

Results Sixty percent of patients had at least one infection. Over 60% of infected patients reported hospital stays longer than 12 days, compared with 35% of SLE non-infected patients. Forty-one percent of patients were diagnosed

with SLE between ages 20 and 29. Only 1.7% had used prophylactic antibiotics. Most of infected SLE-patients used prednisone in doses over 7.5mg per day and 50% of non-infected patients used hydroxicloroquine compared with 34% of infected patients. Most common organisms isolated were *Candida* spp, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Toxoplasma gondii* and human papilloma virus. In 52.4% of infected patients, there was no identified agent. Most common site of infection was skin and mucous membranes, followed by urinary tract and lung. Among clinical variables, only fever had a positive correlation with infections; and of laboratory parameters, only acute phase reactants.

Discussion A high incidence of infections was found. The time of first infection was, in average, seven years after diagnosis was made. In all groups with comorbidities, infection rate was higher, particularly in patients with renal transplant. Predisone doses higher than 7.5mg per day was associated with infectious events. It is suggested that hydrochloroquine use has a protective effect on infection development, probably because of its immunomodulatory and antibiotic properties. Etiologic agents correlated with infections reported on literature, but a high incidence of toxoplasmosis and HPV infection as noted. A nymphal pentastomiasis case was reported.

KEY WORDS

Systemic lupus erythematosus. Endogenous bacterial flora. Opportunistic germs. Immunosuppressive therapy.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES⁽¹⁻³⁾. Esta es una enfermedad verdaderamente desconcertante, tanto para el paciente como para el personal médico responsable de su atención, no son pocas las veces en que a pesar de esfuerzos extremos en su tratamiento, los resultados finales son decepcionantes. La mortalidad en ésta enfermedad es bimodal, al inicio de la enfermedad las muertes se atribuyen en su mayoría a la actividad lúpica, particularmente con compromiso renal, neuropsiquiátrico o infeccioso; a diferencia de etapas más avanzadas donde efectos

del tratamiento y complicaciones vasculares producen la mayoría de las muertes^(2,4,5).

A pesar de estas consideraciones, la sobrevida de LES ha aumentado en los últimos 50 años, desde una sobrevida a los 5 años menor al 50% hasta una mayor al 90% en la actualidad, siendo esto más evidente en países desarrollados⁽³⁾. Esta disminución en la mortalidad es multifactorial, obedece principalmente a la disposición de nuevos y mejores tratamientos, y a la mayor agresividad con que se tratan las complicaciones actualmente; pero este hecho ha favorecido el protagonismo de otras complicaciones mejor entendidas en la actualidad, como lo son el síndrome antifosfolípidos (SAF) secundario y la aterosclerosis prematura.

Si bien la mortalidad total de esta enfermedad ha disminuido, los pacientes con LES aún tienen una mortalidad 3 a 5 veces mayor que la población general^(1,5,6), donde las infecciones y la actividad lúpica ocupan las dos causas principales. En países en desarrollo las infecciones son bastante frecuentes^(7,8), por ejemplo en Ecuador se estima que el 47% de los pacientes con LES han desarrollado una infección⁽⁹⁾, y en México hasta un 32%⁽⁶⁾, en estas naciones la primera causa de mortalidad es la infecciosa; en contraposición a lugares desarrollados como Canadá, donde se reporta una incidencia de procesos infecciosos de 25% y donde la primera causa de muerte es la actividad lúpica por sí misma. En general se acepta que un 30-50 % de la mortalidad total en lupus se debe a las infecciones^(1,7). Las complicaciones cardiovasculares y las neoplasias constituyen las otras causas de muerte importantes en esta población (Cuadro 1).

En Costa Rica se carece de información estadística que ubique al país en el contexto mundial en este sentido, aunque se infiere que la patología infecciosa debe ocupar un lugar importante en la morbi-mortalidad de los pacientes.

El LES por sí mismo vincula una serie de defectos en el sistema inmune, los cuales sumados a la inmunodepresión farmacológica constituyen terreno fértil para la mayoría de los agentes infecciosos, oportunistas o no. Estos pacientes tienen factores de predisposición genética independientes, alteración en el sistema del complemento^(1,7), menor actividad de los polimorfonucleares y los macrófagos, células asesinas naturales (NK, Natural Killer en inglés) disfuncionales,

hipoesplenismo funcional^(1,7,10), defectos en linfocitos T y B asociados a linfopenia^(1,12), disminución de interleucinas^(7,11) y muchas veces disrupción de las barreras físicas como la piel y mucosas. Muchas de estas alteraciones se potencian en los periodos de actividad lúpica, lo cual complica de manera frecuente el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes ya que los fármacos utilizados aumentan el riesgo de contraer una infección o de fomentar una que ya esté presente.

Cuadro 1. Causas de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Causa de muerte	%
Infecciones	32
Actividad lúpica	16
Otras causas	31
1. Eventos vasculares agudos	15.4
2. Muerte súbita	8
3. Falla cardíaca	1.6
4. Tromboembolismo pulmonar	1.6
5. Fallo renal	1.6
6. Fibrosis pulmonar	1.6
No relacionadas al LES	
1. Malignidad	6.5
2. Suicidio/Accidente	2.4
3. Otras	2
Desconocida	10.1

Fuente: Adaptado de Wallace Daniel J. and Hahn Bevra Hannahs. Dubois' Lupus Erythematosus. 7 th edition. 2007.

