



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZAZ
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

GRADU AMAIERAKO LANA

Erizaintzako gradua- Leioako atala

Berrikuspen bibliografikoa

Lupus eritematoso sistemiko gaixoetan infekzioen erronka

NAIA RODRIGUEZ URRESTI

Leioan, 2020ko apirilak 11an



Lupus Eritematoso Sistemiko gaixoetan infekzioen erronka Naia Rodriguez Urrestiren eskutik. Lan hau [Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioarteko Lizentziaren mende dago](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

LABURPENA

Sarrera: Lupus eritematoso sistemikoari lotutako konplikazioen artean, infekzioak maiztasun handikoak, konplexuak eta pazienteetan ondorio larriak eragiten dituen fenomeno bezala definitzen dira. Hala ere, azken 30 urteetan, infekzioen morbiditate/mortalitate-tasa murriztea ez da lortu.

Helburua: lupus eritematoso sistemikoa pairatzen duten pazienteetan aurkezten diren infekzioen maiztasuna ezagutzeko eta gaixotasunaren eboluzioan duten eragina aztertzeko, bi helburu zehatz planteatu dira: LES-an infekzioak pairatzeko arrisku faktoreak ezagutzea eta infekzioek eragindako heriotza-tasak aztertzea.

Metodologia: Berrikuspen bibliografikoa, Pubmed eta Web of science datu-baseetan helburura egokitu den bilaketa eginez. Artikuluen aukeraketa aurrera eramateko, barne- eta kanpo- irizpide ezberdinak ezarri dira.

Emaitzak: Guztira, hamahiru artikulua erabili dira. Hamahiru artikulua infekzioak, lupusaren tratamenduan oinarrituz aztertu dituzte. Hauetako bederatzi artikuluk, lupusaren tratamenduz gain, lupusaren ezaugarri klinikoetan jarri dute arreta. Azkenik heriotza tasa aztertu duten artikulua bederatzi izan dira. Tratameduari dagokionez, IS eta GK infekzioekin lotu dira, AM-ak babespen faktore bezala jokatu duten bitartean. Gaixotasunaren ezaugarri klinikoetan artean hipokomplementemia eta SLEDAI puntuazio altua infekzioekin erlazionatu dira besteak beste. Azkenik, infekzioak LES pazienteetan heriotza-kausa ohikoen artean aurkitu dira.

Ondorioak: infekzioen etiologia alde batetik, lupusa tratatzeko medikazioak suposatzen duen immunogutxitzean aurkeztu da eta bestetik, gaixotasun beraren akats immunologikoan. Honekin batera, infekzioak gaixotasun honen morbiditate/mortalitate-tasa altuekin erlazionatu dira.

Gako-hitzak: lupus eritematoso sistemikoa (*lupus erythematosus systemic*), infekzioak (*infection*) eta arriskua (*risk*).

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
2. HELBURUA	4
3. METODOLOGIA	4
3.1. Informazio iturriak eta bilaketa estrategiak	4
3.2. Artikuluen barne-eta kanpo-irizpideak	6
4. EMAITZAK	7
4.1. Erabilitako artikuluen informazioa	8
4.2. Artikuluen emaitzen deskribapena	9
5. EZTABAIDA	18
5.1 Lupusaren tratamendua	18
5.2 Lupusaren ezaugarri klinikoak	20
5.3 Heriotza-tasa	20
5.4 Limitazioak	21
5.5 Aplikazio posibleak	21
6. ONDORIOAK	22
7. BIBLIOGRAFIA	23
8. ERANSKINAK	

1. SARRERA

Lupus eritematoso sistemikoa (LES), edo lupusa, gaixotasun kroniko bat da eta edozein organo edo sistema kaltetu dezake, hori dela eta, gaixotasun multisistemiko bezala definitzen da¹. Nahiz eta etiologia ezezaguna den, gaixotasun autoimmunea da, gorputzeko immunitate sistemak osasuntsu dagoen ehuna akatsez kaltetzen bait du². Sistema honetako zelulek haien organismoko zelulak erasotzen dituzte ehunetako inflamazioa eta kaltea eraginez, hori dela eta, lupusaren ezaugarri nagusia antigorputzen agerrera da. Antigorputz hauei anti-DNA deritze eta B zelulen gehiegizko estimulazioak eraginda ekoizten dira¹.

Gaixotasuna umeetan zein pertsona nagusietan ager daiteke, baina ohikoena gaztaroan agertzea da. Generoari dagokionez, emakume gazteei eragiten die gehienbat, halaber, gizonezko kasu bakoitzeko emakumezko hamar kasu daude¹. Etnia afroamerikarretan, asiaticoetan eta hispaniarretan maiztasun handiagoz agertzen da. Gainera, talde hauetan gaixotasuna larriagoa izaten da faktore genetiko, ekonomiko eta kulturalak direla eta^{1,3}.

Lupus eritematoso sistemikoaren garapenean faktore genetikoek eragin esanguratsua dutela ikusi da, baina gaixotasuna eragin dezaketen gene zehatzak ezezagunak dira gaur egun³. Beste faktore eragileen artean faktore hormonalak eta ingurumeneko faktoreak (argi ultramorea eta zenbait medikamendu) aurkitzen dira¹.

Lupus eritematoso sistemikoa duten pazienteetan sintoma ezberdinak ager daitezke, ohikoenak muskuluetako mina, artikulazioetan mina edo inflamazioa, sukarra, azaleko erupzio gorriak (aupergian eta tximeleta formakoak), arnasa hartzerakoan bularreko mina, ile erorketa, eguzkiarekiko sentsibilitatea, gehiegizko nekea, glandulen inflamazioa, ahoko ultzerak, begi inguruko edo hanketako hantura eta eskuko atzamarren zurbiltasuna edo purpura kolorea besteak beste izaten dira. Sintoma hauek agertu eta desagertu egiten dira eta fenomeno honi "brote" deitzen zaio. Brote hauek arinak edo larriak izan daitezke eta brote bakoitzean sintoma berriak ager daitezke^{1,3}.

Dena den, LES antzinarotik ezagutzen den gaixotasuna da, eta "lupus" hitzak oinarri latinoa du eta "otsoa" esan nahi du. Garai horretan lupus hitza pazienteak duen aurpegi inflamatuarekin erlazionatzen zen, otso baten aurpegiarekin duen antzekotasuna nabarmenduz⁴.

Gaixotasun hau erdi aroan aitortu zen lehen aldiz, baina ezaugarri dermatologikoak soilik hartu ziren kontuan. Honekin batera, Rogerius medikuak “*lupus*” hitza masaileko eritema deskribatzeko erabili zuen XII. mendean. Ondoren, neoklasizismo garaian, gaixotasunaren manifestazio sistemikoak (1872) eta zelulen aurkikuntzak (1948) burutu ziren Móric Kaposiren eskutik ⁵.

Laburbilduz, nahiz eta LES-a zientzialarien eskutik antzinarotik ezagutzen zen ⁴, gaur egungo gizartean lupusari buruzko ezagutza txikiagoa da maila bereko beste gaixotasun batzuekin konparatuz ⁶. Mundu mailan 5 milioi pertsona baino gehiagok lupusa pairatzen du, baina gizarteak, osasun langileek, gizarte zerbitzuek edo gobernuak ez dute LES-a osasun arazo global bezala identifikatzen ⁶. Lupus eritematoso sistemikoaren intzidentzia eta prebalentzia tasa ikertutako zonaldeen arabera ezberdina da, Estatu Batuetako urteroko intzidentzia tasa aztertuz, 5,1/100.000koa dela ikusi da eta prebalentziari dagokionez 52/100.000 biztanlekoa. Mendebaldeko europan lupusaren intzidentzia tasa 2,2-4,7/100.000 ingurukoa da eta prebalentzia berriz, 28-71/100.000koa ⁷. Espainiari dagokionez, 10.000 biztanletik 10 biztanleri eragiten dio gaixotasun honek. “*Sociedad española de reumatología* (SER)”-ren eskutik burututako espainiako biztanleri helduaren gaixotasun reumatikoen prebalentzia ikerketaren arabera, Espainian 75.000 pertsonak lupusa izan dezaketela kalkulatu da ⁸. Euskal herriko prebalentzia berriz, 1/1.000koa da, hau da, 2.000 pertsonak inguru lupusa pairatzen du ⁹.

