

Evaluación de las infecciones en una serie de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide. Generalidades.

Dra. Msc: Evelia J. Molinet Fuertes*. Dr. CSM. Gil A. Reyes Llerena**. Dra. Marlene Guibert Toledano***.

* *Especialista de 1er Grado de Reumatología. Master en Enfermedades Infecciosas.*

** *Especialista de 1er Grado de Medicina Interna. Especialista de 2do Grado de Reumatología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador Titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Cuba. CIMEQ.*

*** *Especialista de 2do Grado de Reumatología. Profesora e Investigadora Auxiliar. Servicio Nacional de Reumatología. Facultad 10 de Octubre.*

RESUMEN

Realizamos estudio retrospectivo, descriptivo de 45 pacientes portadoras de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y 41 con A. Reumatoide evaluando los eventos infecciosos sufridos que se recogen en las Historias Clínicas con el objetivo de conocer la frecuencia de dichos eventos infecciosos en ambas entidades, y las características globales de los pacientes aquejados. Como resultados obtuvimos que presentaron cuadros infecciosos el 95.55% de los pacientes con lupus. Los procesos sépticos más frecuentes se localizaron en el Tractus Urinario 23.25%, Piel 18,60% y Pulmones 18,60%. Los gérmenes más frecuentes hallados fueron la Escherichia Coli, especies de Estafilococos y Enterobacterias. Los signos más evidentes de sepsis fueron la Velocidad de Sedimentación Globular y la fiebre en tanto que las manifestaciones de actividad del lupus más frecuentes fueron la artritis y los síntomas generales. Comparativamente en la Artritis Reumatoide se infectaron solamente el 43.90% de los pacientes y las localizaciones más frecuentes fueron Tractus Urinario 55.55%, y pulmón 33.33%, siendo el germen aislado con mayor frecuencia la Escherichia Coli. Concluimos que los pacientes con LES desarrollan infecciones con mayor frecuencia que los pacientes AR, las infecciones por microorganismos comunes predominan y se establecen a nivel de tracto urinario estando en relación con la enfermedad per-se, en tanto las infecciones oportunista se relacionan con las drogas e inmunosupresión por el tratamiento impuesto.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) constituye una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida capaz de afectar por consiguiente a muchos órganos y sistemas; se caracteriza por la presencia de múltiples autoanticuerpos que participan en el daño tisular y ello está mediado inmunológicamente. De igual modo otra de las

más frecuentes enfermedades autoinmunes la artritis reumatoide (AR), también de causa autoinmune y cuya etiología resulta desconocida es capaz de afectar fundamentalmente a las articulaciones, pero cuenta con efectos deletéreos sistémicos dañando también a otros órganos y sistemas. Factores inmunológicos están involucrados sustancialmente en su patogenia y formas de aparición.

Los factores genéticos, hereditarios constitucionales, ambientales, hormonales así como las infecciones están profundamente involucrados y han sido señalados por la mayor parte de los investigadores. Ello está basado en que han sido muy bien documentados y se conoce que pueden desempeñar un papel no sólo predisponente sino también desencadenante de la enfermedad e intervienen en las descompensaciones y/o recaídas. ⁽¹⁾

El LES es una enfermedad sistémica con manifestaciones constitucionales como fatiga, fiebre, pérdida de peso, y otras menos específicas que son similares a las que se presentan durante procesos infecciosos. Numerosos agentes infecciosos han sido implicados en su etiología, y se ha destacado el papel jugado por microorganismos como el parvovirus humano B19, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y otros Retrovirus. Se ha señalado que existe similitud entre algunas de las alteraciones inmunológicas del lupus, y la infección VIH, aunque algunos autores cuestionan esta relación. ⁽²⁻⁵⁾

Por otro lado en los casos de pacientes con sinovitis crónica en la AR se puede encontrar la presencia de leucocitos polimorfonucleares en líquido sinovial en ausencia de sepsis, puede asociarse con leucocitosis y neutrofilia en sangre, igualmente la velocidad de sedimentación globular y la Proteína C reactiva pueden estar muy elevadas tanto en estas afecciones como pudiera ocurrir en los procesos infecciosos

En estas enfermedades autoinmunes particularmente lupus, se precisa en ocasiones una evaluación muy acuciosa para lograr establecer la diferenciación entre un proceso infeccioso o asumir que estamos ante un brote de actividad, lo cual en realidad resulta muchas veces difícil por lo que es necesario de toda la experiencia en el tema y pericia médica.