Las propiedades modificadoras del sistema inmune que tiene el tratamiento del LES son su principal virtud y su mayor debilidad al mismo tiempo, en general el tratamiento predispone la aparición de infecciones.

Los pacientes con LES sufren infecciones por microorganismos comunes así como oportunistas⁽¹⁵⁾, los más frecuentes son *Escherichia coli*, *Candida* spp. y *Staphylococcus aureus*. Estos agentes son parte de la flora normal del cuerpo en tracto gastrointestinal (TGI), piel y mucosas lo cual obedece a la alteración en los mecanismos de defensa inmunitarios que presentan estos pacientes; por lo tanto provocan infecciones en tracto genitourinario (TGU), piel, mucosas, vías respiratorias y torrente sanguíneo.

Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de una infección en un paciente con LES son muy variables, y muchas veces difíciles de determinar, entre los más importantes están: leucopenia, hipocomplementemia, dosis diaria de prednisona mayor a 10 mg o dosis acumulada mayor a 700 mg^(1,3,13,21,22), dosis acumulada de metilprednisolona mayor a 5 gramos⁽²³⁾, uso de inmunosupresores, actividad de la enfermedad, uso de plasmaféresis y glomerulonefritis^(1,6,10,13,24,25).

Con respecto a la profilaxis utilizada en los pacientes con LES existe mucha controversia, en general se recomienda profilaxis antibiótica de endocarditis en todos los pacientes, especialmente aquellos portadores de SAF⁽¹⁾, la aplicación de las vacunas que sean necesarias de acuerdo a la edad del paciente con especial interés en la vacuna contra influenza^(1,11,24,26,28) y neumococo^(1,11,24,27,28), y probablemente la profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*, *Micobacterium tuberculosis* y *Strongyloides stercoralis* en algunos pacientes⁽²⁴⁾.

Es indiscutible que la incidencia de infecciones específicas en pacientes con LES puede predecirse con base al conocimiento de la enfermedad y su tratamiento, pero cada región puede tener una variabilidad considerable de acuerdo a la prevalencia local de los agentes infecciosos, a polimorfismos genéticos, al estado socioeconómico y al sistema de salud. Es por esto que determinar la incidencia local de las complicaciones infecciosas en pacientes con LES y sus factores asociados es importante ya que permitirá tomar medidas en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones, resultando en una disminución de la morbi-mortalidad de los enfermos.

POBLACION Y MÉTODOS

La población en estudio está constituida por 242 pacientes con el diagnóstico de LES atendidos en el Hospital Calderón Guardia en la provincia de San José, Costa Rica; en el periodo comprendido entre octubre de 1997 hasta octubre de 2007. Este estudio es observacional, retrospectivo y descriptivo, por lo que está fundamentado en la revisión de expedientes médicos. Los datos se obtuvieron en una hoja de recolección de datos diseñada para este propósito. El estudio fue aprobado por el comité de ética del centro médi-

co, e incluye tanto pacientes hospitalizados como pacientes de la consulta externa.

Se incluyeron los pacientes con el diagnóstico de LES, atendidos por una causa relacionada con su enfermedad en el periodo establecido, por otro lado se excluyeron los atendidos por una causa no relacionada con su enfermedad. Se tomó como cierto todo diagnóstico de LES establecido por un especialista, a saber reumatólogo e internista fundamentalmente; no es propósito del presente estudio determinar lo acertado del diagnóstico pero se asume que para llegar al mismo se han observado los criterios vigentes en la materia^(1,2,29).

Se definieron dos grupos, **Grupo 1:** Pacientes con el diagnóstico de LES sin un episodio infeccioso relevante documentado en el transcurso de su enfermedad y que hubieran recibido atención médica relacionada con su patología de fondo. **Grupo 2:** Pacientes con el diagnóstico de LES que hubieran presentado al menos un episodio de infección relevante en el transcurso de su enfermedad y que hubieran procurado atención médica por ello.

De cada paciente se obtuvo la siguiente información epidemiológica: edad del diagnóstico de LES, género, nacionalidad recolectada en 3 grupos: costarricense, nicaragüense y otras, etnia según fuera blanca, negra o mestiza; domicilio según provincia, a saber: San José, Cartago, Limón u otras; y el uso o no de profilaxis antibiótica o de vacunas. Las provincias mencionadas corresponden a la zona de atracción del Hospital Calderón Guardia, sede del estudio. Se registraron las morbilidades asociadas a todos los pacientes: SAF, nefropatía lúpica con o sin trasplante renal, lupus neuropsiquiátrico y complicaciones hematológicas; según fueran consignadas por los especialistas encargados. También se consignó el tratamiento con glucocorticoides, inmunosupresores, plasmaféresis, antimaláricos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los días de estancia hospitalaria si la hubo, la mortalidad y las siguientes características clínicas: fiebre, leucocitosis, leucopenia, hipocomplementemia, positividad del Anti-DNA, de la VES y de la PCR; y proteinuria. La fiebre fue definida como temperatura corporal $> 37.8^{\circ}\text{C}$, leucocitosis si el conteo leucocitario $> 12.000/\mu\text{L}$, leucopenia si $< 4.000/\mu\text{L}$, VES > 20 mm, PCR $> 0,5$ mg/dl, hipocomplementemia si $\text{C3} < 164$ mg/dl

y/o $\text{C4} < 40$ mg/dl y proteinuria en 24 horas > 300 mg^(1,2).

