



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR BACTERIEMIAS POR  
MICROORGANISMOS RESISTENTES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
GENERALIZADO”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**ANA BARRERA VARGAS**

**ASESORES**

**DR. JORGE ALCOZER VARELA  
DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN**

**MÉXICO, D.F. AGOSTO 2013**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**DR. JORGE ALCOECER VARELA**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA DEL INCMNSZ

**DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN**

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA DEL INCMNSZ

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

JEFE DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
Resumen	3
Introducción	4
Planteamiento del problema y justificación	12
Objetivos	13
Material y métodos	13
Resultados	15
Discusión y conclusiones	16
Anexos	21
Bibliografías	24

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones son una importante causa de morbimortalidad en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). Se han descrito diferentes factores de riesgo para desarrollar infecciones en estos pacientes. Sin embargo, no hay información sobre la existencia de factores de riesgo para que dichas infecciones sean ocasionadas por bacterias resistentes a antibióticos. Las bacteriemias son comunes en pacientes con LEG y, junto con un tratamiento antibiótico empírico inadecuado, se asocian a un aumento en la mortalidad. Además, la resistencia a antibióticos se ha vuelto más prevalente y se debe definir qué pacientes requieren de una cobertura antibiótica de amplio espectro de manera inicial. El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de bacteriemias por organismos resistentes en LEG.

### MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles. Todos los pacientes tenían diagnóstico de LEG y tuvieron un episodio de bacteriemia entre 2001 y 2012. Los casos fueron pacientes con bacteriemia causada por bacterias resistentes a antibióticos (*P. aeruginosa*, *S.aureus* resistente a metilina o *E. coli* productora de betalactamasa de espectro extendido), mientras que los pacientes del grupo control tuvieron bacteriemia por cepas susceptibles de *S.aureus* o *E. coli*.

### RESULTADOS

Se incluyeron 44 pacientes en cada grupo; 93% eran mujeres, con edades entre 16 y 73 años. Las variables asociadas a bacteriemia por microorganismos resistentes fueron: historia de actividad en SNC; actividad hematológica, terapia inmunosupresora y dosis de prednisona  $\geq 20$  mg/d al momento de la infección; fracción C3 del complemento disminuida, uso de antibióticos y hospitalización en los 3 meses previos. En el análisis multivariado permanecieron significativas: C3 bajo previo a la infección (Exp  $\beta$  2.83, IC 95% 1.11-7.18), hospitalización previa (Exp  $\beta$  2.18, IC 95% 1.21-3.95) y la dosis de prednisona al momento de la infección (Exp  $\beta$  1.058, IC 95% 1.027-1.089).

### CONCLUSIONES

Los niveles disminuidos de C3 en los tres meses previos, una hospitalización reciente y la dosis de prednisona al momento de la infección son factores de riesgo para desarrollar bacteriemias por microorganismos resistentes en pacientes con LEG. Los pacientes con estas características pueden beneficiarse de una cobertura antibiótica amplia de manera inicial.

## **INTRODUCCIÓN**

### **INFECCIONES EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbimortalidad en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). Se considera que 20 a 55% de las muertes en estos pacientes son secundarias a infecciones (1). En países en desarrollo, las infecciones contribuyen de manera importante a la mortalidad de la enfermedad (2).

Cervera et al analizaron las causas de mortalidad en una cohorte prospectiva de 1000 pacientes con LEG en distintos países europeos. Los pacientes fueron estudiados por un periodo inicial de cinco años. El 27% (247/1000) de los pacientes presentaron infecciones. El 4.5% (45) de los pacientes murieron, siendo las causas más frecuentes la actividad del LEG (28.9%), las infecciones (28.9%) y la trombosis (26.7%).

Al ampliar el seguimiento a diez años, se encontró que las infecciones estuvieron presentes en 36% de los pacientes. Durante este período 68 pacientes (6.8%) murieron y las causas de muerte se vieron nuevamente distribuidas de manera similar: 26.5% por actividad del LEG, 26.5% por trombosis y 25% por infecciones. Al comparar las causas de muerte durante los primeros cinco años de seguimiento (1990-1995) con los siguientes cinco años (1995-2000) se encontró que la actividad de la enfermedad y las infecciones fueron las causas más comunes en el primer periodo y las trombosis en el segundo. (3,4)

Además de su significativa contribución a la mortalidad, se ha visto que las infecciones son responsables de 11 a 23% de las hospitalizaciones en pacientes con LEG y que hasta la mitad de éstos desarrollan infecciones graves a lo largo de su enfermedad (1).

### **FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INFECCIONES EN LEG**

Se han encontrado diversos factores, asociados tanto a la enfermedad como a su tratamiento, que contribuyen al desarrollo de complicaciones infecciosas. Dentro de éstos, se encuentra el uso de esteroides, el cual es considerado un factor predisponente importante, sobre todo en dosis mayores a 20 mg/d de prednisona, o su equivalente, en el momento de la infección (5-6). Además, la dosis promedio de esteroides a lo largo de un periodo de tiempo también es importante, como lo demostraron Zonana et al (7). Estos investigadores siguieron durante dos

años a 200 pacientes mexicanos con LEG, de los cuales 65 (32%) desarrollaron infecciones. La dosis promedio de prednisona fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron alguna infección (19.3 mg/d) en comparación con quienes no padecieron infecciones (12.4,  $p < 0.03$ ). Esto coincide con los resultados del estudio de casos y controles anidado que realizaron Ruiz-Irastorza et al, en el cual se encontró que el uso de prednisona en los tres meses previos, así como la dosis en el momento de la infección (razón de momios 1.11, intervalo de confianza al 95% 1.05-1.17) conferían riesgo para presentar complicaciones infecciosas graves (que requirieran hospitalización o provocaran la muerte). (8)

La duración del tratamiento también ha mostrado ser un factor importante, así como la dosis acumulada (9,10). Noël et al (10) estudiaron una cohorte de 87 pacientes con LEG y encontraron que la dosis acumulada de prednisona fue de 30.9 gramos en los que presentaron infecciones y de 8.5 gramos en los que no las presentaron ( $p < 0.005$ ). El uso de otros inmunosupresores también puede tener relación, especialmente la ciclofosfamida (5,6). En el estudio de casos y controles de Bosch et al (6), la historia de uso de ciclofosfamida fue un factor importante en los pacientes que presentaron infecciones (razón de momios de 43  $p < 0.0001$ ).