Para la mayor parte de los investigadores en la patogenia de estas enfermedades y en los procesos sépticos están involucrados mecanismos que contemplan la activación del sistema inmune por

diversos mecanismos que incluyen el mimetismo molecular de fracciones bacteriana o víricas con anticuerpos propios o por activación de la cascada del complemento, que induce a la inflamación vascular y perivascular en el LES o por depósitos de macromoléculas e inmunocomplejos circulantes en la membrana sinovial en el caso de los pacientes con AR. ⁽⁶⁾

En años recientes existe un incremento en la implicación de los virus en la patogenia de las enfermedades articulares autoinmunes e inflamatorias lo cual se basa en que pequeños virus como el de la rubéola han sido identificados como productores de inflamación articular en humanos, presentándose células T autoreactivas con memoria fenotípica CD29+, CD5 entre otras, preferiblemente de localización intraarticular, las cuales no son específicas sino que se presentan frente a antígenos de diversos orígenes microbiológicos. ⁽⁷⁾

También existe evidencia circunstancial en animales de experimentación del desarrollo de infección retroviral induciendo Síndrome de Lupus Like, esto ha estimulado los esfuerzos por encontrar un retrovirus en los pacientes con LES y se ha reportado la presencia de un interferón atípico que demuestra la actividad de la transcriptasa reversa en sobrenadante de cultivos de linfocitos de pacientes con LES ^(8,9,10)

Las infecciones se ha señalado que son causa y/o consecuencia de la aparición y descompensación de algunas Enfermedades del Tejido Conectivo y en principio a ello contribuye tanto el desorden inmunológico como la acción inmunosupresora de los esteroides y citostáticos o inmunoreguladores que llevan en su mecanismo de acción la disminución de la producción de anticuerpos lo cual no ocurre de manera selectiva. ⁽¹¹⁾

La infección por el virus del HIV y el LES son dos enfermedades multisistémicas con muy similar fenómeno clínico y de laboratorio y sin estudios específicos son muy difíciles de diferenciar. ⁽¹²⁾

La aparición abrupta de fiebre cuadro constitucional, la palidez y el decaimiento en el curso de las enfermedades autoinmunes sugieren que

dicho activador sea algún representante infeccioso o que de este surja dicho activador ambiental, el que puede ser una toxina microbiana, o antimicrobiana, o un superantígeno, los que sugieren mecanismos potenciales por el cual un microorganismo puede disparar la autoinmunidad la cual persiste aun cuando no exista infección en curso.^(13,14)

El rol de los virus en el LES es ampliamente postulado, en este grupo se hallan el virus de Epstein Barr y los Citomegalovirus y se considera que pudieran actuar a través del sistema HLA produciendo células T y B reactivas y además pudieran ser presentadores de antígenos péptidos como autoantígenos específicos de células T; cualquiera de estos mecanismos u otros pudieran llevar a la producción de autoantígenos.^(15,16)

La fiebre es común en pacientes con LES ya que puede ser parte activa de la enfermedad, o signo de actividad, o formar parte de un proceso infeccioso o ambas cosas.

La AR es también como enfermedad de tipo autoinmune, el cuadro más distintivo de inflamación articular crónica con bilateralidad y simetría que produce sinovitis erosiva de articulaciones periféricas.⁽¹⁷⁾ Estudios realizados en Cuba han establecido aplicando Instrumentos Internacionalmente aceptados como el COPCORD que la frecuencia de AR alcanza el 1.24% de nuestra población con un comportamiento clínico similar a otros estudios revisados.⁽¹⁸⁾

Nosotros no hallamos en los estudios precedentes datos acerca de los niveles de infecciones presentes entre pacientes con AR, y consideramos de interés develar estos conocimientos.