La finalidad de tomar estos datos es comparar las variables clínicas de los pacientes que tenían una infección con los que no la tenían, para establecer asociaciones al respecto; cabe señalar la importancia de establecer esta comparación en pacientes con actividad lúpica donde el diagnóstico es crucial, por esto la información de los pacientes sin infección se obtuvo en periodos de actividad de la enfermedad en la medida en que fue posible.

Con respecto a las infecciones se registró su localización, el agente etiológico responsable y los cultivos positivos. La definición de infección utilizada es la siguiente: comprobación microbiológica de la presencia del agente infeccioso mediante cultivos o pruebas complementarias, y/o hallazgos clínicos compatibles con un proceso infeccioso con datos de gabinete (radiológicos o endoscópicos) o con la respuesta clínica a los agentes antibióticos. No es objetivo de este estudio definir si el diagnóstico de una infección fue certero o no, por lo que se acepta como correcto el criterio médico expresado en los expedientes.

Los datos se digitaron en el programa EXCEL, y para su análisis se utilizaron pruebas estadísticas descriptivas y medidas de asociación como chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se revisaron 242 expedientes médicos de pacientes con LES atendidos en el Hospital Calderón Guardia, de los cuales 145 (60%) tuvieron por lo menos una infección y 97 (40%) no tuvo ninguna; al momento del estudio el 46% tuvo sólo una infección, 12% tuvo 2 infecciones y 2% tuvo 3, pero la tercera infección no fue analizada en este trabajo. En total se analizaron 178 episodios de infección.

El 89.3% de todos los expedientes correspondía a mujeres; de aquellos sin infección el 85.6% fueron mujeres y de los que tuvieron infección el 91.7%. La edad del diagnóstico del LES fue similar en ambos grupos, a saber menores de 20 años el 16.9%, entre los 20 y 29 años 40.1%, entre 30 y 39 años 23.1%, entre 40 y 49 años 14.5% y de 50 años o más un 5.4%. Los extre-

mos fueron una mujer a quien se le diagnosticó la enfermedad a los 9 años y otra a los 65 años.

Con respecto a la nacionalidad de los casos revisados el 94.2% nació en Costa Rica, el 4.6% en Nicaragua y un 1.2% en otros países. La etnia fue probablemente el dato más difícil de obtener debido a su frecuente omisión en los expedientes, aún así predominó la etnia blanca con un 58.5% de toda la muestra, seguido de la mestiza con 34.5% y por último la negra constituyó el 7%.

Cuadro 2. Características generales de los pacientes con LES, según presencia de infección.

	Sin Infección	Con Infección	Total
Total %	100	100	100
(n)	97	145	242
Sexo			
Mujer	85.6	91.7	89.3
Hombre	14.4	8.3	10.7
Edad			
Menos de 20	14.4	18.6	16.9
20-29	40.2	40.0	40.1
30-39	26.8	20.7	23.1
40-49	12.4	15.9	14.5
50 y más	6.2	4.8	5.4
Nacionalidad			
Costarricense	94.8	93.8	94.2
Nicaragüense	5.2	4.1	4.6
Otro	0.0	2.1	1.2
Etnia* (n)			
Blanco	53.9	61.4	58.5
Negro	12.4	3.6	7.0
Mestizo	33.7	35.0	34.5
Provincia			
San José	56.7	65.5	62.0
Cartago	19.6	12.4	15.3
Limón	19.6	19.3	19.4
Otro	4.1	2.8	3.3
Uso de Profilaxis			
No	99.0	97.9	98.3
Si	1.0	2.1	1.7

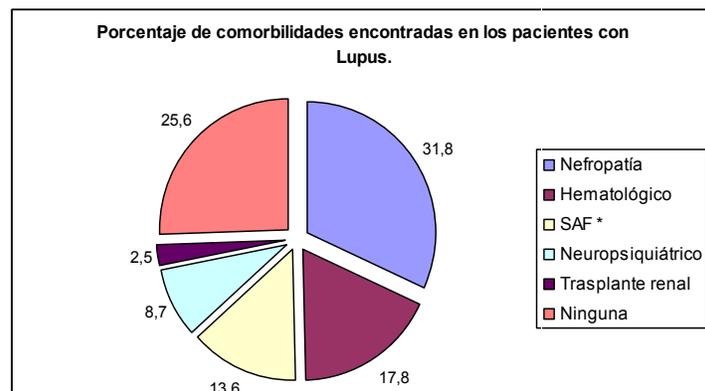
Fuente: Base de datos del trabajo de investigación.

El domicilio provincial fue predominantemente San José para un 62% de toda la muestra, Limón tuvo 19.4% de los casos evaluados, Cartago 15.3% y un 3.3% correspondían a provincias fuera del área de atracción del hospital. El uso de profilaxis antibiótica en estos pacientes sólo se registró en 4 pacientes de 242, es decir sólo 1.7% de los expedientes consultados tenía una anotación al respecto; y ningún paciente tenía referencia al uso de vacunas (Cuadro 2).

La edad promedio de diagnóstico de LES es de 30 años. En promedio las personas que desarrollan una infección lo hacen 7 años después del diagnóstico de LES y reinciden en promedio 2 años después.