Sin embargo, las complicaciones infecciosas no solo están relacionadas al tratamiento inmunosupresor. Aún antes del uso extendido de esteroides en LEG ya se había documentado una alta incidencia de infecciones, lo cual implicaba que las anomalías en la función del sistema inmune estaban involucradas. Dada la naturaleza heterógena de esta enfermedad, es importante considerar que los defectos del sistema inmune no son universales y pueden presentarse de diferente manera y en distintos grados en los pacientes, por lo que la susceptibilidad a infecciones, que puede estar asociada a las múltiples alteraciones de la respuesta inmune innata y/o adaptativa, es variable.

Se han descrito alteraciones a diferentes niveles, tanto en la inmunidad celular como en la humoral. Algunos ejemplos son las anomalías en la quimiotaxis, la actividad fagocítica y las respuestas de hipersensibilidad retardada (11,12). Además, existen defectos en diferentes subpoblaciones celulares.

Los neutrófilos, que constituyen un importante componente de la primera línea de defensa ante los microorganismos, tienen alteraciones cualitativas en los pacientes con LEG. Presentan una mayor agregación, lo cual interfiere con la fagocitosis y la liberación de enzimas

lisosomales. También tienen una menor respuesta a quimiocinas (específicamente IL-8) y presentan acortamiento prematuro de los telómeros, lo cual sugiere que tienen una senescencia aumentada (13).

Los linfocitos T también tienen defectos relacionados con la respuesta a patógenos en estos pacientes. Las células T CD8+ (o citotóxicas) no realizan una citólisis adecuada y eso afecta la respuesta antiviral. Las células T CD4+ (cooperadoras) son disfuncionales, con inadecuadas respuestas ante antígenos a los que ya habían estado expuestas y una producción deficiente de IL-2 (14). Además, tanto las células CD4+ como las CD8+ tienen una mayor tasa de apoptosis espontánea en pacientes con LEG, lo cual lleva a disminución en su número y en el repertorio de defensa del sistema inmune. Las células NK también están disminuidas y presentan alteración en la relación entre receptores inhibitorios y activadores en estos pacientes, lo cual también contribuye a la inadecuada respuesta contra los virus (15).

Además de la IL-2, también hay alteraciones en las síntesis de otras citocinas, tales como disminución en la producción de interferón  $\gamma$ , IL-1 y TNF- $\alpha$ . Las alteraciones en la microvasculatura y la asplenia funcional constituyen otros factores que pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones. Los defectos en el complemento y sus receptores también pueden contribuir. La menor expresión de CR1 (receptor del complemento tipo 1) en eritrocitos y células B de pacientes con LEG está relacionada con una capacidad fagocítica deficiente. (12,15)

Otro factor que ilustra claramente cómo las alteraciones del sistema inmune en LEG pueden estar asociadas a una inadecuada respuesta a microorganismos es que ciertas variaciones genéticas que previamente se habían relacionado con inmunodeficiencia también se han asociado a LEG (15). La deficiencia de la lectina de unión a manosas (MBL) está relacionada con un mayor riesgo de infecciones y es una de las inmunodeficiencias más comunes en la población. La MBL es una molécula esencial en la primera línea de defensa del organismo, ya que tiene la capacidad de unirse a diferentes bacterias y activar el complemento. La presencia de esta deficiencia se ha asociado con predisposición a desarrollar LEG y algunos polimorfismos asociados a niveles bajos de MBL se han demostrado en ciertas poblaciones con LEG, específicamente en chinos y filipinos. Sin embargo, aún hay controversia en cuanto al riesgo de infecciones que presentan (15,16).

De igual manera, las deficiencias en algunos elementos del complemento, especialmente la de C1, pero también la de C2 y C4, otros componentes de la vía clásica, favorecen el desarrollo

de LEG. Al mismo tiempo, contribuyen a una respuesta inadecuada a infecciones. La deficiencia de C3, que es menos común en LEG, está especialmente relacionada con la presencia de infecciones recurrentes, particularmente por organismos encapsulados. Esto se debe a que el complemento juega un papel fundamental tanto en la respuesta inmune innata (favoreciendo la actividad fagocítica y bactericida) como en la adaptativa (regulando la activación de los linfocitos T). Además, aunque clásicamente se ha considerado que su principal actividad es contra microorganismos extracelulares, se ha comprobado que también tiene un papel en la inmunidad contra bacterias intracelulares. Por otro lado, aunque no es una deficiencia *per se*, el depósito y consumo de elementos del complemento secundarios a la formación de complejos inmunes en los pacientes con LEG también puede contribuir a un estado de inmunosupresión. (17,18,19).

Por último, se considera que la actividad del LEG, así como cierto tipo de actividad específica (especialmente enfermedad renal), también puede contribuir a la prevalencia de infecciones (1,5,10). Los índices elevados de actividad son considerados un factor de riesgo para hospitalización por infección, como lo describieron Petri et al. Este grupo encontró que los pacientes que tenían proteinuria (RM 2.3, IC 95% 0.87-6.28), actividad neurológica (RM 3.64, IC 95% 1.33-9.02) y un mayor SLEDAI (índice de actividad de la enfermedad en LEG) el año anterior, ajustado por dosis de esteroide (RM 1.12, IC 95% 1.001-1.25) tuvieron mayor riesgo de ser hospitalizados por una complicación infecciosa (20). Por otro lado, Duffy et al estudiaron a pacientes con LEG hospitalizados y encontraron que un SLEDAI mayor a 8 tenía una RM de 2.7 ( $p < 0.005$ ) para presentar infecciones (21). También la alta frecuencia de exacerbaciones ha sido descrita como un factor de riesgo para infecciones (9).

Los niveles altos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-DNA<sub>dc</sub>) e hipocomplementemia también se han visto asociados. Otros factores relacionados son el daño en el sistema nervioso central y la linfopenia (6,10). En un estudio de casos y controles, Merayo et al encontraron que presentar linfopenia (linfocitos totales  $< 1000$ ) en los tres meses previos tenía una razón de momios de 5.2 (IC 95% 2.39-11.3) para el desarrollo de infecciones graves en pacientes con LEG (22).