La causa primaria de la AR es desconocida y se considera que puede presentarse en un individuo predispuesto por múltiples factores y con la presencia de un agente artrítogénico en cuyo papel se han postulado virus como el linfotrópico de células T humanas tipo-1 y otros retrovirus, el Epstein Barr virus, otros herpes virus, el virus de la rubéola y los parvo virus. Como bacterias candidatas para ser el agente artrítogénico están

las mycobacterias, mycoplasmas y varias enterobacterias.⁽¹⁹⁾

Para estas enfermedades en particular par el LES, se ha postulado que predispone a la sepsis con independencia del tratamiento a que estén sometidos los pacientes. El tratamiento con drogas citostáticas y con esteroides ha sido identificado como un factor de riesgo para infecciones sobre todo cuando se usan en dosis sobre los 40 mg. de prednisona al día⁽²⁰⁾

Los esteroides en dosis altas predisponen a la acción de los microorganismos oportunistas como el pneumocistis carinii, mycobacterias, herpes zoster entre otras

El LES de per se con sus mecanismos alterados, propicia la aparición de infecciones comunes como los stafilococs aureus, bacilos entéricos, gran negativos, sin existir diferencias con el uso de altas dosis de esteroides o no entre este tipo de pacientes. No obstante si se ha encontrado una mayor mortalidad por estos gérmenes comunes entre pacientes con lupus los cuales tienen un bajo nivel de complemento⁽²¹⁾

Las localizaciones más comunes de sepsis entre estos pacientes son a nivel respiratorio, neurológico, piel, generalizada la sepsis, entre otros sitios. Los gérmenes mas comunes en estos casos estafilococus, echericihia coli, klebsiella pneumoniae entre los no inmunocomprometidos por drogas, y se suman en esos casos los microorganismos oportunistas como pneumocistis carinii, nocardia, y hongos.⁽²¹⁾

Atendiendo a la elevada frecuencia con que se presentan los procesos infecciosos en pacientes con lupus y artritis reumatoide y su repercusión sobre la morbimortalidad en estos procesos, decidimos realizar un estudio prospectivo descriptivo con el objetivo de conocer acerca de la frecuencia y del comportamiento clínico de los procesos infecciosos entre pacientes con dichas enfermedades en la medida que establecemos una comparación con lo reportado en la literatura internacional.

MATERIAL Y METODO

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo de 13 años desde Enero del 1993 hasta Enero del 2007, de los pacientes ingresados en el Hospital Calixto García en cualquiera de sus servicios y egresados con el diagnóstico de LES y AR.

Las fuentes de recolección de datos son la Historia Clínica que se encuentran en el archivo del hospital y que cumplen los criterios de inclusión.

1- Historias Clínicas con diagnóstico de LES o AR.

2- Historias Clínicas en cuyos datos se encuentren al menos 4 de los criterios de LES y AR establecidos por el colegio Americano de Reumatología

Con diagnóstico de LES revisamos 62 historias de las cuales solo cumplieron criterios 45, de AR se revisaron 178 historias de las cuales solo cumplieron criterios 41. Con los expedientes clínicos revisados conformamos una base de datos en la cual se recogían variables relacionadas con la enfermedad de base, así como elementos vinculados a la presencia de infecciones tanto por gérmenes oportunistas, como por gérmenes comunes entre los pacientes con AR y LES. Se evaluó el tipo de infección y características, severidad y órgano o aparato involucrado.