Gaixotasun hau pairatzen duten pazienteek konplikazio desberdin eta ugari edukitzen dituzte ⁵. Lupus gaixo batzuek, giltzurrunetako glomeruluetan antigorputzen gordailuak izaten dituzte eta ondorioz lupus nefritikoa pairatzen dute. Baina lupus nefritikoa ez da lupusan agertzen den konplikazio bakarra, hauen artean, anemia hemolitikoa, infekzioak, miokarditisa, epilepsia krisiak, serositisa (isurtse pleurala edo perikardikoa) edo tronbozitopenia ere ager daitezke ¹⁰. Lupus eritematoso sistemikoari lotutako konplikazioen artean, infekzioak maiztasun handikoak, konplexuak eta pazienteetan ondorio larriak eragiten dituen fenomeno bezala definitzen dira ¹¹.

Tratamenduari dagokiola, LES-a sendaezina da ¹⁰, baina bizi ohitura osasuntsuek eta medikamenduek gaixotasuna kontrolatzen lagundu dezakete. Tratamendua hiru helburutan oinarritzen da; lehenengoa sintomak agertzerakoan hauek tratatzean datza, bigarrena broteak ekiditean eta azkenak organo desberdinetan

ager daitezkeen kalteak murriztean ^{3,10}. Gaixotasuna tratatzeko gehien erabiltzen diren medikamenduen artean hurrengoak aurkitzen dira:

- AINE (hantura-contrako ez-esteroide) -ak. Lupusak eragindako mina, inflamazioa eta sukarra tratatzeko ¹².
- KORTIKOESTEROIDEAK. Prednisona bezalako kortikoesteroideak lupusak eragindako inflamazioa tratatzeko erabiltzen dira ^{12,13}.
- MALARIA AURKAKOAK. Malaria tratatzeko erabiltzen diren medikamenduak, Hidroxioklorokina edo Kinina besteak beste ¹², immunitate sisteman eragiten dute eta LES-aren areagotze arriskua murrizten laguntzen dutela ikusi da, antigorputzen ekoizpena murriztuz ¹³.
- IMMUNOSUPRESOREAK. Immunitate sistema inhibitzen duten medikamendu hauek, LES-ari dagokiola, egoera larrietan erabiltzen dira batez ere, hauen artean, azatioprina, mikofenolatoa edo metotrexatoa topa ditzazkegu ¹².
- BIOLOGIKOAK. Farmako hauek B linfuzitoetan eragiten dute antigorputzen ekoizpena ekiditen ¹². Hauen artean Belimumab (Benlysta) edo Rituximab (Rituxan) aurkitzen dira ¹³.

Lehen aipatu den moduan infekzioak lupusaren ondorio larrienak dira ¹¹, gainera egoera hau farmako immunosupresoreekin edota biologikoekin larritu ahal da, tratamendu hauek gaixoaren sistema immunea inhibitu egiten bait dute ¹². Aipagarria da infekzio kasuen %30 - %60 bitartean heriotza eragileak direla eta LES gaixoen ospitalizazio kasuen %30a infekzioak direla. Gainera, azken 30 urteetan, infekzioen morbiditate/mortalitate-tasa murriztea ez da lortu ¹⁴.

Guzti hau kontuan izanik, berrikuspen honetan lupusari lotutako infekzioetan jarriko da arreta, hilkortasunean eta gaixotasun honen pronostikoan eragin handiena duen faktorea kontrolatzeko xedearekin.

2. HELBURUA

Lupus Eritematoso Sistemikoa gaixotasun autoimmune, kroniko eta sendaezina da. Gaixotasun honen tratamenduan immunosupresoreen erabilera halabeharrezkoa izaten da askotan, infekzioak gaixotasun honen konplikazio ohikoenak izatea suposatzen duelarik. Infekzioak gaixotasunaren edozein momentutan agertu ahal dira eta patogeno desberdinek eragin ahal dituzte. Hau dena kontutan hartuta, berrikuspen honen helburua LES-arekin erlazionatzen diren infekzioen maiztasuna eta infekzio hauek gaixotasunaren eboluzioan eduki ditzaketen eragina ezagutzea izan da; eta horretarako bi helburu zehatz planteatu dira:

1. LES-arekin erlazionatzen diren infekzio arrisku faktoreak identifikatzea
2. Infekzio horiek eragindako heriotza-tasak ezagutzea

3. METODOLOGIA

3.1. Informazio iturriak eta bilaketa estrategiak

Berrikuspen bibliografiko hau burutzeko, 2019ko azaroaren eta 2020ko apirilaren artean eskuragarri dagoen literaturaren berrikusketa sistematikoa egin da. Hasteko, bilaketa orokor bat gauzatu da planteatutako gaia testuinguruan jartzeko helburuarekin. Infekzioak LES pazienteetan duten eraginari buruzko hainbat artikulu irakurri ondoren, berrikuspen hau aurrera eramatea beharrezkoa dela ikusi da, aurretik aurkeztutako helburuei erantzuna emateko nahiarekin.

Hurrengo pausua *Pubmed* eta *Web of science* (WOS) izeneko datu-baseetan bilaketa zehatzago bat burutzea izan da. Pubmeden sarrera librea izan den arren, WOS datu-basea erabili ahal izateko, Euskal Herriko Unibertsitateko ziurtagiria beharrezkoa izan da.

Bilaketa estrategikoa formulatzeko, hitz gako ezberdinak aukeratu dira eta hauekin batera dagozkien “*Medical Subject Headings*”-ak (MeSH). Haez gain, bilaketa askeko terminoak barnebildu dira MeSH bezala definituta ez dauden terminoak bilaketan sartzeko helburuarekin (**1.go Taula**).

1. go Taula. Euskarazko terminoak, MESH terminoak eta bilaketa librea

Euskarazko terminoak	MeSH terminoak	Bilaketa librea
Lupus eritematoso sistemikoa	<i>Lupus erythematosus systemic</i> [Mesh]	-
Infekzioa	<i>Infection</i> [Mesh]	<i>Common infection</i> <i>Microbial infection</i>
Patogenoak	-	<i>Pathogens</i>
Kalteari erreferentzia egiten dioten terminoak	<i>Risk</i> [Mesh] <i>Risk assessment</i> [Mesh]	<i>Disadvantages</i> <i>Hazard</i>

Honekin batera, operadore logikoak (“AND” eta “OR”) eta hauen arteko konbinaketa ezberdinak burutu dira. “AND” operadore logikoak erlazionatzen dituen terminoak, bilaketan agertzea behartzen ditu, eta “OR” erabiltzeak, honek erlazionatzen dituen terminoak agertzea edo ez agertzea baimentzen du (2.Taula).

2. Taula: bilaketa estrategikoa

<i>lupus erythematosus systemic</i> [Mesh]	AND	<i>infection</i> [Mesh] OR <i>common infection</i> OR <i>microbial infection</i> OR <i>pathogens</i>	AND	<i>risk assessment</i> [Mesh] OR <i>risk</i> [Mesh] OR <i>disadvantages</i> OR <i>Hazard</i>
--	-----	--	-----	--

Ondoren, bilaketa estrategikoarekin lortutako artikuluei iragazki ezberdinak aplikatu zaizkie. Pubmed datu baseari dagokionez, 5 urte baino gehiagoko artikulua baztertu dira. WOS datu basean berriz, sarbide irekiko eta 2015-2020 urte bitarteko artikulua barnebidu dira eta berrikuspenak, editorialak, gutunak, bilerak, erreferentzia materialak, zehaztugabeko artikulua eta abstraktak

baztertzeko iragazkiak erabili dira. Hizkuntza aldetik, ingelesez idatzitako artikuluei lehentasuna eman zaie nahiz eta filtrorik aplikatu ez izana.