De todos los pacientes 13.6% tenían SAF secundario, 31.8% nefropatía lúpica, 2.5% trasplante renal, 8.7% tenían lupus neuropsiquiátrico y 17.7% complicaciones hematológicas, en todos ellos fue más frecuente la presencia de infecciones (fig. 1)

Figura 1. Porcentaje de comorbilidades en la población estudiada.



SAF: Síndrome Antifosfolípido

Fuente: base de datos del trabajo de investigación.

El tratamiento recibido al momento de presentar una infección fue registrado, así como el recibido en los casos en que no la hubo; de esta forma fue posible comparar ambos grupos (Cuadro 3).

Los agentes infecciosos identificados con más frecuencia son: *Candida spp* en 15 pacientes, luego *Escherichia coli* en 8 y *Staphylococcus aureus* en 6. El 52.4% de los casos en que se realizó el diagnóstico de infección no se logró identificar un agente etiológico específico (Cuadro 4).

Cuadro 3. Medicamentos utilizados por los pacientes según presencia de infección.

	Sin Infección	Con Infección
Total de episodios (n)	97	178
Prednisona Dosis diaria*		
Ninguna	1.2	2.6
1-7.4 mg	38.3	17.9
7.5-19 mg	33.3	52.6
20-60 mg	27.2	22.4
>60 mg	0.0	4.5
Prednisona Dosis acumulada		
Ninguna	1.2	1.9
≤250 mg	16.9	4.5
251-500 mg	2.4	2.5
501-750 mg	4.8	1.3
>750 mg	74.7	89.8
Metilprednisona		
Ninguna	99.0	94.4
< 1500 mg	1.0	3.9
1500-3000 mg	0.0	0.6
inmunesupresores	2.1	4.1
Ciclofosfamida		
Azatioprina	18.8	24.2
Micofenolato	1.0	3.5
Metrotrexate	0.0	2.3
Otros tratamientos	20.6	24.4
AINES	50.5	34.5
Hidroxicloroquina*		
*		
Anticoagulantes	9.3	6.7
Plasmaféresis	1.0	0.0

* p < 0.05

** p = 0.003

Fuente: base de datos del trabajo de investigación.

El 33% de las infecciones analizadas se localizó en la piel y mucosas, el 26% en TGU, el 20% en pulmón, el 5% en VRS, el 4% en TGI, el 3% en articulaciones y 3% en sistema nervioso central (SNC).

La estancia hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron infecciones; de los pacientes ingresados por complicaciones no infecciosas sólo el 35.1% tuvo estancia prolongada (≥ 12 días), en cambio de aquellos con infecciones más del 60% la tuvo. El 92% de los episodios infecciosos requirió manejo intrahospitalario. Con respecto a los fallecimientos no hubo significancia estadística en los datos ya que en la mayoría en los dos grupos no hubo fallecimientos.

Cuadro 4. Agentes identificados en los pacientes con infección.

Etiología microbiológica	Cantidad (%)
No Identificado	76 (52.4)
Total de Agentes Identificados	69 (47.6)
<i>Candida</i> spp.	15 (10.3)
<i>Escherichia coli</i>	8 (5.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (4.1)
<i>Toxoplasma gondii</i>	5 (3.4)
Virus del papiloma humano (VPH)	5 (3.4)
Virus del herpes simple (VHS)	4 (2.7)
Virus Varicela Zoster (VVZ)	3 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3 (2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2)
Citomegalovirus (CMV)	2 (1.4)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (1.4)
<i>Sarcoptes scabiei</i>	2 (1.4)
Cryptosporidium	1 (0.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0.7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.7)
<i>Nocardia brasiliensis</i>	1 (0.7)
Pentastomiasis ninfal	1 (0.7)
<i>Staphylococcus xylosus</i>	1 (0.7)
Virus del Epstein-Barr (VEB)	1 (0.7)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0.7)
Total de Infecciones	145 (100)

Fuente: base de datos del trabajo de investigación.

Con el fin de hallar variables clínicas que se asociaran con mayor frecuencia a las infecciones en el LES se determinó que la fiebre estuvo presente en el 47.2% de los infectados y en sólo

22.7% de los no infectados; la leucocitosis en 23.9% de las infecciones y 14.4% de aquellos sin infección, la hipocomplementemia y la positividad del Anti-ADN prácticamente no variaron entre los 2 grupos, los marcadores inflamatorios VES y/o PCR fueron positivos en 74.2% de las infecciones, la proteinuria en 64.9% y la leucopenia en 50%.

DISCUSIÓN

La predominancia del LES en el sexo femenino sobre el masculino en una relación 9:1 quedó confirmada en el presente estudio, lo que guarda correspondencia con los datos epidemiológicos a nivel mundial^(1,2,30). La razón por la cual las mujeres se ven más afectadas no se ha dilucidado, se han involucrado factores endógenos como los estrógenos y la prolactina, y factores exógenos como los productos cosméticos y elementos ambientales pero sin evidencia sustancial^(1,30).