Como se trata de un estudio retrospectivo descriptivo y analítico el cual nos informa acerca de la frecuencia con que se presentan determinadas variables clínicas y de laboratorio en afecciones reumáticas, y su vinculación con la frecuencia de infecciones, recogimos la información en una base de datos en el programa Excel de un ordenador Pentium 4; y el análisis se realizó utilizando las frecuencias relativas, porcentajes, y significación estadística situados en un valor de $P < 0.05$. Lográndose un adecuado análisis y discusión de resultados

RESULTADOS

El Universo de Estudio, 45 pacientes con LES y 41 pacientes con AR los cuales son nuestro grupo para comparar la incidencia de las sepsis teniendo en cuenta que ambas son enfermedades del Tejido Conectivo o Colágeno, que comparten similitud por ser de causa autoinmune y controlarse al igual con esteroides y « o inmunosupresores. Una historia cuidadosa y un examen físico minucioso pueden dar evidencia y localización del proceso infeccioso y nos permite considerar las drogas a prescribir en cada caso.

En los Grupos de Edades vemos que la frecuencia de enfermedad lúpica predominó en pacientes comprendidas en las edades de 31 a 50 años y en la AR en las edades de 41 a 70 años que es lo característico para esta patología; sin embargo en el LES podemos decir que tenemos un grupo de pacientes lúpicas envejecidas ya que por lo regular la enfermedad comienza en la segunda y tercera década de la vida. En la bibliografía revisada es más frecuente el LES en las edades de 15 a 40 año. ⁽²²⁾

En cuanto al Sexo del Universo, observamos que ambas patologías predominan en el sexo femenino, lo cual se describe así por la mayoría de los investigadores. Predominó de 5:1 la relación femenino/masculino en el LES, patología en la que se plantea que el predominio es femenino definiendo un dimorfismo sexual dado que las hormonas como los estrógenos y la prolactina que juegan un papel importante tanto en el desencadenamiento de la enfermedad, que como predictores de crisis cuando sus niveles se elevan más allá de las cifras normales. ^(22,23)

El Color de la Piel en nuestras pacientes en el LES fue el color blanco y mestizo y en la AR predominó el color de piel blanco, como en Cuba nuestro mestizaje es amplio y no existen razas puras, no le conferimos valor a estos datos. En los Estados Unidos se recoge que la enfermedad se presenta en 1 de cada 2000 personas, la prevalencia varía entre grupos raciales y etnias, los negros afroamericanos y los hispanos tienen una

mayor frecuencia con respecto a los blancos.⁽⁵⁾

Las dosis de esteroides indicadas a nuestras pacientes con LES, alcanzaron en casos particulares de severos brotes de actividad, una dosis máxima de 100 mg de Prednisona, utilizada en algún momento de la enfermedad en un total de 11 pacientes (24.44%), 8 pacientes (17.77%) han tenido dosis máximas entre 20 ó 40 mg y posteriormente a las crisis la dosis de mantenimiento suelen ser de 10 ó 15 mg de Prednisona. En los pacientes aquejados por artritis la dosis de mantenimiento ha sido de 7.5mg en 12 pacientes y de 5mg en 9, siendo en muy pocas ocasiones usada una dosis superior de ataque siguiendo a algunos protocolos internacionales, aunque por muy breve tiempo, por lo cual no lo recogimos en este estudio al no encontrar adecuadamente el dato en las historias revisadas.

En el estudio de Bosch y col. en Barcelona se halló que una dosis superior a 10mg de Prednisona favorece mucho la aparición de infecciones y sobre todo mayor cuando se utilizan dosis mayores o iguales a 20mg diarios por más de un mes.⁽²⁴⁾ sin embargo también se ha planteado que el uso de los esteroides en días alternos disminuye la incidencia de infecciones.⁽²⁵⁾

Hacemos referencia al uso de Medicamentos orientados a lograr la remisión de la enfermedad también llamados inmunoreguladores o inmunosupresores. Se ha observado que la totalidad de los pacientes con LES han utilizado uno o más de los mismos predominando el uso de Cloroquina en 24 pacientes (55.55%), seguido de Azatioprina y Metotrexate en 21 pacientes cada una, para una igual proporción de 46.66%. En el caso de este último medicamento, se justifica su uso en esta patología dado que se encontró un predominio del cuadro de artritis en el universo de pacientes lúpicos al margen de que cuenta con otras indicaciones específicas. En las pacientes con AR predominó el uso del Metotrexate en 26 pacientes (63.41%) atendiendo a que este resulta el medicamento de elección en esta afección y es el que mayor disponibilidad ha tenido.^(26,27)