Azkenengo pausua, bilaketa nagusia alderantzizko bilaketa batekin osatzea izan da, honela, bilaketa nagusiko artikuluen bibliografiak erabili dira.

3.2. Artikuluen barne-eta kanpo-irizpideak

Bilaketa burutu ondoren, artikuluen banakako analisia egin da izenburuak eta laburpenak aztertuz. Honela, planteatutako helburuari erantzungo dioten artikuluen aukeraketa egitea lortu da, barne- eta kanpo- irizpideak kontuan hartuz. Ingelesez nahiz gaztelaniaz idatzitako 5 urte baino gutxiagoko artikuluen kualitatibo zein kuantitiboak aukeratu dira. Lupus eritematoso sistemikoan infekzioak ikertu dituzten artikuluen barneratu dira eta beste konplikazioen bat ikertutako ikerlanak berriz (lupus nefritikoa adibidez), alde batera utzi dira. Gainera, patogeno zehatz bat aztertu duten ikerlanak ez dira lana burutzeko erabili. Adinari dagokionez, lupusa pertsona nagusietan aztertu da, umeak alde batera utziz. Emakume haurdunak ere kanpo irizpide bezala jokatu dute. Azkenik, artikuluen motak aukeratzeko orduan, entsegu klinikoak, kasu-kontrolak eta kohorte ikerlanak onartu dira (**3.Taula**).

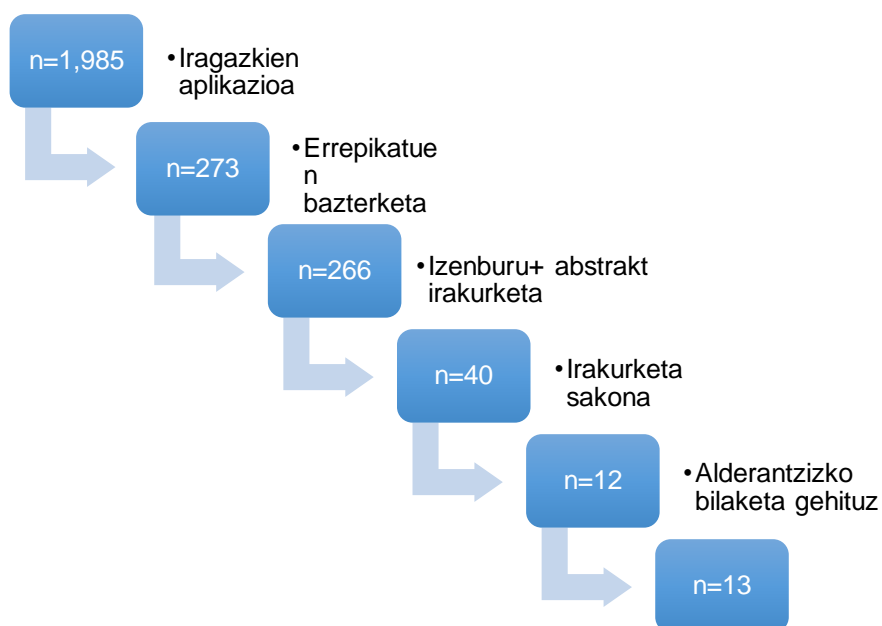
3.Taula: Barne-eta kanpo-irizpideak

BARNE-IRIZPIDEAK	KANPO-IRIZPIDEAK
Lupus eritematoso sistemikoan infekzioak ikertu dituzten artikulak	Patogeno bakar bati buruz hitz egin duten artikulak edo infekzioak aztertu ez dituzten artikulak
	Lupus nefritikoa ikertu duten artikulak
	Lupus eritematoso sistemikoa ez den beste gaixotasun autoinmuneetan oinarritutako artikulak
Ikertutako pazienteak helduak izatea	Pazienteak umeak edo emakume haurdunak izatea
Entsegu klinikoak, kohorte ikerlanak eta kasu-kontrolak	Berrikuspen bibliografikoak edo narrazio-berrikuspenak, editorialak, aholkuak, meta-analisiak, txostenak, laburpenak eta adituen iritziak
2015. urtetik aurrera argitaratutako ikerketa kualitatibo zein kuantitatiboak	5 urte baino zaharragoak diren artikulak

4. EMAITZAK

Aipatutako deskriptore eta operadore logikoak erabiliz, Pubmed eta WOS datu baseetan 1.985 erregistro lortu dira guztira. Ondoren, iragazkiak aplikatuz artikuluen kopurua 273-ra murriztea lortu da. 7 artikulua bikoiztuta agertu dira bi datu baseetan, ondorioz, 266 artikulua geratu dira. Artikuluen izenburuak eta abstrakt-ak irakurri ondoren, 226 baztertuak izan dira lanaren barne- eta kanpo-irizpideak ez betetzeagatik. Prozesu honen ondorioz, artikuluen kopurua 40-koa izan da. Azkenengo artikulua hauen irakurketa sakona burutuz, berrikuspen honen helburuari erantzungo dioten 12 artikulua aukeratu dira. Amaitzeko, alderantzizko

bilaketaren bidez artikuluko 1 gehitu da, honela, lana burutzeko erabili diren 13 artikuluetara heltzea lortu da (**1.go Irudia**).



1.go Irudia. Artikuluen aukeraketa prozesua

4.1. Erabilitako artikuluen informazioa

Lana burutzeko erabilitako artikuluko bi motatakoak izan dira; alde batetik, 2 kasu-kontrol^{16,21} eta bestetik 11 kohortezko ikerlan (**4.Taula**).^{15,17,18,19,20,22,23,24,25,26,27}

Lanak lurralde ezberdinetan oinarrituak izan dira: Txinan n=5^{15,20,21,22,25}, AEBn n=3^{17,23,26}, Espainian n=3^{18,19,27}, Korean n=1¹⁶ eta Taiwanen n=1²⁴.

Ikerketek erabilitako aldagaien artean “*Systemic lupus erythematosus disease activity index*” (SLEDAI) indizea nagusitu da. Indize global honen bidez, azken 10 egunetako lupusaren aktibitatea neurtzen da. Honela, 24 item ezberdinen bidez 9 organoetako manifestazio espezifikoak batzen dira, gehienezko puntuazioa 105 izanik (**1.go Eranskina**)²⁸.

“*Journal of Citation Reports*” (JCR) online plataforma artikuluko argitaratu dituzten aldizkariaren eragina eta garrantzia ebaluatzeko erabili da. Horretarako, kuartilak erabili dira, Q1, Q2, Q3 eta Q4 hain zuzen ere. Q1 kuartilan sailkatutako aldizkariak inpaktu handienekoak izan dira eta Q4-koak berriz, inpaktu txikienekoak²⁹. Lana burutzeko erabilitako 4 artikuluri dagokienez, Q1^{16,17,18,26} kuartilan kokatutako

aldizkariak izan dira. Q2 kuartilari dagokionez, 2 artikuluetako aldizkariak kokatu dira ^{15,23}. Gainerakoak, Q3 kuartilan sailkatu dira ^{19,20,21,22,24,25,27}.

4.2. Artikuluaren emaitzen deskribapena

Ikerketen emaitzak bi talde nagusitan banatu dira: Alde batetik, infekzioak, lupusaren tratamenduan oinarrituz aztertu dituzten artikuluetak ^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27} eta bestetik, infekzioak, lupusaren ezaugarri klinikoak aztertuz ikertu dituztenak ^{15,16,18,19,20,21,22,25,27}.