La incidencia de las infecciones en el presente estudio fue de 60%, esto es mayor que en el resto de las naciones que tienen estadísticas al respecto, Canadá reporta 25%, México 32%⁽⁶⁾, Ecuador 47%⁽⁹⁾ y España 36%⁽¹⁸⁾, pero sí es muy similar a naciones como Arabia Saudita y Tunicia donde las infecciones aparecen en el 58.8% y el 57.5% respectivamente. Esto es importante porque situaría a Costa Rica como uno de los países con mayor incidencia de complicaciones infecciosas en LES en el mundo, lo cual debe alertar al sistema de salud local al respecto y a su vez incentivar el desarrollo de mayor investigación en este sentido. Cabe señalar aquí que los datos del presente estudio corresponden a una región del país, por lo que estrictamente hablando no se pueden generalizar a toda la nación, aún así creemos que la representan con bastante precisión. Esto se puede deber a variaciones locales en la severidad de la enfermedad, a tratamiento inmunosupresor más agresivo o a un efecto de selección ya que el hospital es centro de referencia y puede concentrar los casos más graves.

En el 40.1% de los pacientes el LES se manifestó inicialmente entre los 20 y 29 años, y el 23.1% entre 30 y 39 años, lo cual correlaciona con los datos epidemiológicos a nivel mundial⁽¹⁾. El promedio de edad de diagnóstico fue de 30 años en ambos géneros.

La población inmigrante proveniente desde Nicaragua representa una minoría de los pacientes atendidos con LES, siendo responsable de sólo el 4.6% de los pacientes, lo que contrasta con otras áreas de la atención médica local donde su incidencia es percibida informalmente como mayor, como en la obstetricia y la nefrología. Con respecto a la etnia predominó la blanca con un 58.5%, seguido de la mestiza con 34.5% y por último la negra con el 7%; el conocimiento vigente en esta materia ubica a la etnia negra como el grupo con mayor incidencia de LES^(1,2,31), pero en nuestro estudio no fue así; esto se puede explicar debido al subregistro de esta información en particular y al mestizaje de la población costarricense; además se observó que las infecciones son menos frecuentes en este grupo.

En lo concerniente a profilaxis, de los 4 casos reportados 2 tenían indicada profilaxis antiparasitaria con albendazol y los otros 2 por infecciones a repetición (sinusitis crónica y furunculosis); en ningún caso se reportó profilaxis contra endocarditis bacteriana, pneumocistosis o tuberculosis. Si bien es cierto la incidencia de estas infecciones es baja en esta población y aún no hay consenso internacional acerca de quiénes deben recibir tratamiento preventivo, la gravedad de las mismas justifica considerar profilaxis de estrongiloidiasis diseminada con albendazol^(1,3,30), de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con sulfas^(1,3,28,33-35) y de tuberculosis con isoniazida^(1,3,36) sobretodo en los casos con mayor inmunosupresión farmacológica; y en los casos asociados a SAF se debe contemplar la profilaxis de endocarditis bacteriana en los procedimientos de riesgo: manipulación odontológica, broncoscopia rígida y/o toma biopsia, amigdalectomía, y manipulación de piel contaminada⁽³⁷⁾. Además la profilaxis se indica especialmente en regiones endémicas para dichas infecciones, y Costa Rica por su nivel socio-económico, situación migratoria y ubicación geográfica lo es.

Como se expuso previamente está indicada la inmunoprofilaxis con la vacuna contra la influenza y el neumococo en todos los pacientes^(1,10,23,25-27), a pesar de ello no se encontraron reportes al respecto en ningún expediente, aunque es de reconocer que la aplicación de las mismas ocurre muchas veces en un establecimiento extrahospitalario por lo que no se registran.

El 13.6% de los pacientes tenían SAF, el 31.8% nefropatía por LES, un 2.5% fueron trasplantados renales, un 8.7% con lupus neuropsiquiátrico y 17.7% con alguna complicación hematológica. La incidencia mundial de SAF secundario a LES es aproximadamente de 10-40%^(1,2,38); la incidencia de nefropatía es idéntica a la reportada en otras series de 30%⁽³⁹⁾, por otro lado la presentación de lupus neuropsiquiátrico es menos frecuente en nuestro estudio ya que los estudios realizados reportan hasta 25%^(1,40) y en nuestro caso sólo fue de 8.7%. Por último las complicaciones hematológicas también fueron menos frecuentes en nuestro estudio, presentándose en 17.7% comparado al 78% que se reporta en otras series⁽¹⁾. Estos datos particulares pueden obedecer a una variación local en la presentación del LES, o más probablemente a un sesgo de información en los expedientes. Más del 50% de los pacientes con las complicaciones descritas se infectó en algún momento de su evolución, siendo más evidente en los trasplantados donde el 83% se infectó; esto se debe a un mayor tratamiento inmunosupresor para la prevención del rechazo del injerto y probablemente a una enfermedad por LES más severa, pero debemos considerar que sólo se trata de 5 personas trasplantadas.

Un aspecto importante es la correspondencia entre la dosis de esteroides y el desarrollo de una infección; la dosis de prednisona diaria es más alta entre las personas que han tenido infección, por ejemplo en las personas que no han tenido infección el 60.5% consume dosis mayores a 7.5mg por día, comparado con un 79% para los que tuvieron alguna una infección. En general los pacientes con dosis mayores de 7.5mg diarios tuvieron más riesgo de infección, con una $p < 0.007$ y un OR de 2.25. Los pacientes que tuvieron dosis mayores de prednisona en la primera infección tuvieron mayor probabilidad de presentar una segunda, a pesar de que en ese momento las dosis hubiesen sido disminuidas.