Entre las sepsis que requirieron ingreso y los casos de sepsis ambulatorias, 43 (95.55%) de 45 pacientes tuvieron alguna infección recogida en historia clínica en el largo período explorado, en algunas de las pacientes se presentaron dos infecciones, en comparación con la artritis que de un universo de 41 pacientes solo 18(43.90) enfermaron con alguna sepsis. A pesar de lo anterior consideramos que existe subregistro ya que no se reflejan en las historias clínicas sepsis banales como enfermedades respiratorias agudas,(ERA) o enfermedades diarreicas agudas(EDA), Tiñas u Onicomycosis todas las cuales se observan en pacientes con tratamiento esteroide permanente.

En el universo de pacientes lúpicos 9 para un 20% tuvo infección antes del diagnóstico de la enfermedad, quizás fue esta la primera manifestación de la misma o fue la causa del desorden del sistema inmune para predisponer o desencadenar la patología. En 3 pacientes hubo Neumonía, en uno de los casos acompañada de Endocarditis, 2 pacientes tuvieron sepsis dermatológica, en una de ellas por una vasculitis infectada secundariamente, una paciente tuvo amigdalitis severa por Klebsiella, otra padeció Pielonefritis crónica y una última tuvo una Meningoencefalitis viral.

Las Localizaciones más frecuentes de la Sepsis en el LES; son las Sepsis urinarias en 19 pacientes (44.18%), la Dermatitis 8 pacientes (18.60%), las Neumonías 5 pacientes (11.26%). En la AR hubo mayor porcentaje de Sepsis urinaria con 10 pacientes (55.55%) y Neumonías en 6 pacientes (33.33%) lo cual aunque el universo de sépticos es menor debemos tener en consideración que tienen mayor edad.

En estudio de Tailandia de 488 pacientes lúpicos encontraron que las infecciones Urinarias fueron del 15.7%, la de piel 15.7%, de Tractus Respiratorio bajo 24.6% del sistema musculoesquelético 11.5%..(28) En nuestro estudio predominaron las infecciones de Tractus Urinario y no reportamos infección del SOMA.

En estudio de Zadman-Goddard de 2003 en Israel encuentra que los pacientes con LES

pueden desarrollar infecciones al igual que el resto de la población como Neumonías, Infecciones de Tractus Urinario, celulitis e infecciones crónicas como la TB, el HIV y la hepatitis B y por gérmenes oportunistas.^(29,30)

En los Estudios Microbiológicos realizados se obtuvo crecimiento bacteriano de E. Coli en el 90% de los pacientes con Artritis Reumatoide y en el 48.48% de las pacientes con Lupus, en estas últimas también se encontraron Estafilococos de diferentes especies (33.33%) y otras Enterobacterias (24.24%). No se realizó ningún cultivo y el tratamiento antibiótico fue empírico en 10 pacientes, de los casos de Neumonía solo se realizó cultivo de esputos en 2 pacientes, además tuvimos muy bajo índice de crecimiento bacteriano.

En las pacientes con LES se presentó elevación de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) en 27 pacientes (62.79%) y hubo Fiebre en 21 pacientes (48.83%) leucocitosis en 19 pacientes (23.25%) por lo que sólo la VSG y la fiebre fueron estadísticamente significativas como signo de sepsis con la $P=0.065$ y 0.004 respectivamente. En el caso de pacientes con AR se elevó la VSG (88.88%) y el Leucograma (50%); lo cual nos lleva a considerar que la sepsis en el LES puede ser inaparente o asintomática si sólo valoramos el conteo de leucocitos.

Resulta de interés que entre pacientes con lupus e infección severa con peligro de muerte, se ha demostrado actividad de la enfermedad asociada. Probablemente factores como una respuesta inmune anormal, propia del LES, alteraciones del complemento, y afectación de la función de polimorfonucleares, y de la función esplénica favorecen dichas condiciones. La hipocomplementemia también es una característica del LES activo y compromete la función inmune y desarrollo de infecciones.