Horrez gain, artikuluen gehienek heriotza-tasa ere aztertu dute ^{15,16,17,18,19,21,22,25,26}.

Lupusaren tratamenduak

a. Glukokortikoidak (GK)

Artikulu gehienek lupus gaixoetan aztertutako infekzioak glukokortikoidekin erlazionatu dituzte ^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,27}.

Hiru artikuluk lupus gaixoetan infekzioak pairatzeko arrisku faktoreen artean eguneko GK dosi ezberdinak aurkitu dituzte: bata, >31mg/eguneko dosia ($p<0,001$) ¹⁵, besteak, >60mg/eguneko dosia ($p=0,005$) ²⁰ eta azkenak >20mg/eguneko dosia ($p<0,0001$) ²⁷.

Artikulu baten arabera, GK dosia >7,5mg/egunekoa izan duten gaixoek kontrol taldearekin alderatuz, infekzio kasu gehiago izan dituzte %41,7 vs. %26,3 ($p=0,001$) ¹⁶. Gaixotasunaren lehen 3 hilabeteetan GK tratamendua >7,5mg/egunekoa izan duten gaixoetan, infekzio oportunisten arriskua ere handiagoa izan da beste artikuluen baten arabera ($p<0,0001$) ²⁴. Aurreko emaitzekin bat eginez, artikuluen batek, gaixotasunaren lehen hilabeteetan GK dosia >30mg/egunekoa izateak, lehen urtean zehar infekzioak pairatzeko arrisku faktore bezala definitu du ($p=0,01$). Gainera, gaixotasunaren bigarren urteari begira, lehen urtean GK dosia >7,5mg/egunekoa izateak infekzioak pairatzeko arriskua igo du ($p=0,05$) ¹⁹.

Artikulu baten GK erabilera infekzioa gertatu den momentuan, mikobakteriek eragindako infekzioekin erlazionatu da; GK hartzaileen infekzio kasuak %3,7 vs. %0,2 GK gabeko infekzioak. Honekin batera, GK dosia ≥ 10 mg/egunekoa izan denean, infekzioak pairatzeko arriskuak gora egin du ikerlan honetan ($p<0,0001$) ¹⁸.

Ospitalean hartutako infekzioak aztertzean infekzioak pairatu dituzten pazienteak kontrol taldearekin konparatuz, GK dosi altuagoak hartu dituztela ikusi da ²¹.

Egoera bera ondoek eragindako infekzioak aztertu dituen ikerlanean aurkitu da²², bi artikuluetako balio estatistikoa $p < 0,001$ izanik.

b. Malaria-aurkakoak (AM)

Bost artikuluk malaria-aurkako tratamenduekin erlazionatutako emaitzak eskaini dituzte^{16,17,18,19,23}, tratamendu ohikoena HCQ izanik.

Ikerlan batek, infekzioak pairatu dituzten lupus pazienteei, HCQ maiztasun gutxiagoz hartu dutela aitortu du; %80,0 vs. %90,8 ($p = 0,003$)¹⁶. Datu honek, bat egiten du beste artikuluekin, non diferentzi estatistikoa ere esanguratsua izan den ($p = 0,0022$)¹⁸.

Beste artikuluekin batera, HCQ-rekin noizbait tratamenduan egondako pazienteek HCQ inoiz hartu ez dutenekin konparatuz, infekzio arrisku txikiagoa ikusi du ($p < 0,05$)¹⁷. Aldi berean, beste artikuluekin batera, gaixotasunaren lehen urtean HCQ tratamendua zenbat eta luzeagoa izan, faktore honek bigarren urtean, infekzioen aurrean babespen faktore bezala jokatu duela ikusi du ($p = 0,053$)¹⁹.

Azkenik artikuluekin batera, $GK \leq 15$ mg/eguneko monoterapia izan duten gaixoei, eta AM-rekin konbinatu gabe, AM monoterapia izan dutenekin konparatuz, infekzio arriskua handiagoa izan dela ikusi da²³. AM+ $GK \leq 15$ mg/eguneko terapia konbinatuan berriz, ez da infekziorik aurkeztu. Nahiz eta terapia konbinatua izan, GK dosia > 15 mg/eguneko izan denean, infekzio kasuak handitu dira ($p = 0,05$).

c. Immunosupresoreak (IS)

Hamar artikuluk immunosupresoreen inguruan aztertu dute^{15,16,17,18,19,20,21,22,26,27}.

CYC tratamenduari dagokionez, artikuluekin batera infekzioak pairatzeko arrisku faktorea dela ikusi da ($p < 0,001$)¹⁵. Datu honek bat egiten du beste artikuluekin, non arrisku faktoreen artean, azken hileko CYC tratamendua aurkitu den ($p < 0,001$)²¹.

Gainera, artikuluekin batera, infekzioak pairatu dituzten pazienteen artean, CYC erabilera handiagoa aurkitu da infekziorik izan ez dituztenekin konparatuz ($p < 0,0001$)²⁷.

Artikuluekin batera, gaixotasunaren lehen hilean Mikofenolato mofetilarekin tratamenduan egoteak lehen urtean zehar izandako infekzioekin erlazionatu du¹⁹. Gaixotasunaren bigarren urtea aztertzean berriz, lehen urtean CYC edo Mikofenolato mofetil tratamenduak bigarren urtean zehar izandako infekzioekin erlazionatu ditu ($p = 0,02$). Beste artikuluekin batera ere, CYC eta Mikofenolatoa

infekzioekin erlazionatu ditu, nahiz eta infekzio arrisku handiagoa CYC tratamenduan ikusi ($p=0,005$)²⁰. Azkenik, infekzio larriak aztertu dituen ikerketaren arabera, Abatacept, Mikofenolato mofetil eta Mikofenolato immunosupresoreak izan dira infekzio larriak pairatzeko arrisku faktoreak ($p<0,01$)¹⁸.

IS erabiltzaileak ez-erabiltzaileekin konparatu dituen artikulua, infekzio arrisku altuagoa aurkitu du IS erabiltzaileengan, baina ez da IS motaren arabera ezberdintasun esanguratsurik aurkitu ($p<0,05$)¹⁷. Emaitza bera infekzio larriak ikertu dituzten bi artikuluetan ikusi da^{16,26}.

Onddoek eragindako infekzioak aztertu dituen artikulua ez du IS motaren arabera emaitza esanguratsurik aurkitu ($p>0,05$)²².

Lupusaren ezaugarri klinikoak

a. Hipokomplementemia

Lau artikuluk lupus gaixoen serumeko komplementu maila aztertu dute^{19,20,22,27}.

Gaixotasunaren lehen urtean izandako infekzioak aztertu dituen artikulua hipokomplementemia infekzioekin lotu du ($p<0,01$)¹⁹. Beste artikulua batek, infekzioekin lotutako arrisku faktoreen artean, serumeko C3 ($p=0,05$) eta C4 ($p=0,04$) maila baxuak aztertu ditu²⁰. Onddoek eragindako infekzioak ikertu dituen artikuluan berriz, soilik C3 maila baxua definitu da arrisku faktore bezala ($p=0,13$)²². Azkenik artikulua baten, serumeko komplementu kantitate totala <300 uu/ml izan denean infekzioekin erlazionatu da ($p<0,0001$)²⁷.

b. SLEDAI puntuazioa

Sei artikuluk lupusaren aktibitate indizea (SLEDAI) aztertu dute^{15,18,19,20,21,22}.