Aunque estos datos sugieren que el recibir dosis diarias de prednisona mayores predispone para una segunda infección, esto no se refleja al relacionarla con la dosis acumulada; por lo que confiere mayor riesgo una dosis diaria elevada que una dosis acumulada mayor. Esto contrasta con la evidencia vigente que señala que dosis acumulada mayor a 700 mg de prednisona es factor de riesgo para desarrollar infecciones^(1,3,13,21,22).

Con los otros medicamentos inmunosupresores no hubo asociación significativa con el desarrollo de infecciones en el presente estudio, aunque su uso fue siempre mayor en el grupo de pacientes con infección. Cabe destacar que la proporción de pacientes sin infección que recibió hidroxyclo-roquina es de un 50%, comparado con un 34% en quienes tuvieron al menos una infección, lo cual sugiere un efecto protector de la misma; esto se puede explicar por los efectos inmunomoduladores del medicamento^(1,41) o por el hecho de que sea menos usado en los pacientes más graves. De hecho este medicamento se utiliza al igual que los AINES y la aspirina en formas de LES sin afectación orgánica significativa aunque se sabe que tiene acciones inmunomoduladoras importantes ya que bloquea la presentación de antígeno por un aumento en el pH intracelular, inhibe la actividad de las células NK y previene la formación de complejos inmunes o promueve su disolución⁽⁴¹⁾; además tiene efectos anti-inflamatorios ya que antagoniza a las prostaglandinas, estabiliza las membranas lisosomales e inhibe la proliferación linfocitaria y la quimiotaxis leucocitaria; por último tiene acción antiplaquetaria, antiproliferativa y antibiótica^(1,41,42). La hidroxyclo-roquina inhibe el crecimiento *in vivo* de organismos intracelulares como la *Coxiella burnetii* y el *Plasmodium* spp., y el crecimiento *in vitro* de muchos hongos, bacterias y virus^(42,43), lo cual puede explicar en parte nuestras observaciones.

Las bacterias fueron los microorganismos que más frecuentemente produjeron infección con 74% de los casos, los hongos 11%, los virus 8%, los parásitos 6% y las micobacterias sólo un 1%. Los bacilos gram negativos produjeron 66% de las infecciones bacterianas y los cocos gram positivos el 34%).

Los agentes infecciosos identificados con mayor frecuencia fueron *Candida* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Toxoplasma gondii* y el Virus del Papiloma Humano (VPH). Los 3 primeros guardan gran semejanza con los reportes de otros estudios, pero la toxoplasmosis y el VPH no parecen tan frecuentes en otras latitudes. La afectación por *Candida* spp. es la infección por hongos más frecuente en inmunosuprimidos, sobretudo en aquellos que reciben glucocorticoides e inmunosupresores^(1-3,13,14,44,45), varía desde formas mucocutáneas leves hasta la peligrosa candidiasis invasiva. El 94% (14 casos) de las infecciones por este hongo fueron mucocutáneas probablemente debidas en su mayoría por *Can-*

didia albicans, y el 6% (1 caso) fue una forma invasiva por *Candida tropicalis*. Otros factores de riesgo para candidiasis existentes en LES son el uso de accesos venosos centrales, estancia en unidades de cuidado intensivo, cirugías, diálisis y uso previo de antibióticos^{44,45}. Por otra parte la frecuencia de las infecciones por *Escherichia coli* es constante en la mayoría de los estudios, lo cual confirma el hecho de que la mayoría de las infecciones en LES son de origen endógeno; así mismo la frecuencia de la enfermedad por estafilococo lo cual refleja la frecuencia de las infecciones en piel, tejidos blandos, hueso y articulaciones en estos pacientes.

Con respecto a la toxoplasmosis es bien sabido que afecta de forma preferencial a pacientes inmunodeprimidos como pacientes con SIDA y trasplantados, por lo que parece probable su mayor frecuencia también a pacientes con LES, pero en este caso su diagnóstico es más difícil ya que las alteraciones que provoca en sistema nervioso central son indistinguibles de una vasculitis lúpica y por otra parte el LES produce falsos positivos en la serología por el parásito^(1,3,47). El VPH es muy importante en mujeres en edad reproductiva tanto por su asociación con patología benigna (condilomas genitales) como maligna (cáncer cervico-uterino), y en este grupo de edad también es más frecuente el LES por lo que resulta relevante establecer su asociación. Las infecciones por VPH son más frecuentes en LES⁽⁴⁸⁾ lo cual se ve reflejado en nuestro estudio, y también lo son los serotipos de más de mayor riesgo para el desarrollo de una neoplasia cervical⁽⁴⁹⁾. Cabe señalar que el establecimiento del VPH como agente etiológico en este estudio se hizo desde el punto de vista clínico, es decir con la presencia de condilomas genitales o con alteraciones en el frotis cervical y no con la determinación específica del virus debido a las limitaciones locales existentes.

Los herpes virus en general son más frecuentes en pacientes con LES merced a su inmunidad celular alterada, la mayoría de las veces es por reactivación de un foco latente^(3,50), son de interés clínico las infecciones por citomegalovirus (CMV), virus de varicela-zoster (VVZ), virus del herpes simple (VHS) y virus Epstein-Barr (VEB). En nuestro estudio se identificaron todas ellas, siendo más frecuente el VHS y el VVZ. El herpes zoster es más frecuente en pacientes con nefritis lúpica y además predispone al desarrollo

de infecciones secundarias, fundamentalmente de piel⁽⁵⁰⁾.