En una serie de pacientes con LES e infecciones, hubo una mortalidad el 33% de los casos y de estos el 19% e demostró que tenían activa su enfermedad.⁽³⁰⁾

Entre los Signos de Actividad del LES du-

rante las infecciones predominaron las manifestaciones de artritis (69.76%), los síntomas generales (37.20%), las vasculitis (16.27%), seguido de las Dermatitis y la nefritis (9.30%).

En el estudio de Barcelona se asoció la infección con signos de actividad como la nefritis, leucopenia, niveles elevados de CH50, niveles de C3 y C4 bajos.⁽³¹⁾

La política en relación con la terapéutica antibiótica más utilizada en la evaluación y manejo de nuestros pacientes con lupus estuvo basada en la administración de: Sulfaprim (sulfametoxazol y trimetopim) 30.23% Rocefin (ceftriaxona) 29.93%, Penicilinas 20.93%, Gentamicina 27.90%, Kanamicina 16.27%, Acido nalidíxico 23.25% y Cefazolina 18.60% y en las Sepsis de Artritis R se utilizó más el Sulfaprim 33.33% seguido de las Penicilinas y Azitromicina 22.22% como se corresponde con las sepsis de la comunidad. Lo anterior muestra que las infecciones en el Lupus suelen ser más severas y rebeldes al tratamiento.

La profilaxis antibiótica debe ser utilizada frente a Cualquier proceder invasivo dental o genitourinario, la vacuna de la influenza debe ser aplicada a todo paciente con LES, la vacuna para el Estreptococo Pneumoniae se debe aplicar siempre después de esplenectomía quirúrgica o evidencia de autoesplenía. Pueden ayudar fortalecer su inmunidad y seguridad.⁽³²⁾

La fiebre en estos pacientes por la enfermedad de base responde siempre aun ligero incremento de los corticoesteroides en caso contrario debe sospecharse sepsis oculta⁽³³⁾

Janwityanucit.⁽³⁴⁾ halló que 25% de 1.069 ingresos en 457 pacientes con lupus fueron por infecciones. Se ha llamado la atención acerca del número de infecciones tan elevado que se halló entre 23 pacientes con LES aún sin tratamiento esteroideo, en relación con pacientes portadores de artritis reumatoide, y síndrome nefrótico. La literatura internacional señala que entre 25-75% de infecciones ocurren en pacientes con lupus eritematoso sistémico, y cifras también elevadas

se describen en otras series.^(35,36) Entre pacientes con artritis la mayoría de los autores no reportan cifras tan elevadas de procesos infecciosos asociados en el curso de la enfermedad, atendiendo entre otros factores a la menor exposición a dosis elevadas de esteroides, y otros inmunosupresores, así como menor afectación de los mecanismos inmunitarios que exponen a los pacientes aquejados a las diversas infecciones.

En general la mayoría de los autores en ambas patologías como lupus y AR, reportan variables cifras en cuanto a frecuencia de las infecciones, y se ha considerado entre otros elementos que existen diferencias en los diseños de los estudios, y que la variabilidad entre los resultados depende de los métodos de estudio y recolección de la información estableciendo algunos autores diferencias entre las infecciones graves y no graves. Todos de igual forma concuerdan que en pacientes con lupus por diferentes razones algunas de las cuales en ese trabajo repasamos, esta comúnmente elevado el nivel y la frecuencia de infecciones entre pacientes con estas enfermedades autoinmunes. Estamos en fase de preparación de estudios diseñados con una mayor poder estadístico para lograr establecer de una manera más firme las diferencias constatada en esta investigación descriptiva.

CONCLUSIONES

En el universo de 45 pacientes con LES estudiados desarrollaron infecciones, en tanto de 41 pacientes con AR solo 18 tuvieron sepsis lo que arroja resultados en el análisis de proporciones comparativo con significación estadística para los pacientes lúpicos lo cual implica que resultan más sensibles al desarrollo de procesos infecciosos.