Artikulu batek, SLEDAI puntuazio altua birus eta bakteriek eragindako infekzioekin erlazionatu du ($p=0,0001$)¹⁵. Gauza bera gaixotasunaren lehen urteko infekzioak aztertu dituen artikuluan ikusi da, non balio estatistikoa ere esanguratsua izan den ($p<0,01$)¹⁹. Beste artikulua baten, SLEDAI puntuazioa >2 izan denean infekzio kasu gehiago aurkeztu dira infekzioak izan ez dutenekin konparatuz %38,6 vs. %25,0 ($p<0,0001$)¹⁸. Honekin batera, artikulua bateko >4 SLEDAI puntuazioak arrisku faktore bezala jokatu du ($p=0,03$)²⁰.

Infekzio fungikoak ikertu dituen artikulua berriz, ez du SLEDAI puntuazioa eta infekzioen arteko erlazio esanguratsurik aurkitu ($p=0,51$)²².

Azkenik, ospitalean hartutako infekzioak ikertutako artikuluan, SLEDAl puntuazioa infekzioak izateko arriskuarekin erlazionatu da, non infektatuen puntuazioa 13,6+/-3,8 izan den eta infektatuen puntuazioa 9,4+/-5,9 ($p<0,001$)²¹.

c. Beste batzuk

Infekzioak pairatzeko arrisku faktoreen artean hurrengoak aurkitu dira: giltzurrun kalteak bost artikulutan^{15,16,18,19,21}, asaldura hematologikoak¹⁶, hala nola, tronbozopenia¹⁵ eta linfopenia²² eta bukatzeko hipoproteinemia¹⁵ eta hipoalbuminemia²⁰.

Heriotza-tasa

Zazpi artikuluk, infekzioekin erlazionatutako heriotza-tasen inguruko informazioa eskeini dute^{15,16,17,18,21,25,26}.

Artikulu baten 80 heriotza kasu aurkeztu dira, hauetatik 48 infekzioak eraginda. Honekin batera, infekzioen bat pairatu duten pazienteen artean, heriotza-tasa handiagoa izan da infektatuenekin konparatuz (%4,8 vs. %0,6 $p<0,001$)¹⁵.

Datu honek bat egiten du beste artikulu batekin, non infektatuen heriotza-tasa ere handiagoa izan den (%3,3 vs. %1,1 $p=0,004$)²¹.

Beste bi artikuluetan aurkeztutako heriotza kopuruak hurrengoak izan dira: 9 heriotz, 7 infekzioak eraginda¹⁶ eta 778 heriotz, 354 infekzioak eraginda¹⁷.

Artikulu baten, hildakoen %45,1-a IS hartzailleak izan dira eta beste %45,1-a GK hartzailleak (>10mg/eguneko) $p<0,001$ ¹⁸. Beste artikulu batek infekzioak lupus gaixoetan heriotza-kausa ohikoenak direla ikusi du (%65,8), baina ez du tratamenduen araberrako ezberdintasunik aurkitu $p=0,607$ ²⁵.

Amaitzeko, IS tratamenduen araberrako heriotza-tasak antzekoak izan dira artikulu baten²⁶.

4. Taula: artikuluen datu orokorrak eta emaitzak

EGILEAK	HERRIALDEA ETA URTEA	DISEINU MOTA	LAGINA (n)	EZAUGARRIAK	ALDAGAIK	EMAITZAK
“Infection in Southern Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, drug resistance, outcomes and risk factors”						
Chen, et al. (15)	Txina, 2016	Kohorte erretrospektiboa	N=3.815	2005-tik 2015-ra ingesatutako LES pazienteak %83→ emakumezkoak LES diagnostikoa → “ <i>American Collage of Rheumatology</i> ” araberakoa Ez da jarraipen denbora zehazten	Menpekkoa: Infekzioak Askea: GK, tronbozitopenia, SLEDAI puntuazioa eta CYC	Heriotza-tasa: Infekzioren bat > Infekziorik ez → %4,8 vs. %0.6 p<0,001 Bakteriek eta birusek eragindako infekzioekin lotura: SLEDAI puntuazioa, tronbozitopenia, eguneko GK dosia, giltzurrun kalteak eta CYC tratamendua Infekzio fungikoekin lotura: CYC tratamendua, eguneko GK dosia eta giltzurrun kalteak
“Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus”						
Jung, et al. (16)	Korea, 2019	Kasu-kontrola	N=360	LES diagnostikoa → 1995-tik 2015-ra “ <i>SL International Collaborating Clinics/American Collage of Rheumatology</i> ” araberakoa n= 120 LES+ infekzioren bat n= 240 LES infekziorik gabe (kontrol taldea) (1:2) Ez da jarraipen denbora zehazten	Menpekkoa: Infekzioak Askea: GK, IS eta HCQ	Infekziodun pazienteetan: GK dosi altuagoak (>7,5 mg/e) p=0,001+ giltzurrun kalte gehiago p=0,008 + asaldura hematologiko gehiago p<0,001 eta HCQ dosi baxuagoak p=0,003 IS motaren arabera, infekzioen garapenean ezberdintasunik ez
“Serious infections among adult medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis”						
Feldman, et al. (17)	AEB, 2015	Kohorte erretrospektiboa	N=40.678	2000-tik 2006-ra, Ameriketako Estatu Batuetako “ <i>Medicaid</i> ” osasun aseguru programako LES eta LN gaixoak N= 33.565 LES pairatu Tratamendu motak: %49,2→ GK %38,6→ HCQ %16,7→ IS Datu gehiago: %93a emakumeak, %37,9a arraza beltza, %37,5a arraza zuria eta %14,7a hispaniarrak Adin tartea → 18-64 urte	Menpekkoa: Infekzioak Askea: GK, IS eta HCQ	Infekzio arriskua→ HCQ < IS edo GK Heriotza n=778 → n=354 infekzio baten ondorioz Infekzio arrisku handiena: 51-64 urteen artean, gizonezkoetan eta arraza beltzan

EGILEAK	HERRIALDEA ETA URTEA	DISEINU MOTA	LAGINA (n)	EZAUGARRIAK	ALDAGAIK	EMAITZAK
“Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large multicentric cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus”						
Rúa-Figueroa, et al. (18)	Espainia, 2017	Kohorte erretrospektiboa	N=3.658	LES diagnostikoa → “Spanish Rheumatology Society Lupus Registry” (RELESSER) araberakoa Konparaketa → infekzioa Bai vs. infekzioa Ez Datu gehiago: %90a emakumeak, batez besteko adina 32.9 urte eta %93a arraza zuria Batez besteko jarraipen denbora → 120 hilabete	Menpekkoa: Infekzioak Askea: GK, IS eta AM	GK erabilera infekzio momentuan mikobakteriekin lotura → GK hartzaileak %3,7 vs %0,2 GK hartu ez dutenak p<0,001 Infekzioak pairatzeko arrisku faktoreak → adina, tabakoa, GK dosia >10mg/e, IS eta giltzurrun kalteak Infekzioen aurrean faktore babestzaileak → aurreko infekziorik ez, egoera sozioekonomiko egokia, AM tratamendua eta arraza zuria
“Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort”						
González-Echevarri, et al. (19)	Espainia, 2018	Kohorte Prospektiboa	N=282	“Espainiako lupus eritematoso sistemiko pazienteen erregistroa” (RELES) plataformako pazienteak Konparaketa → Infekziodunak Vs. infekzio gabekoak, gaixotasunaren 1 eta 2 urteetan Datu gehiago: n=254 emakumeak, n=246 arraza zuria eta batez besteko adina 39,76 urte Jarraipen denbora → 24 hilabete	Menpekkoa: Infekzioak Askea: prednisona, IS eta HCQ	Lehen urtea: n=19 infekzio, heriotzarik ez Lehen hilabetean prednisona dosia >30mg/e, dosi baxuak hartutakoekin konparatuz infekzio gehiago (%26 vs %10) p= 0,05 IS → Mikofenolatoak infekzioekin lotura p=0,02 Infekzio arrisku faktoreak: hipokonplementaemia, nefritisa eta SLEDAI puntuazio altua Bigarren urtea: n= 16 infekzio, heriotza 1 Bigarren urtean infekzioen bat pairatutako pazienteen artean, %75ak lehen urtean >7,5mg/eguneko prednisona dosia p=0,05 Lehen urtean HCQ tratamendua → bigarren urtean infekzioen aurrean faktore babestzailea p=0,053 IS → Mikofenolatoa eta CYC infekzioekin lotura p=0,01/ p=0,05