## INFECCIONES COMO DESENCADENANTES DE ACTIVIDAD

Por otro lado, se ha considerado que diversos agentes infecciosos pueden participar como desencadenantes de episodios de actividad de LEG o formar parte del esquema fisiopatogénico de la enfermedad. Una de las características del LEG es la “firma de interferón”, que implica un incremento en la expresión de genes regulados por interferón tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ). (23) Esto apoya la idea de que una infección viral crónica está involucrada en la patogénesis y actividad del LEG. La mayor producción de interferón podría tener como factor subyacente la presencia de un sistema inmunológico alterado que permitiera una proliferación viral no controlada y, por lo tanto, activación inapropiada de las células de la respuesta inmune. De hecho, se ha encontrado un número elevado de células dendríticas plasmacitoides, uno de los grupos más importantes de producción de interferón tipo I, en la piel y lesiones renales de pacientes con LEG. (15,24)

Hay diferentes virus que podrían estar involucrados en este proceso; el mejor caracterizado es Epstein Barr. Éste podría contribuir a la ruptura de la tolerancia inmunológica por medio de mimetismo molecular, así como por la estimulación de una respuesta aberrante de células T, que podría ocasionar una mayor cantidad de células T CD4+ productoras de interferón. Otro virus que podría estar asociado es el parvovirus B19, probablemente también a través de mimetismo molecular. (15, 25)

Otro factor relacionado a las infecciones que podría contribuir a la actividad de la enfermedad es la NETosis. Este proceso fue descrito en 2004 por Brinkmann et al y constituye la formación de trampas extracelulares de los neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés), las cuales son estructuras extracelulares en forma de malla conformadas tanto por componentes nucleares (especialmente cromatina) como por gránulos antimicrobianos. La NETosis, en la cual las NETs son externalizadas por los granulocitos, constituye un nuevo mecanismo de muerte de los neutrófilos (26,27). La NETosis tiene un papel importante en la inmunidad contra los microorganismos, tanto bacterias como hongos y parásitos, incluso virus (28) y, por lo tanto, se ve aumentada en respuesta a infecciones (26). El hecho de que favorezca la presencia de DNA extracelular por mecanismos diferentes a la apoptosis puede conducir a la pérdida de tolerancia periférica, lo cual podría derivar en exacerbaciones del LEG (28).

Se ha descrito que hay una NETosis aberrante en LEG, especialmente en torno a su degradación. Dado que los pacientes con LEG producen anticuerpos contra la cromatina y

antígenos de neutrófilos, que son componentes de las NETs, la eliminación oportuna de éstas es crucial para mantener la homeostasis y evitar la presentación de autoantígenos. Se ha visto que ciertos pacientes con LEG tienen una degradación poco eficiente de las NETs y que esto correlaciona con la presencia de anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub> y nefritis (29). Asimismo, se ha demostrado que las NETs constituyen un estímulo para que las células dendríticas plasmacitoides liberen interferón tipo I (30). Entonces, las alteraciones en la degradación de las NETs que se producen como respuesta a infecciones en pacientes con LEG podrían ser otro de los mecanismos que favorezcan la actividad de la enfermedad.

Por otro lado, el DNA hipometilado, que se encuentra en bacterias y virus, también puede tener influencia en la patogénesis del LEG, a través de la inducción de ciertas respuestas del sistema inmunológico. De manera importante, puede activar la señalización a través de TLR9 y llevar a la sobreexpresión de genes de interferón tipo 1, activación de células B y producción de autoanticuerpos (25, 31).

Por lo tanto no solo la actividad de la enfermedad se asocia con mayor predisposición a infecciones, sino que el hecho de tener infecciones puede desencadenar exacerbaciones de LEG.

## **BACTERIEMIAS EN LEG**

Aproximadamente 80% de las infecciones en LEG son causadas por bacterias. Los sitios más frecuentes de infección (más de dos terceras partes) son la piel, las vías urinarias y respiratorias (11).

Las bacteriemias son relativamente comunes en pacientes con LEG (6) y la mortalidad es más alta que en otras infecciones. La prevalencia de bacteriemia en LEG va del 16 al 47% y en general está ocasionada tanto por microorganismos que causan infecciones comunes como por microorganismos oportunistas (11). Es común encontrar gérmenes grampositivos. La *Salmonella* no *typhi* es una importante causa de bacteriemias en estos pacientes, probablemente por disfunción esplénica (11), y esto es especialmente importante en países en desarrollo, donde la prevalencia de infecciones por *Salmonella* es mayor debido a ingestión de agua o alimentos contaminados (2). Hay diferentes estudios sobre bacteriemias en pacientes con LEG, que han demostrado algunos de los factores asociados específicamente a estas infecciones.

Chen et al (32) estudiaron 336 episodios de bacteriemia en 1442 pacientes (prevalencia de 17%) a lo largo de seis años. El puntaje del SLEDAI fue más alto y el porcentaje de pacientes que usaba corticoesteroides fue mayor en los pacientes que tuvieron bacteriemia. No hubo relación con otros inmunosupresores. Encontraron que la sobrevida disminuía después de un episodio de bacteriemia. Se detectaron 378 microorganismos, de los cuales 47.3% fueron bacterias grampositivas (*Staphylococcus* y *Streptococcus*), 46.6% bacterias gramnegativas (*Salmonella*, *E.coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*), 2.9% anaerobios y 3.2% hongos.

Marcos et al (33) estudiaron 38 pacientes con LEG, que tuvieron 48 episodios de bacteriemia a lo largo de 16 años. El tracto genitourinario fue la fuente más común de infección en las bacteriemias adquiridas en la comunidad y la presencia de un catéter en el caso de las infecciones nosocomiales. *E. coli* y *S. aureus* fueron los microorganismos más comúnmente aislados.