Se identificó un caso fatal de pentastomiasis ninfal o porocefalosis, la cual es una rara parasitosis relacionada a las serpientes, donde el hombre es un huésped accidental con afectación intestinal, hepática o sistémica.⁽⁵¹⁻⁵²⁾ Muchos de los casos a nivel mundial son reportados en las autopsias, y no se conocen casos reportados en LES.

Llama la atención la ausencia de infección por *Pneumocystis jirovecii* y *Salmonella* spp, siendo estos patógenos de reconocida importancia en pacientes inmunodeprimidos debido a defectos en inmunidad celular^(1-3,28,33-35,53). Hay series donde se reporta que hasta un 40% de las bacteremias en pacientes con LES se deben a salmonella no-tifoidea⁽⁵³⁾, probablemente estas enfermedades están subdiagnosticadas en nuestros pacientes.

El órgano más afectado fue la piel y las mucosas con 33% de todas las infecciones, luego el TGU con 26%, el pulmón con 20%, VRS 5% y el TGI 4%. Estos datos son semejantes a los observados en las diferentes partes del mundo (Ver Cuadro 3) en cuanto a la piel, el TGU y el pulmón como los asientos predominantes de infección, pero difieren en la aparición de la VRS y TGI ya que éstos no se mencionan en la literatura como frecuentes^(1,6,16-20). Con respecto a la afectación de VRS la sinusitis bacteriana fue la forma predominante de infección, por su parte la diarrea aguda y la peritonitis fue la presentación más frecuente en los pacientes con afectación en TGI, en la mayoría de los casos sin identificación etiológica dicho sea de paso. Porcentajes menores se obtuvieron en infecciones articulares y de SNC, con 3% cada una. Interesante resulta el hecho de que la bacteremia sólo representa el 1% de todas las infecciones, lo cual contrasta con los datos a nivel mundial donde es una de las principales causas, esto puede deberse a un comportamiento local diferente o más bien ser el reflejo de un sistema de detección microbiológica de menor capacidad. Aún así estos datos sugieren un comportamiento divergente en cuanto a la presentación de las infecciones en Costa Rica comparado a otras partes del mundo.

El realizar el diagnóstico de infección en un paciente con LES es muchas veces una tarea difícil, sobretudo en presencia de actividad lúpi-

ca; es por esto que determinar factores clínicos asociados a las infecciones puede ayudar a realizar el diagnóstico en los casos menos aparentes. La fiebre y los marcadores inflamatorios (VES/PCR) parecen ser todavía variables más asociadas a infección que a otras instancias clínicas, por lo que son útiles en este sentido; sucede lo contrario con la leucocitosis que no mostró asociación estadística con la presencia de infecciones. Por otro lado la hipocomplementemia, la leucopenia, la proteinuria y la positividad del Anti-ADN, marcadores habituales de actividad lúpica, no mostraron asociación significativa con el desarrollo de infecciones.

CONCLUSIONES

Este estudio revela la importancia de las infecciones en los pacientes con LES ya que el 60% de la población estudiada presentó al menos una infección, lo cual ubica a Costa Rica como uno de los países con mayor incidencia a nivel mundial. La dosis diaria de prednisona mayor a 7.5mg tuvo una fuerte asociación con el desarrollo de infección, no así la dosis acumulada; además las infecciones fueron menos frecuentes en quienes usaban hidroxicloquina. Las infecciones en piel y mucosas, TGU y pulmones fueron las más frecuentes, debidas fundamentalmente a bacilos gram negativos, cocos gram positivos y a hongos como *Candida* spp, pero también se afectó de manera importante la VRS y el TGI. Las infecciones por *Toxoplasma gondii* y por el VPH también fueron frecuentes en nuestro estudio. En cuanto a variables clínicas sólo la fiebre y la positividad de los marcadores inflamatorios (VES/PCR) se asociaron a las infecciones, no así la leucocitosis, la proteinuria, la hipocomplementemia o la leucopenia. La alta incidencia de infecciones también se relaciona con mayores estancias hospitalarias, lo cual sumado a su repercusión clínica obliga a realizar estudios prospectivos que permitan mejorar la atención de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wallace Daniel J. and Hahn Bebra Hannahs. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7 th ed. Los Angeles, CA: Lippincot Williams & Wilkins; 2007.
- Kasper D Fauci A Longo D *et al*. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. Mexico, DF: McGraw Hill; 2005.
- Young R. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 3rd ed. New York: Plenum Publishing Corporation; 1994.
- Vasoo S. *Perspectives on the changing face of lupus mortality*. Editorial. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 415-417.
- Bongu A Chang E and Ramsey-Goldman R. *Can morbidity and mortality of SLE be improved?* *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002; 16: 313-332.
- Gladman DD Hussain F Ibañez D and Urowitz MB. *The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus*. *Lupus* 2002; 11: 234-239.
- Alarcón G. *Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis*. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 849-875.
- Cervera R, Khamashta A, Font J *et al*. *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients*. *Medicine* 2003; 82: 299-308.
- Vera C Moreno M Ríos C *et al*. *Systemic lupus erythematosus in Ecuador, morbidity and mortality of a lupus cohort*. *J Clin Rheum* 2006; 12: S63.
- Woon-Leung NG. *Infections in patients with systemic lupus erythematosus*. *J Rheum* 2006;9:89-97.
- Fessler B. *Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis*. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2002;16: 281-291.
- Aimee E Pugh-Bernard and Cambier J. *B cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus*. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 451-455.
- Gea-Banacloche JC Steven M Jorgensen J *et al*. *Sepsis associated with immunosuppressive medications: An evidence-based review*. *Crit Care Med* 2004; 32: 572-590.
- Kang Insoo and Hwan Park Sung. *Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies*. *Curr Opin Rheum* 2003; 15: 528-534.
- Petri M. *Infection in systemic lupus erythematosus*. *Rheum Dis Clin N Am* 1998;24:423-456.