EGILEAK	HERRIALDEA ETA URTEA	DISEINU MOTA	LAGINA (n)	EZAUGARRIAK	ALDAGAIK	EMAITZAK
“Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus”						
Hou, et al. (20)	Txina, 2018	Kohorte Erretrospektiboa	N=142	LES diagnostikoa → 2015-etik 2016-ra “American Collage of Rheumatology” araberakoa 173 ospitaleratze episodio: n=87 infekziodunak n=86 infekzio gabeak Emakume eta gizonen arteko erlazioa → 8:1 Ez da jarraipen denbora zehazten	Menpekoa: infekzioak Askea: Metilprednisolona, SLEDAI puntuazioa, hipoalbuminemia, IS eta C3- C4 komplementuak	87 infekzioa kasu (%50,7) → 10 ospitalean hartutakoak (%5,78) Infekzioak pairatzeko arrisku faktoreak: ospitaleratze denbora luzea, SLEDAI puntuazio altua, metilprednisolona dosia (>60mg), IS (CYC eta mikofenolato azidoa), serumeko C3 eta C4 maila baxua, sukarra, PCR maila altua eta albumina maila baxua Generoak, adinak eta gaixotasun denborak infekzioekin erlaziorik ez
“Hospital-acquired infection in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study in a southern Chinese population”						
Zhan, et al. (21)	Txina, 2017	Kasu-kontrola	N=1.054	Sun Yat-Sen University ospitalean 2007-2017 urteetan ingresatutako LES gaixoak n=334 infekzioa pairatu n=720 infekziorik ez (kontrol taldea) (1:2) Datu gehiago: n=280 emakumeak, n=54 gizonezkoak, batez besteko adina: 34,6-15,3 Ez da jarraipen denbora zehazten	Menpekoa: infekzioak Askea: GK, CYC eta SLEDAI puntuazioa	Infekzio- intzidentzia: %9 Infekzioa pairatzeko arrisku faktoreak: SLEDAI puntuazio altua, lupus nefritikoa, GK dosi altuak eta CYC tratamendua p<0,001 Heriotza-tasa: Infekzioren bat > Infekziorik ez → %3,3 vs. %1,1 p=0,004

EGILEAK	HERRIALDEA ETA URTEA	DISEINU MOTA	LAGINA (n)	EZAUGARRIAK	ALDAGAIK	EMAITZAK
“Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study”						
Lao, et al. (22)	Txina, 2018	Kohorte erretrospektiboa	N=45	Sun Yat-Sen University ospitalean 2007-2017 urteetan ingresatutako LES gaixoak Datu gehiago: n=35 emakumezkoak, n=10 gizonezkoak, txinatarrak eta adin tarte 14-74 Ez da jarraipen denbora zehazten	Menpekoa: Infekzioak Askea: GK eta linfopenia	Onddoek eragindako infekzio intzidentzia: %1 Koinfekzioa bakteriala, birus edo beste onddo batzuekin n=12 (%26,7) Infekzioak pairatzeko arrisku faktoreak: linfopenia eta GK dosi altuak
“Risk of serious infection for patients with Systemic Lupus Erythematosus starting glucocorticoids with or without antimalarials”						
Herrinton, et al. (23)	AEB, 2016	Kohorte prospektiboa	N=3030	1996-2013 urteen artean LES diagnostikoa duten pazienteak Tratamendu motak: n=1271 AM n=165 AM+GK<=15mg/e n=262 GK<=15mg/e n=277 AM+GK>15mg/e n=1055 GK>15mg/e Jarraipen denbora → urte bat gehienez	Menpekoa: Infekzioak Askea: GK, AM, edo bien konbinaketa	AM monoterapia: 9 infekzio AM+GK<=15mg/e: 0 infekzio GK<=15mg/e monoterapia: 14 infekzio AM+GK>15mg/e: 9 infekzio GK>15mg/e monoterapia: 41 infekzio
“Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort”						
Yang, et al. (24)	Taiwan, 2018	Kohorte prospektiboa	N=9.250	Taiwaneko osasun aseguru nasionaleko 1997-2010 urteetan LES diagnostikoa duten pazienteak Konparaketa: lehen 3 hilabeteetan esteroide tratamendua jaso (n=1850) vs. esteroide tratamendua jaso ez (n=7400) 1:4 Jarraipen denbora → urte bat gehienez	Menpekoa: infekzioak Askea: GK	Infekzio-intzidentzia: esteroideekin tratamenduan > esteroiderik hartu ez → %9,19 vs %0,07 p<0,0001 Infekzio arriskua: dosi baxuko esteroide tratamenduak (<7,5mg/eguneko) < erdiko dosi (7,5-30mg/eguneko) eta dosi altuko (>30mg/eguneko) tratamenduak

EGILEAK	HERRIALDEA ETA URTEA	DISEINU MOTA	LAGINA (n)	EZAUGARRIAK	ALDAGAIK	EMAITZAK
“Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicentric nationwide Chinese cohort”						
Wu, et al. (25)	Txina, 2018	Kohorte erretrospektiboa	N=29.510	<p>Diagnostikoa → 2005etik-2014ra “American collage of Rheumatology” araberakoa</p> <p>Datu gehiago: Batez besteko adina 36,18, %89,1 emakumezkoak, %10,9 gizonezkoak eta heriotza n= 360</p> <p>Ez da jarraipen denbora zehaztu</p>	<p>Menpekkoa: infekzioak</p> <p>Askea: GK, IS eta SLEDAI puntuazioa</p>	<p>Heriotza-kausa ohikoenak → infekzioak (%65,8), LN (%48,6), asaldura hematologikoak (%18,1), lupus neuropsikiatrikoa (%15,8) eta pneumonia interstiziala (%13,1)</p> <p>Heriotz adina + SLEDAI puntuazioa → infekzioek eragindako heriotzekin lotura p=0,05 p<0,001</p> <p>Sexua + diagnostikoan izandako adina + gaixotasunaren iraupena + medikazioa (GK edo GK+IS) → infekzioek eragindako heriotzekin loturarik ez</p>
“Comparative rates of serious infections among patients with Systemic Lupus Erythematosus receiving immunosuppressive medications”						
Feldman, et al. (26)	AEB, 2016	Kohorte prospektiboa	N=4.048	<p>“International Classification of Diseases” araberako 18-65 urte bitarteko LES gaixoak</p> <p>Tratamendu moten konparaketa: n=1350 MMF vs. n=1350 AZA (1:1) n=674 MMF vs. n=674 CYC (1:1)</p> <p>Ondoren, bi taldeen arteko infekzio eta heriotza tasa aztertu da</p> <p>Jarraipen denbora → Tratamendua hasi eta 6. hilabeterarte eta 12. hilabeterarte</p>	<p>Menpekkoa: infekzioak</p> <p>Askea: IS: MMF, AZA eta CYC</p>	<p>Infekzioak: MMF vs. AZA > MMF vs. CYC</p> <p>AZA, CYC edo MMF erabiltzaileek, infekzio arriskuan edo heriotzan diferentzia esanguratsurik ez</p>
“Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients”						
Bosch, et al. (27)	Espainia, 2006	Kohorte prospektiboa	N=330	<p>Konparaketa: n= 110 “American collage of Rheumatology” araberako LES pazienteak eta n= 220 LES gabekoak</p> <p>Ondoren, LES pazienteetan (n=110), agertutako infekzioen azterketa</p> <p>Jarraipen denbora → 3 urte</p>	<p>Menpekkoa: infekzioak</p> <p>Askea: hipokomplementemia eta prednisona + CYC</p>	<p>Infekzio- tasa → LES pazienteetan %36 vs. LES gabekoak %22 p<0,05</p> <p>LES pazienteen infekzio arriskuak: serumeko komplementu kantitate totala <300uu/ml eta prednisona dosia hilabete batez >= 20mg/e + CYC p<0,0001</p>