Bosch et al (6) realizaron un estudio de casos y controles, que incluyó a 110 pacientes con LEG, de los cuales 39 tuvieron infecciones. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* (21.3%), después *S. aureus* (14.9%). Los factores asociados a la presencia de infecciones fueron: nefritis, leucopenia, anticuerpos anti-DNAc elevados, complemento (CH50) bajo y tratamiento con esteroides. En el análisis multivariado los factores que permanecieron significativos fueron complemento bajo y prednisona a dosis mayor a 20 mg por lo menos por un mes, junto con la historia de uso de ciclofosfamida.

## **COBERTURA ANTIBIÓTICA**

Una cobertura antibiótica adecuada de manera inicial en cualquier infección tiene mejores desenlaces en cuanto a sepsis, choque séptico y neumonías asociadas a ventilador. En relación a las bacteriemias, es especialmente importante tener el tratamiento empírico adecuado. Los estudios que se han enfocado en *S. aureus* resistente a metilina, *Pseudomonas* y enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido coinciden en la importancia de un tratamiento adecuado, administrado de manera temprana. En *P. aeruginosa* y *S. aureus* se reportó un incremento en la mortalidad si no se lograba esto. (34)

La resistencia antibiótica y los microorganismos resistentes a tratamientos convencionales cada vez son más prevalentes, especialmente por el uso indiscriminado de estos medicamentos.

Lo anterior ha llevado a la disminución progresiva de la efectividad de antibióticos de bajo espectro y a un aumento en la dificultad para tratar infecciones y para seleccionar los antibióticos adecuados. Hay distintos estudios que demuestran aumento en la mortalidad si no se administra un tratamiento empírico adecuado, especialmente en pacientes críticamente enfermos. (35)

Se han descrito diferentes factores de riesgo para infecciones por bacterias resistentes y esto se ha utilizado para tomar decisiones en cuanto al manejo antibiótico inicial. Las recomendaciones de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) para tratar neumonías que no se adquieren durante una hospitalización incluyen los siguientes factores para ampliar la cobertura: uso de antibióticos u hospitalización mayor a dos días en los 90 días precedentes, frecuencia elevada de resistencia antibiótica en la comunidad, vivir en asilos o residencias especializadas, hemodiálisis, asplenia y enfermedad o tratamiento que provoque inmunosupresión (36,37). Sin embargo, es importante hacer énfasis en que en estas recomendaciones no se define adecuadamente el tipo de enfermedad o tratamiento que pueden ser considerados como causa de inmunosupresión. Hay otros estudios que han encontrado factores adicionales, como el de Cardoso et al, donde estudiaron 439 pacientes que requirieron hospitalización por infecciones adquiridas en la comunidad. Dentro de sus hallazgos, la edad >60 años (RM 7.2,  $p < 0.001$ ), índice de Karnofsky < 70 (RM 3.7,  $p = 0.003$ ) y hospitalización en el último año (RM 1.7,  $p = 0.048$ ) constituyeron factores de riesgo independientes para adquirir microorganismos resistentes (38).

En resumen, las infecciones, que hoy en día constituyen una causa importante de morbilidad, hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con LEG, no solo son complicaciones sino también desencadenantes de actividad en esta enfermedad. Existen diferentes factores de riesgo asociados al LEG que predisponen a diferentes enfermedades infecciosas, entre las que se incluyen las bacteriemias. La elección de una cobertura antibiótica inicial cada vez se ha vuelto más complicada por la alta resistencia a antimicrobianos, pero al mismo tiempo es fundamental escoger apropiadamente los antibióticos para tener mejores desenlaces. Se han descrito factores de riesgo específicos para el desarrollo de microorganismos resistentes en la población general pero en el caso particular del LEG se deben tomar en cuenta características propias de la enfermedad (actividad, alteraciones intrínsecas del sistema inmune), así como del tratamiento inmunosupresor que estén recibiendo los pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones constituyen una complicación significativa en los pacientes con LEG, ocasionando una alta morbilidad y aumento en el número y duración de hospitalizaciones. Existen factores de riesgo específicos para esto, ya sea asociados con alteraciones en el sistema inmune por la misma enfermedad o al uso de tratamiento inmunosupresor.

En la actualidad, la resistencia antibiótica y los microorganismos resistentes a tratamientos convencionales cada vez son más prevalentes. Esto ha llevado a la disminución progresiva de la efectividad de antibióticos de bajo espectro y a un aumento en la dificultad para seleccionar los antibióticos adecuados.

Es importante definir qué pacientes requieren de antibióticos de amplio espectro inicialmente, ya que esto impacta en la mortalidad. Al mismo tiempo, el uso indiscriminado de estos antibióticos favorece resistencia a los antimicrobianos. Por lo tanto, es fundamental conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por microorganismos resistentes a tratamientos convencionales en pacientes con LEG con el fin de determinar qué grupo de pacientes se beneficia de una cobertura inicial de amplio espectro.

## OBJETIVO

Determinar los factores de riesgo para desarrollar bacteriemias por microorganismos resistentes en un grupo de pacientes con LEG.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo. Los sujetos incluidos como casos fueron pacientes que cumplían criterios del ACR para LEG, tenían seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y tuvieron un episodio de bacteriemia por microorganismos resistentes entre 2001 y 2012. Los controles fueron pacientes con LEG y bacteriemias por microorganismos no resistentes en ese mismo periodo de tiempo, ajustados por edad (+/- 5 años) y género. Se excluyeron pacientes con VIH, pacientes postrasplantados, pacientes con neoplasias y mujeres embarazadas.

Bacteriemia se definió como la presencia de un hemocultivo positivo y dos datos de respuesta inflamatoria sistémica (temperatura  $>38^{\circ}$  ó  $<36^{\circ}$ , frecuencia cardíaca  $> 90$ , frecuencia respiratoria  $> 20$  y leucocitos  $> 12,000$  ó  $< 4,000$ ). Los microorganismos resistentes que se consideraron para la inclusión al estudio fueron: *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido, *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina y *Pseudomonas aeruginosa*, ya que implican una cobertura antibiótica más amplia. Los microorganismos considerados sensibles fueron *E. coli* sensible a ceftazidima y *S. aureus* sensible a oxacilina.