16. Al-Rayes H Al-Swailem R Arfin M *et al.* *Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis.* *Lupus* 2007; 16: 755-763.
17. Khalifa M Kaabia N Bahri F *et al.* *Infection in systemic lupus erythematosus.* *Médecine et maladies infectieuses* 2007; 10: 1-4.
18. Bosch X Guilbert A Pallarés L *et al.* *Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients.* *Lupus* 2006; 15: 584-589.
19. Zonana-Nacach A Camargo-Coronel A Yañez P *et al.* *Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study.* *Lupus* 2001;10:505-510.
20. Massardo L Martínez ME Baro M *et al.* *Infections in systemic lupus erythematosus.* *Rev Med Chil* 1991; 119: 1115-1122.
21. Stuck AE Minder CE and Frey FJ. *Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids.* *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-963.
22. Bijlsma Johannes WJ *et al.* *Developments in glucocorticoid therapy.* *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 1-17.
23. Parker BJ and Bruce IN. *High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus.* *Lupus* 2007;16:387-393.
24. Iliopoulos A.G. and Tsokos G.C. *Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus.* *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-336.
25. Noël V Lortholary O Casassus P *et al.* *Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus.* *Ann Rheum Dis* 2001;60:1141-1144.
26. Holvast B, Huckriede A, Kallenberg C and Bijl M. *Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: Safe and protective?* *Autoimm Rev* 2007;6:300-305.
27. Naveau C and Houssiau FA. *Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus.* *Lupus* 2005;14:903-906.
28. Singer NG and Mc Cune JW. *Prevention of infectious complications in rheumatic disease patients: immunization, *Pneumocystis carinii* prophylaxis, and screening for latent infections.* *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:173-178.
29. Petri M. *Review of Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.* *Rheum Dis CLin N Am* 2005;31:245-254.
30. McAlindon T. *Update on the epidemiology of systemic lupus erythematosus: new spins on old ideas.* *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:104-112.
31. McCarty DJ Manzi S Medsger TA *et al.* *Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences.* *Arthritis Rheum* 1995;38:1260-1270.
32. Mora C Segami M and Hidalgo JA. *Strongyloides stercoralis hyperinfection in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome.* *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:135-143.
33. Liam C and Wang F. *Pneumocystis carinii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus.* *Lupus* 1992;1:379-385.
34. Lim K, Powell RJ and Johnston IDA. *Pneumocystis carinii pneumonia following immunosuppressive therapy in systemic lupus erythematosus.* *Brit J Rheum* 1992;31:642-644.
35. Tasaka S Hasegawa N Yamada W *et al.* *Clinical features of pneumocystis pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus.* *J Jap Resp Soc* 2006;44:613-619.
36. Mo YM, Lo Y, Tak MC *et al.* *Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy.* *J Rheum* 2005;32:609-615.
37. Wilson W, Kathryn A, Gewitz M *et al.* *Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association.* *Circulation* 2007;115:1-19.
38. Levine J Branch W and Rauch J. *The antiphospholipid syndrome.* *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
39. Davidson A and Aranow C. *Pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus nephritis.* *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:468-475.
40. Hanly J. *Neuropsychiatric lupus.* *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:273-298.
41. Flores Jesús. *Farmacología humana.* 4ª ed. Barcelona, España: Masson; 2004.
42. Rolain JM Colson P and Raoult D. *Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century.* *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:297-308.
43. Raoult D Drancourt M and Vestris G. *Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on Coxiella burnetii in P388D1 cells.* *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1512-1514.

44. Mandell G Bennett Dolin R *et al.* *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia, United States of America: Elsevier; 2005.
45. Pappas P. *Invasive candidiasis*. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:485-506.
46. Tanaka H Suzuki K Nakahata T *et al.* *Disseminated candidiasis following prednisolone therapy in systemic lupus erythematosus*. *Pediatr Int* 2002;44: 702-704.
47. Wilcox MH Powell RJ Pugh SF and Balfour AH. *Toxoplasmosis and systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis* 1990;49:254-257.
48. Tam L Chan YK Chan PKS *et al.* *Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. Association with Human Papillomavirus infection*. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-3625.
49. Nath R Mant C Luxton J *et al.* *High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients*. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2007;57:619-625.
50. Lee P Lee T-L Ho M *et al.* *Herpes zoster in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Incidence, clinical characteristics and risk factors*. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:728-732.
51. Ette HY Fanton L Bryn A *et al.* *Human pentastomiasis discovered postmortem*. *Forensic Sci Int* 2003;137:52-54.
52. Ma KC Qui MH and Rong YL. *Pathological differentiation of suspected cases of pentastomiasis in China*. *Trop Med Int Health* 2002;7:166-177.
53. Lim E Kih W-H Loh S-F *et al.* *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