AM: malaria aurkakoak; **AZA:** azatioprina; **CYC:** ziklofosfamida; **GK:** glukokortikoideak; **HQC:** hidroklorokina; **IS:** immunosupresoreak; **LES:** lupus eritematoso sistemikoa; **LN:** lupus nefritikoa; **MMF:** mikofenolato mofetila; **PCR:** “Polymerase Chain Reaction”; **SLEDAI:** “systemic lupus erythematosus disease activity index”

5. EZTABAIDA

Lupus Eritematoso Sistemikoa (LES), edo lupusa, gaixotasun kroniko, sistemiko eta autoimmunea da¹. Honen tratamendurako sarritan erantzun immunea inhibitzen duten farmakoak erabiltzen dira, hala nola, glukokortikoideak (GK) edota immunosupresoreak (IS)^{12,13}; malariaren aurkako farmakoek ere LES-aren tratamenduan onura dutela ikusi da¹³. Bestalde, LES-ak berak akats immunologikoak suposatzen ditu, NK linfozito ez-funtzionalak, konplementu sistemaren asaldura edota makrofagoen aktibitatearen murrizpena, besteak beste³⁰. Egoera honi farmakoek eragindako immunogutxitzea gehitzen bazaio, infekzio bat pairatzeko arriskua nabarmen handitzen da lupus gaixoetan, baina tratamendu hauek guztiz beharrezkoak dira gaixotasunaren kontrolerako³⁰. Hau horrela izanda, berrikuspen honen helburua LES-arekin erlazionatzen diren infekzioen maiztasuna eta infekzio hauek gaixotasunaren eboluzioan eduki ditzaketen eragina ezagutzea izan da.

5.1 Lupusaren tratamendua

Glukokortikoideei dagokiela, aztertutako artikulua guztien artean 11 artikulutan LES-aren tratamendurako GK erabili dira^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,27}. Aipatzekoa da dosi zehatza definitzeko orduan ezberdintasun nabariak agertu direla, ikerlan batzuetan GK>7,5 mg/e-ko dosiak erabili dira^{16,19,24}, beste ikerketa batetan dosia GK>10 mg/e-koa izan da¹⁸, beste batetan GK>15 mg/e-koa²³, beste batetan GK>20 mg/e²⁷, beste batetan GK>31 mg/e-koa¹⁵, eta azkenengo batetan GK>60 mg/e-ko dosiak aplikatu direla aitortu da²⁰. Aztertutako artikuluetan GK-n posologian adostasunik aurkitu ez den arren, denek gauza bera ondorioztatu dute: GK-n hartzea infekzioen garapenarekin erlazionatu da.

Bestalde, tratamenduaren iraupenari buruz, artikulua gehienek ez dute zehaztu zenbat denboran zehar eman diren GK^{15,16,17,18,20,21,22,27}, hirutan izan ezik; González-Echevarri eta laguntzaileek eta Herrington-ek aurrera eramandako bi ikerketetan lupus eta GK tratamenduaren arteko erlazioa gaixotasunaren lehenengo urtean zehar aztertu da^{19,23}. Beste ikerlan batetan berriz, jarraipena gaixotasunaren lehen hiru hilabetetan egin da, alde batetik GK tratamendua izan duten pazienteen infekzio tasa eta bestaldetik GK-rik jaso ez dutenen infekzio tasak aztertu eta alderatu egin dira, berriro ere infekzio tasa GK hartzaileetan GK ez-hartzaileetan baino (%9,19 vs. %0,07) askoz altuagoa dela ikusiz²⁴.

Lupusa pairatzen dute gaixoetan malariaren aurkako tratamenduak, hidroxiklorokina (HCQ) eta klorokina, gomendatzen dira, gaixotasunaren agerraldiak gutxitu egiten dituztelako³¹. Tratamendu hauei dagokionez, HCQ-arekin noizbait tratamenduan egondako pazienteek HCQ inoiz hartu ez dutenekin konparatuz, infekzio arrisku txikiagoa aurkeztu dute¹⁷. Horrez gain, ikerketa guztiek bat egiten dute AM tratamenduak lupus pazienteen infekzioen aurrean babespen faktore bezala jokatu duela esaten^{16,17,18,19,23}.

Hala ere, aipatzekoa da ikerlariek ez dutela HCQ-ren dosian arreta jarri. HCQ tratamenduaren iraupena ere ez da zehaztu artikulu gehienetan, González-Echevarri eta kideen lanean izan ezik, non gaixotasunaren lehen urtean zehar HCQ tratamendua jaso duten pazienteetan, AM honek bigarren urteko infekzioen aurrean faktore babestzaile bezala jokatu duela ikusi den¹⁹. Dena den, datu hori ez da estadistikoki esanguratsua izan.

Bestalde, GK-n tratamendua antimalarikoekin (AM) konbinatzen denean infekzio tasak behera egiten duela ikusi da artikulu batetan, nolabaiteko babespen faktore funtzioa ematen dielarik AM-i, baina azpimarratzekoa da, terapia konbinatu horretan GK dosia zenbat eta handiagoa izan infekzio tasak gora egiten duela²³. Beraz, kasu honetan AM-k duten babespen faktorea GK dosiaren araberakoa izan dela ikus daiteke.

Immunosupresoreen tratamenduari dagokionez, lana burutzeko erabilitako artikuluek farmako hauen erabilera infekzioen garapenekin erlazionatu dute, farmako hauek immunitate sistema inhibitzen dutelarik¹². Aipatzekoa da, lan desberdinetan IS desberdinak erabili direla gaixotasunaren tratamendurako. Horrela, hiru artikuluek CYC immunosupresorea soilik erabili dute eta hau infekzio bat pairatzeko arrisku faktore bezala sailkatu dute^{15,21,27}. Beste bi artikuluetan, ordea, CYC-az gain, Mikofenalato mofetil-a erlazionatu da infekzioekin^{19,20}. Rúa-Figueroa-ren artikuluan berriz hurrengo IS-ak izan dira infekzioak pairatzeko arrisku faktore bezala definitu direnak: Mikofenalato mofetil, Rituximab, Abatacept eta Mikofenolato¹⁸. Azkenik, lau artikuluk ez dituzte IS motaren arabera infekzio arrisku ezberdinak aurkitu^{16,17,22,26}. Datu hauek bat datoz kontsultatutako berrikuspen batekin, zeinetan CYC, Mikofenalato mofetil-a eta Azatioprinaren erabilerak infekzio arriskua oraindik gehiago handitzen dutela ikusi den¹⁴. Eskuragarri dagoen beste berrikuspen baten berriz, CYC erabilerak infekzio arriskua handitzen duela ikusi du, baina Azatioprinari dagokionez, ez du infekzio

arriskua handitzen duela frogatu. Mikofenalato mofetil-a berriz, CYC-ak duen infekzio arrisku berdinarekin erlazionatu du ¹¹.