La información se obtuvo por medio de revisión de los expedientes del archivo clínico. Se recolectaron los siguientes datos en todos los sujetos: número de registro, edad, género, duración de la enfermedad, comorbilidades, uso de antibióticos y hospitalizaciones previas. En cuanto a la infección, se revisó el sitio de origen de la infección, el microorganismo aislado y su sensibilidad. Además se determinó si el paciente se encontraba en hemodiálisis, uso de antibióticos u hospitalización en los tres meses previos (lo cual asociaba la infección a los cuidados de la salud) o si la infección había sido de adquisición nosocomial (adquirida después de las 48 horas de la hospitalización).

En cuanto a las características del LEG, se determinó la historia de actividad a nivel mucocutáneo, articular, renal, en sistema nervioso central y hematológico, así como su presencia

en el momento de la infección. También se recopilaron niveles de complemento (C3 y C4), niveles de anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub>, niveles de anti-nucleosomas, niveles de leucocitos totales, neutrófilos y linfocitos y se calculó el SLEDAI, así como el MEX-SLEDAI (que incluye las mismas variables medidas en el SLEDAI excepto anti-DNA<sub>dc</sub> y complemento). Todo esto, tres meses previos y en el momento del evento infeccioso. Además, se agregó tratamiento y dosis de medicamentos en el último año y en el momento de la infección.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables fueron descritas mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar o proporciones, según fuera conveniente. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas por la prueba de t de Student o U de Mann Whitney. La asociación entre variables fue valorada por razón de momios (RM) con intervalo de confianza al 95%. El análisis multivariado fue realizado por medio de un modelo de regresión logística binaria y expresado como exponencial  $\beta$ . El análisis estadístico se realizó con apoyo del software SPSS versión 21.

## RESULTADOS

Se incluyeron 88 sujetos, 44 casos y 44 controles. El rango de edad fue de 16 a 73 años, con una media de 37.06 (+/- 14.4) en los casos y de 37.7 (+/- 14.1) en el grupo control y la mayoría eran mujeres (93.1%). El 90.9% de los pacientes del grupo de los casos y el 79.5% de los controles recibieron tratamiento inmunosupresor en el año previo al evento infeccioso, mientras que 93.1% de los casos y 75% de los controles se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor en el momento de la infección. Las características de la actividad de LEG, positividad de anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub> y niveles de complemento al momento de la infección y en los tres meses previos, así como antecedentes de hospitalización y uso de antibióticos, se encuentran en la Tabla 1. Los puntajes de SLEDAI y MEX-SLEDAI en los tres meses precedentes a la infección, así como los niveles de anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub> en este mismo periodo, fueron mayores en los casos en comparación con los controles. Esto se muestra en la Tabla 2, junto con otras características de los pacientes.

En cuanto a las características de las bacteriemias, en el grupo de los casos 40.9% fueron ocasionadas por *P. aeruginosa*, 34% por *S. aureus* y 25% por *E. coli*; en el de los controles, 59.09% por *E. coli* y 40.9% por *S. aureus*. El origen de las infecciones, fue el siguiente: catéter intravenoso (31.8% en los casos, 22.7% en los controles), neumonía (27.2% en los casos, 4.5% en los controles), infección de vías urinarias (13.6% en los casos, 43.1% en los controles), piel y tejidos blandos (13.6% en los casos, 15.9% en los controles), intra-abdominal (6.8% en los casos, 4.5% en los controles) y del tracto gastrointestinal (2.2% en los dos grupos).

En el análisis univariado, se encontraron las siguientes variables como factores de riesgo para desarrollar bacteriemias por microorganismos resistentes: historia de actividad del sistema nervioso central; actividad hematológica, tratamiento inmunosupresor y dosis de prednisona  $\geq$  20 mg/d en el momento de la bacteriemia; infección de adquisición nosocomial; niveles disminuidos de C3, uso de antibióticos y hospitalización en los tres meses previos a la infección (Tabla 3).

Las variables que fueron significativas en el análisis univariado y aquéllas que podrían tener relevancia clínica fueron incluidas en el análisis multivariado. Después de dicho análisis, los factores de riesgo que permanecieron significativos fueron: la presencia de niveles disminuidos de C3 en los tres meses previos, la dosis de prednisona en el momento de la bacteriemia (de manera cuantitativa) y hospitalización en los tres meses anteriores a la infección. (Tabla 4)

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Debido a que las infecciones constituyen una complicación importante en LEG (1,3,4), es fundamental tratarlas adecuadamente en los pacientes que padecen esta enfermedad. Conseguir una adecuada cobertura antibiótica inicial es esencial para mejorar los desenlaces de los pacientes. El objetivo de este trabajo fue describir los factores de riesgo que tienen los pacientes con LEG para desarrollar bacteriemias por microorganismos resistentes, lo cual requiere de una cobertura antibiótica amplia, que idealmente se debe instaurar de la manera más rápida posible.

Se eligió estudiar las bacteriemias porque eso disminuía la posibilidad de que los microorganismos aislados fueran contaminantes, como podría suceder en cultivos obtenidos de otros sitios. Además, éstas son infecciones graves con una mayor tasa de mortalidad en las que es especialmente importante un tratamiento inicial adecuado.

Se encontraron distintos factores de riesgo, algunos de los cuales coinciden con los descritos en la población general: el uso de antibióticos y las infecciones de adquisición nosocomial (únicamente significativos en el análisis univariado) y las hospitalizaciones en los tres meses previos (que permaneció significativo después del análisis por regresión logística). Otros fueron relacionados de manera específica con la enfermedad y su tratamiento. Esto apoya el hecho de que los pacientes con LEG tienen características particulares, que no solo generan una mayor susceptibilidad a padecer complicaciones infecciosas, sino también a la adquisición de microorganismos resistentes, que requieren de una cobertura antibiótica de espectro extendido.