Los órganos diana más afectados fueron: el tractus urinario, la piel y pulmones de acuerdo con los resultados de nuestra casuística de pacientes con LES

Alrededor del 25% de las pacientes en función de los niveles de actividad, tuvieron necesidad de utilizar en algún momento de su evolución

dosis de esteroides de 100 mg o más, lo cual se relaciona con una alta predisposición a los procesos sépticos y a posibles complicaciones fatales debido a la capacidad de estas drogas de propiciar el desarrollo de infecciones por microorganismos oportunistas.

Los procesos infecciosos se relacionaron con dosis de esteroides superiores a los 10mg, y al uso de drogas inmunosupresoras como la Cloroquina, Azatioprina, Metotrexate y Ciclofosfamida.

Como signos cardinales de la infección se encontraron con mayor frecuencia la fiebre y la VSG acelerada, la leucocitosis no fue significativa como predictora de sepsis en casos de pacientes con LES, a diferencia de aquellos casos con AR.

Los gérmenes que son causa de procesos infecciosos en estos pacientes fueron la: Escherichia Coli, Especies de Estafilococo y Enterobacterias.

La dosis más usada de esteroides en la AR es de 7.5mg diaria. El tratamiento de metotrexate como inductor de remisión fue el más usado en las pacientes con reumatoide.

En la AR se presentó un predominio de infecciones del tractus urinario y del aparato respiratorio. El germen más frecuentemente aislado en cultivos fue la E.Coli con un 90% de los casos estudiados

Se precisa de estudios ulteriores con un mejor diseño y poder, con un mas amplio número de pacientes para establecer conclusiones con mayor exactitud.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Shonfield Y, Isenbgerg DA. The mosaic of autoimmunity. Immunol Today 1989; 10: 123-262-
- 2-Chassagne P, Mejjad O, Gourmelen O, Mooren N. et al. Exacerbation of systemic lupus erythematosus during human parvovirus B19 infection. Brit J rheumatol, 1993; 32: 158-9
- 3-Itoh K, Nishioka Y, Hirohata I, Inoue I, Ito K. et al. HIV induced lupus erythematosus. Lupus