El hallazgo más relevante de este trabajo fue la identificación de factores directamente relacionados con el LEG que aumentan el riesgo de padecer bacteriemias por microorganismos resistentes. En primer lugar, se encontró que la dosis de prednisona, al analizarse de manera cuantitativa, está relacionada con el riesgo de tener infecciones resistentes. Además, en el análisis univariado la dosis  $\geq 20\text{mg/d}$  confería una RM de 5.11 y, al analizar la dosis de prednisona en el último año entre los dos grupos, se identificó una tendencia a que ésta fuera mayor en el grupo que presentó las bacteriemias resistentes (22.3mg vs 15.5mg,  $p=0.07$ ). No se encontró relación con los demás fármacos inmunosupresores recibidos. Por otro lado, el contar con una determinación de complemento bajo en los tres meses previos a la infección también fue identificado como un factor de riesgo. Además, otros factores asociados a la actividad de la enfermedad, como el puntaje del SLEDAI y el MEX-SLEDAI en los tres meses anteriores, fueron

significativamente diferentes entre los dos grupos estudiados, con un puntaje mayor en el grupo de los casos. Aunque existen diversos estudios en los que se ha demostrado la importancia de la dosis de esteroide y de la actividad de la enfermedad como factores de riesgo para infecciones (5-8,20,21), ésta es la primera demostración de que también constituyen un factor de riesgo para que éstas sean causadas por bacterias resistentes a antibióticos.

Uno de los elementos que es considerado por los consensos de expertos y las guías de tratamiento para decidir el inicio de una cobertura antibiótica extendida es la inmunosupresión, ya sea secundaria a un tratamiento o a una enfermedad (36,37). Los pacientes con LEG cuentan con ambos elementos, ya que tanto las alteraciones intrínsecas del sistema inmune que fueron mencionadas previamente, como los diferentes fármacos utilizados confieren un grado de inmunosupresión. Aunque esto parezca evidente, la evidencia particular sobre el papel que los diferentes tipos de alteraciones inmunológicas y tratamientos inmunosupresores tienen en el desarrollo de infecciones por organismos resistentes es, en el mejor de los casos, débil. Shorr et al estudiaron una cohorte de 639 pacientes con neumonía admitidos a un hospital de tercer nivel y buscaron factores de riesgo para que el organismo causal fuera una bacteria resistente. Aunque un mayor número de pacientes considerados inmunosuprimidos tuvieron bacterias resistentes, no constituyó un factor de riesgo significativo (38). En un estudio de casos y controles, Nseir et al incluyeron a todos los pacientes internados en una unidad de terapia intensiva durante un periodo de dos años (n=256) y no encontraron que la inmunosupresión estuviera asociada con la adquisición de infecciones por bacterias resistentes (39). Por último, Aliberti et al tampoco encontraron que la inmunosupresión fuera un factor que de manera independiente se asociara con bacterias resistentes en 935 pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad, con aislamiento microbiano en 243 de ellos (40). En los tres estudios los factores que tuvieron más peso fueron el uso previo de antibióticos y el contacto con el sistema de salud. Es importante enfatizar que la definición de “inmunosupresión” fue variable, incluyéndose diferentes enfermedades, así como diversos tratamientos con inmunosupresores.

La ausencia de una evidencia clara, y las diferentes definiciones de inmunosupresión, hacen que sea fundamental el definir las características de riesgo específicas en los pacientes con LEG, especialmente al considerar la naturaleza heterogénea y las múltiples facetas de esta enfermedad. Todo esto ilustra la importancia de nuestros hallazgos, en los que por primera vez en la literatura se definen los factores asociados específicamente a LEG que confieren mayor riesgo

para padecer infecciones por microorganismos resistentes. Todos los pacientes estudiados pueden ser considerados como inmunosuprimidos, tanto por las alteraciones intrínsecas del sistema inmune como por los tratamientos que reciben. Sin embargo, aunque todos los pacientes estudiados tenían LEG y la mayoría estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor, tuvieron distintos tipos de infecciones y distintos factores asociados a éstas.

Este es el primer trabajo en el que se demuestra que los niveles bajos de C3 constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por bacterias resistentes en pacientes con LEG. El papel del complemento, y específicamente C3, en la erradicación de distintos microorganismos ha sido ampliamente demostrado. Sus funciones de opsonización, potenciación de la fagocitosis y promoción de la inflamación tienen efectos tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Aunque clásicamente se ha descrito su papel contra bacterias extracelulares (18), también se ha demostrado que puede ser importante en el control de infecciones por bacterias intracelulares, como *Chlamydia psittaci* (42). Un ejemplo de la importancia particular de C3 en la respuesta inmune es el estudio de Yuan et al, en el que se indujo peritonitis séptica en ratones y se demostró que la administración temprana de C3 exógeno se asociaba a disminución de la carga bacteriana y menor daño inflamatorio en el hígado y el riñón, así como mayor supervivencia (43).

O'Brien et al demostraron que la respuesta del complemento en un modelo murino ante la infección del virus de la influenza era diferente según la cepa. Los niveles de C3 fueron mayores al exponer a los ratones al virus H5N1 (de influenza aviar) que al exponerlos a los virus de influenza pandémica (H1N1) o estacional. Al contrario de la hipótesis planteada, los ratones con mayores niveles de C3 no tuvieron más daño tisular, sino que presentaron una mejor eliminación viral y menor inflamación que los que eran C3<sup>-/-</sup>. (44) Esto no solo demostró la relevancia del complemento, y específicamente de C3, en la activación y regulación del sistema inmune, sino también los distintos papeles y respuestas que puede tener al entrar en contacto con diferentes microorganismos de características similares, como podría ser el caso de nuestro trabajo, en el que el C3 bajo fue un factor de riesgo para infección con cierto tipo de bacterias.

Además, se han relacionado distintos elementos del complemento con infecciones por bacterias resistentes. En el estudio de Ramos-Sevillano, se observó que el complemento puede funcionar en conjunto con los antibióticos para eliminar bacterias resistentes. Al utilizar

concentraciones sub-inhedorias de cefditoren y ceftriaxona con cepas resistentes de *S. pneumoniae* se favoreció la activación del complemento a través del depósito de C1q y C3b. (45)

También se ha demostrado que en la formación de biofilms, que está muy asociada al uso de catéteres, prótesis e instrumentos médicos, hay mecanismos de evasión del complemento (46,47). Los biofilms promueven de manera importante la persistencia bacteriana y la resistencia a antimicrobianos. Entonces, el hecho de que uno de los mecanismos por los cuales estas bacterias persistan sea la evasión del complemento, específicamente a través de la disminución del depósito de C3b, refuerza el papel que tiene el complemento en su control y erradicación. En la población estudiada, esto podría ser especialmente relevante en los pacientes que se encontraban en hemodiálisis o tenían infecciones relacionadas a catéter, que están relacionados a la formación de biofilms. Treinta y cuatro por ciento de los pacientes del grupo de bacteriemias resistentes se encontraban en hemodiálisis y en 31.8% las bacteriemias fueron relacionadas a catéteres intravenosos. Acorde a la evidencia previamente citada, los resultados de nuestro trabajo sugieren que los niveles bajos de C3 pueden contribuir a que no se presente un adecuado control de estas bacterias resistentes, favoreciendo el desarrollo de infecciones sistémicas.