- 1994; 3: 205-6
- 4-Font J, Vidal J, Cervera R, López Soto A. Et al. Lack of relationship between human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4:47-9
- 5-Southeimer RD, Guillian Jn, Systemic Lupus Erythematosus and the skin. In: Systemic Lupus Erythematosus 2nd ed. Edited by Lahita RG. Churchill, Livingstone, New York. 1992; 657-81.
- 6-Calabrese LH. Rheumatic aspects acquired. Immunodeficiency syndrome. Klippel and Dieppe. *Rheumatology*. Edit Mosby. 1999; 4: 7.1-6.
- 7-Burmester GR, Altstidl V, Kalden JR, Emrich F. Stimulator response towards mycobacterial antigen including the 65 KD heat shock protein in patients with inflammatory joint diseases, *J Rheumatol*. 1991; 18: 171-6.
- 8-Krapf FE, Herrmann M, Leitman W, Kalden JR. Are retrovirus involved in the pathogenesis of SLE? Evidence demonstrated by molecular analysis of nucleic acids from SLE patients plasma. *Rheumatol Int*. 2004; 9: 115-21.
- 9-Herrmann M, Leitmann W, Krapf FE, Kalden JR. Molecular characteristics and in vitro effects of nucleic acids from plasma of patients with SLE. *J Cell Biochem Suppl*. Molecular and cellular mechanisms of human hypersensitivity and autoimmunity. 2001: 147-57.
- 10-Talal N, Garry RF, Schur PH, Alexander SS, et al. Antigenic idiotype and antibodies to retroviral proteins in SLE. *J Clin Invest*. 2003; 85: 1866-71.
- 11-Kalden JR. Viral arthritis. in: Klippel and Dieppe. *Rheumatology*. Edit Mosby. 1999; 4: 6.1-7
- 12-Caballees LH. Rheumatic manifestation of infection with HIV. *Semin arthritis Rheum*. 1998; 18: 225-39.
- 13-Marrack P, Klapper JW. The staphylococcal enterotoxins and their relatives, *Science* 2003; 248: 705-11.
- 14-Friedman SM, Posnett DN, Tumang JR, Cole BC, Crow MK. A potential role of systemics autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2001; 34: 468-80.
- 15-Molina V, Shoenfeld Y. Infecciones vaccinales y otros factores ambientales desencadenantes de autoinmunidad. *Autoimmunity*. 2005; 38(3): 235-45.
- 16-Principato MA, Thompson GS, Friedman SM. A cloned major histocompatibility complex restricted trinitrophenyl reactive human helper T cell line which activated B cell subsets in two distinct pathways. *J Exp Med* 1983; 158: 1444-58.
- 17-Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 315,- 324.
- 18-Reyes Llerena, Gil A. Prevalencia Comunitaria de las Enfermedades Reumáticas y discapacidad asociada. Tesis Doctoral. MINSAP. CIMEQ 2004.
- 19-Moreland LW, Koopman WJ. Infection as a cause of arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1991; 3: 639-49.
- 20-Gil A, Lavilla P. Infección y lupus eritematoso sistémico. Cap. XXXI; P-485-04: En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. J. Font, Khamashta M, M. Vilardel. Mra. S.L, Barcelona. España. 1995.
- 21-Yewdall V, Cameron JS, Nathan AW. Systemic lupus erythematosus and IgA deficiency. *J Clin Lab Immunol* 1983; 10: 13-8
- 22-Schumacher Hr, Klippel Jh, Koopman Wj. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Primer on the Rheumatic Diseases*. Tenth Edition. Copyright. 1993: 100-16.
- 23-Calabrese LH. Rheumatic aspects of acquired. Immunodeficiency syndrome. In: Klippel and Dieppe. *Rheumatology*. Edit Mosby. 1999; 4: 7.1-6.
- 24-Bosch X, Guilabert A, Pallares L, Cervera R, et al. Infection in Systemic Lupus Erythematosus: prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*: 2006; 15(9): 584-9.
- 25-Formiga Pérez, Moya Sampere I, Canet González R et al. Infection and Systemic Lupus Erythematosus: analysis of a series of 145 patients. *Rev Clin Esp*. 1993; 193(3): 105-9.
- 26-Klinenberg Jr, Reichmon R, Clements

- PJ. Investigation al therapy for Rheumatoid arthritis. In: Progress in clinical immunology. Vol 1 Cohen As, ed. Orlando: Grunc&stratlon; 2003 :11
- 27-Songsiridey N, Furst DE. Metotrexate The rapidly acting drug. *Clin Rheum.* 1990; 4: 575-94.
- 28-Wongchinsri J, Tantawichien T, Osiri M, Akkasilpa S, Deesomchok U. Infection in the Thai patients with Systemic Lupus Erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Med Assoc Thai.* 2002; 85(1): 34-9.
- 29-Zadman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 25(1): 29-40.
- 30-Ladrón Moreno E, Pérez Maestu R, Martínez L de Letona J, Masa Vázquez C. et al. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Estudio retrospectivo de 22 años. *Rev Esp Microbiol Clin* 1990; 5: 227-30
- 31-Bosch X, Guilabert A, Pallares L, Cervera R, et al. Infection in Systemic Lupus Erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*; 2006; 15(9): 584-9.
- 32-Gilian JN. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Churchill Livingstone. 1987; 615-42
- 33-Falagas ME, Montanari K, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a Systemic review. *Clin Rheumatol.* 2006; 21.
- 34-Janwityanuchit S, Totemchokchyakarn K, Krachangwongchai. et al. Infection in systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 542-8
- 35-Abeles M, Weinstein A, Zurier RB. Infection complicating rheumatic diseases. In Grieco M H. Infection in the abnormal host. New York, Medical Books. 1980; 66-692
- 36-Font J, Cervera R, Pallarés L, Gatell J M. et al. Infections in systemic lupus erythematosus : a controlled and prospective study. *Arthritis Rheum* 1990; 33(supl): S130.