Por último, otro hallazgo relevante en este trabajo es la alta prevalencia de linfopenia (<1000) en la población estudiada. Se encontraba presente en el 61.3% y 52.2% de los casos y controles, respectivamente, en los tres meses previos al evento infeccioso. Sin embargo, para el momento de la infección 79.5% de todos los pacientes presentaban cifras menores a 1000 linfocitos, sin importar el tipo de bacteria. Esto apoya el papel de la linfopenia en el desarrollo de infecciones en estos pacientes, como se ha demostrado previamente (22).

Dentro de las desventajas de nuestro estudio, se trata de un trabajo retrospectivo, con las limitaciones que esto conlleva, y de un solo centro. Se tendría que corroborar si esto es aplicable a otras poblaciones y específicamente a otros centros hospitalarios en los cuales los patrones de resistencia de los microorganismos y las características de los pacientes con LEG sean diferentes. Además, se necesitan estudios de extensión, idealmente prospectivos y con un mayor número de sujetos, para verificar el papel de los niveles bajos de C3 y la dosis de prednisona como indicadores de riesgo para desarrollar infecciones por bacterias resistentes a antibióticos.

En conclusión, los pacientes con LEG, además de factores de riesgo aplicables para la población general, tienen factores de riesgo asociados de manera específica a su enfermedad,

como son la dosis de prednisona y el antecedente de niveles bajos de complemento, para desarrollar bacteriemias por microorganismos resistentes. Este conocimiento es de utilidad para poder elegir de manera rápida el tratamiento antibiótico empírico más adecuado. Así, podrían mejorar los desenlaces de una de las complicaciones más comunes que presentan los pacientes con LEG y, al mismo tiempo, limitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro y, por consiguiente, el desarrollo de resistencia bacteriana.

## ANEXOS

**Tabla 1. Características clínicas y serológicas asociadas a LEG**

<b>Característica</b>	<b>Casos (%)</b>	<b>Controles (%)</b>
Historia de actividad mucocutánea	41 (93.1)	44 (100)
Historia de actividad articular	40 (90.9)	39 (88.6)
Historia de actividad renal	34 (77.2)	29 (65.9)
Historia de actividad hematológica	33 (75)	33 (75)
Historia de actividad SNC	16 (36.3)	6 (13.6)
Actividad mucocutánea en bacteriemia	6 (13.6)	2 (4.5)
Actividad articular en bacteriemia	3 (6.8)	2 (4.5)
Actividad renal en bacteriemia	15 (34)	13 (29.5)
Actividad hematológica en bacteriemia	19 (43.1)	9 (20.4)
Actividad SNC en bacteriemia	2 (4.5)	0
Tratamiento inmunosupresor en el año	40 (90.9)	35 (79.5)
Tratamiento inmunosupresor en la bacteriemia	41 (93.1)	33 (75)
Anti-DNA <sub>dc</sub> previo positivo*	22 (75.8)	23 (76.6)
Anti-DNA bacteriemia positivo*	18 (64.2)	15 (68.1)
C3 bajo previo*	18 (56.2)	6 (20.6)
C3 bajo en bacteriemia*	15 (51.7)	7 (26.9)
Linfopenia (<1000) previo	27 (61.3)	23 (52.2)
Linfopenia (<1000) bacteriemia	35 (79.5)	35 (79.5)
Uso previo de antibióticos	35 (79.5)	16 (36.3)
Hospitalización previa	29 (65.9)	10 (22.7)
Infección adquirida en hospitalización	25 (56.8)	9 (20.4)
Hemodiálisis	15 (34)	9 (20.4)

Todos los valores indican el número de pacientes y porcentaje del total de cada grupo que presentaron cada característica.

\*No se encontraron disponibles los datos de todos los pacientes, por lo que se expresa el número y porcentaje a partir de los cuales se obtuvo la información.

**Tabla 2. Características cuantitativas asociadas a LEG y su tratamiento.**

<b>Característica</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>P</b>
Meses de diagnóstico	122.14 +/- 19.29	134.41 +/- 17.14	0.636
Dosis de prednisona en el año	22.33 +/- 2.84	15.51 +/- 2.39	0.07
SLEDAI previo	14.63 +/- 2.02	7.6 +/- 1.29	<b>0.005</b>
SLEDAI en bacteriemia	7.7 +/- 1.23	6.39 +/-1.03	0.429
MEX-SLEDAI previo	10.9 +/- 1.52	4.35 +/- 0.86	<b>0.001</b>
MEX-SLEDAI en bacteriemia	5.59 +/- 1.08	2.82 +/- 0.56	<b>0.026</b>
antiDNA doble cadena previo	599.60 +/- 197.8	129.44 +/- 38.98	<b>0.026</b>
antiDNA doble cadena en bacteriemia	117.96 +/- 47.99	70.52 +/- 42.89	0.477
C3 previo	57.39 +/- 6.21	72.23 +/- 5.62	0.082
C4 previo	11.10 +/- 1.29	12.24 +/- 1.3	0.569
C3 en bacteriemia	62.65 +/- 6.09	68.65 +/- 4.37	0.436
C4 en bacteriemia	14.67 +/- 1.88	15.76 +/- 1.22	0.643
Leucocitos previos	5971 +/- 566	5851 +/- 438	0.868
Linfocitos previos	923 +/- 95	1070 +/- 133	0.365
Leucocitos en bacteriemia	9875 +/- 892.1	9262 +/- 751	0.601
Linfocitos en bacteriemia	670 +/- 81	723 +/- 89.34	0.663

Todos los valores están expresados en medias +/- el error estándar de la media.

**Tabla 3. Análisis univariado. Factores de riesgo asociados a bacteriemia por microorganismos resistentes en pacientes con LEG.**

<b>Característica</b>	<b>Razón de momios</b>	<b>IC 95%</b>
Historia de actividad en SNC	2.66	1.15-6.17
Actividad hematológica en el momento de la bacteriemia	2.11	1.07-4.14
Tratamiento inmunosupresor en el momento de la bacteriemia	1.24	1.02-1.05
C3 disminuido previo a bacteriemia	2.71	1.25-5.9
Uso de antibióticos previo a bacteriemia	2.18	1.43-3.32
Hospitalización en 3 meses previos	2.9	1.61-5.2
Dosis de prednisona $\geq 20$ mg/d en el momento de la bacteriemia	5.11	2-12.6
Infección nosocomial	2.77	1.46-5.2

**Tabla 4. Análisis multivariado (regresión logística). Factores de riesgo asociados a bacteriemia por microorganismos resistentes en pacientes con LEG.**

<b>Característica</b>	<b>Exponencial <math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>
C3 disminuido previo a bacteriemia	2.83	1.11-7-18
Dosis de prednisona en el momento de la bacteriemia	1.058	1.027-1.089
Hospitalización en los 3 meses previos	2.18	1.21-3.95

## BIBLIOGRAFÍAS

1. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16(2): 281-91
2. Tikly M, Navarra S. Lupus in the developing world – is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(4): 643-655.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ruiz-Irastorza G, Ingelmo M, Hughes GR. 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.
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR. 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 (Baltimore)* 2003; 82:299–308.
5. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002; 11 (4): 234-9
6. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, Ingelmo M, Font J. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006; 15(9):584-9.
7. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, Sánchez L, Jimenez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*. 2001; 10(7):505-10.
8. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(4): R109
9. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JH, Kim CO, Choi JY, Song YG, Kim JM. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41(4):268-74.
10. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génèreau T, André MH, Mouthon L, Guillevin L. 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
11. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009; 35: 75–93
12. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1996; 25(5):318-36
13. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(12):691-9
14. Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1982; 69(6): 1388-92.
15. Grammatikos AP, Tsokos GC. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus. *Trends Mol Med* 2012; 18(2): 101–108
16. Navarra SV, Leynes MSN. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19:1419-24

17. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000; 76: 227-324.
18. Tedesco F. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. *Vaccine* 2008; 26S: 13-18
19. Nakayama Y, Kim SI, Kim EH, Lambris JD, Sandor M, Suresh M. C3 promotes expansion of CD8+ and CD4+ T cells in a *Listeria monocytogenes* infection. *J Immunol* 2009; 183:2921–31.
20. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1992, 19: 1559-65
21. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol*. 1991;18(8):1180-4
22. Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-De Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case–control study. *QJM* 2013; 106(5):451-7
23. Rönblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(2):248-253
24. Tucci M, Quatraro C, Lombardi L, Pellegrino C, Dammacco F, Silvestris F. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum* 2008; 58:251–262
25. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, Atzeni F, Zampieri S, Ghirardello A. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008; 8(1):24-8
26. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303(5663): 1532-5.
27. Knight JS, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol* 2012; 3:380.
28. Kaplan, MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol* 2012; 189(6):2689-95
29. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, Herrmann M, Voll RE, Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(21):9813-8
30. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, Meller S, Chamilos G, Sebasigari R, Ricciari V, Bassett R, Amuro H, Fukuhara S, Ito T, Liu YJ, Gilliet M. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-dna–peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011; 3(73):73ra
31. Sekigawa I, Kawasaki M, Ogasawara H, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Ogawa H. DNA methylation: its contribution to systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Med* 2006; 6(3):99-106
32. Chen MJ, Tseng HM, Huang YL, Hsu WN, Yeh KW, Wu TL, See LC, Huang JL. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(9):1352-7

33. Marcos M, Fernández C, Soriano A, Marco F, Martínez JA, Almela M, Cervera R, Mensa J, Espinosa G. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients. *Lupus*. 2011 Aug;20(9):965-71.
34. Ramphal R. Importance of Adequate Initial Antimicrobial Therapy. *Chemotherapy* 2005;51:171–176
35. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does Antibiotic Selection Impact Patient Outcome? *Clin Infect Dis* 2007; 44:87–93
36. American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):388-416.
37. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(suppl 2):S27-S72.
38. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in health-care-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; 12:375
39. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2008; 168(20):2205-10
40. Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Tissier S, Boulo M, Durocher A. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: A case-control study. *Crit Care Med* 2007; 35(5):1318-23.
41. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, Tarsia P, Mantero M, Blasi F. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54(4):470-8
42. Bode J, Dutow P, Sommer K, Janik K, Glage S, Tümmler B, Munder A, Laudeley R, Sachse KW, Klos A. A new role of the complement system: C3 provides protection in a mouse model of lung infection with intracellular *Chlamydia psittaci*. *PLoS One* 2012; 7(11):e50327
43. Yuan Y, Ren J, Gu G, Cao S, Li J. The effect of human complement C3 protein applied at different times in treatment of polymicrobial sepsis. *Inflamm Res* 2012; 61(6):581-9
44. O'Brien KB, Morrison TE, Dundore DY, Heise MT, Schultz-Cherry S. A protective role for complement C3 protein during pandemic 2009 H1N1 and H5N1 influenza A virus infection. *PLoS One* 2011; 6(3):e17377
45. Ramos-Sevillano E, Rodríguez-Sosa C, Cafini F, Giménez MJ, Navarro A, Sevillano D, Alou L, García E, Aguilar L, Yuste J. Cefditoren and ceftriaxone enhance complement-mediated immunity in the presence of specific antibodies against antibiotic-resistant pneumococcal strains. *PLoS One*. 2012;7(9):e44135
46. Kristian SA, Birkenstock TA, Sauder U, Mack D, Götz F, Landmann R. Biofilm formation induces C3a release and protects *Staphylococcus epidermidis* from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing. *J Infect Dis* 2008; 197(7):1028-35
47. Domenech M, Ramos-Sevillano E, García E, Moscoso M, Yuste J. Biofilm formation avoids complement immunity and phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2013; 81(7):2606-15