Beraz, lupus gaixoetan IS mota batek besteak baino infekzio arrisku handiagoa duen edo ez zehaztugabe geratu da, artikulua guztiak ez bait daude ados. Desadostasun hau, ikerlan bakoitzeko infekzioak testuinguru ezberdinetan aztertu direlako izan daiteke ere, esate baterako, Rúa-Figueroa eta laguntzaileen ikerlanak, zeinetan lau IS-k infekzioekin duten lotura ikusi den, infekzio larriak ikertu ditu, hau da, ospitaleratzea eta antibiotikoterapia behar izan duten infekzioak ¹⁸. CYC soilik arrisku faktore bezala definitu den artikuluan berriz ²¹, ospitalean hartutako infekzioak aztertu dira.

Honez gain, IS tratamendua aztertu duten artikuluetan tratamendu hau, GK tratamenduarekin konbinatu den edo ez kontuan hartu beharko litzateke, konbinazio honek infekzio gehiago agertzera eraman ahal izan duelako ¹¹.

5.2 Lupusaren ezaugarri klinikoak

Gaixotasunaren ezaugarri klinikoak dagokionez, serumeko komplementuaren kantitate baxuak eta SLEDAI puntuazio altuak lupus gaixoetan infekzioak pairatzeko arrisku faktore bezala kontsideratu dira. Komplementuei dagokionez, C3 eta C4 maila baxuak infekzioekin erlazionatu dira ^{19,20,27} eta SLEDAI puntuazioari dagokionez, lupus aktibitate maila zenbat eta altuagoa izan infekzioak pairatzeko arriskua handiagoa dela ikusi dute zenbait artikuluk ^{15,18,19,20,21}.

Ezberdintasun bakarra artikulua baten egon da, non soilik C3 maila baxua infekzioekin erlazionatu den ($p=0,13$) eta SLEDAI puntuazioa eta infekzioen arteko erlazio esanguratsurik aurkitu ez den ($p=0,51$) ²². Arrazoia, artikulua honek, onddoek eragindako infekzioak soilik aztertu dituela izan daiteke, beste artikuluek infekzioak orokorrean aztertu dituzten bitartean.

5.3 Heriotza-tasa

Azkenik, LES-ak eragin dezakeen heriotzei dagokiela aipatu beharra dago landutako artikuluetan infekzioen bat pairatu duten pazienteen artean, heriotza-tasa handiagoa izan dela infekzioerik izan ez dutenekin konparatuz ^{15,16,17,18,21,25,26}.

Ikerketa burutzeko erabilitako artikulua guztietan heriotza kasuren bat agertu da, baina heriotza-kausetan bereziki oinarritu den artikulua bat azpimarratzekoa da non, lupus pazienteetan agerturiko infekzioak gaixo hauen heriotza-kausa ohikoenak direla ikusi den; aztertutako heriotza kasuen %65,8a infekzioak eragindakoak izan direlarik ²⁵.

Faktore honek bat egiten du eskuragarri dagoen beste ikerlan batekin, non lurralde batzuetan LES-ari loturiko infekzioak lehen edo bigarren heriotza-kausen artean kokatzen diren eta gainera, gaixoen %50ak gaixotasunean zehar gutxienez infekzio garrantzitsuren bat izango duen estimatzen den ¹¹.

Laburbilduz, alde batetik, infekzioen etiologia lupusa tratatzeko medikazioak eragindako immunogutxitzean dago eta bestetik, gaixotasunak berak suposatzen duen alterazio immunologikoan. Honekin batera, faktore bi hauek LES gaixoen morbiditate eta mortalitate-tasa altuekin lotzen dira.

5.4 Limitazioak

Berrikuspen bibliografikoa burutzean hainbat limitazio identifikatu dira.

- Emaitzen homogeneotasun falta, izan ere, artikuluko bakoitzak infekzioa modu ezberdinetan definitu du (larriak edo ospitalizazio behar izan dutenak, ospitalean hartutakoak, heriotzan bukatu dutenak...) eta zaila izan da guzti hauek bateratzea.
- Lupusaren tratamenduei dagokionez, artikuluko guztiek ez dute tratamendua denbora eta dosi zehatz baten aztertu, hori dela eta, konparaketak burutzerako orduan zailtasunak aurkitu dira.
- Artikuluek erabilitako lagin tamainak oso ezberdinak izan dira haien artean, ondorioz, emaitzak kontu handiz interpretatu behar dira.

5.5 Aplikazio posibleak

Ikerlan honetan LES gaixotasunaren kontrol egokiak infekzioen agerrera ekiditeko duen garrantzia azpimarratu nahi izan da.

Bestalde, gaur egungo osasun munduan infekzioak prebenitzeko metodo eraginkorrenetariko bat txertoak dira ³². Azken mendeko aurkikuntza garrantzitsuenetarikoa izanik, txertoek LES gaixoentzako, infekzioa pairatzeko arrisku altuan dauden gaixoak direla jakinda, aukera ezinhobea suposatu zezaketen. Txerto hilak edo inaktibatutako eraginkorrak eta seguruak direla ikusi da, "*British Society of Rheumatology (BRS)*"-ren arabera, tratamendu immunosupresorea edo dosi altuko esteroide tratamendua duten pazienteetan ez bait dira txerto biziak gomendatzen ³³. Hau dela eta, komenigarria izango litzateke txerto eta LES gaixoekin ikerlan prospektiboak aurrera eramatea, LES gaixoen tratamendu optimoena zein den zehazteko eta honekin batera txertoak infekzioen aurrean prebentzio bezala erabili ahal izateko.

6. ONDORIOAK

Artikulu ezberdinen emaitzak aztertuz eta horiekin eztabaida burutu ondoren, hurrengoa ondorioztatu da:

- Lupus gaixoen tratamendu farmakologikoari dagokionez, GK eta IS infekzioak pairatzeko arrisku faktoreak dira, AM-k babespen faktore moduan jokatzen duen bitartean, nahiz eta babespen funtzio hau GK dosiaren araberakoa dela dirudien.
- Gaixotasunaren ezaugarri klinikoaren artean, lupusaren aktibitate maila altua (SLEDAI puntuazioa) eta odoleko komplementu maila baxua infekzioekin erlazionatu dira besteak beste
- Infekzioak LES gaixoetan morbiditate eta mortalitate-tasa altuekin erlazionatu dira

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sociedad Española de Reumatología (SER) [Internet]. Madrid: Elsevier; 2015 [kontsulta 2020 urtarrilak 11]. Lupus Eritematoso Sistémico; [12 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/LES.pdf>
2. Medline Plus [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2009 [eguneratuta 2020 martxoak 4; kontsulta 2020 urtarrilak 10]. Lupus eritematoso sistémico; [1 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000435.htm>
3. Medline Plus [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2009 [eguneratuta 2020 urtarrilak 2; kontsulta urtarrilak 10]. Lupus; [2 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://medlineplus.gov/spanish/lupus.html>
4. Sociedad Valenciana Reumatología (SVR) [Internet]. Valencia: SVR; 2018 [kontsulta urtarrilak 11]. Lupus, la enfermedad del hombre lobo; [1 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://svreumatologia.com/lupus-la-enfermedad-del-hombre-lobo/>
5. Bermúdez WM, Vizcaino Y, Bermúdez WA. Lupus eritematoso sistémico. Acta Médica del centro [Internet]. 2017 [kontsulta 2020 urtarrilak 20]; 11(1). Erabilgarri: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/795/980>
6. Medicos y pacientes.com [internet]. Madrid: Organizaciín médica colegial de España (OMC); 2018 [kontsulta 2020 urtarrilak 20]. Más de cinco millones de personas en todo el mundo, en su mayoría mujeres, padecen lupus. [2 pantaila ggb]. Erabilgarri: <http://www.medicosypacientes.com/articulo/mas-de-cinco-millones-de-personas-en-todo-el-mundo-en-su-mayoria-mujeres-padecen-lupus>
7. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2008 [kontsulta 2020 urtarrilak 4]; 14(5-6): 211-223. Erabilgarri: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl085-6b.pdf>
8. iSanidad [internet]. Madrid: iSanidad; 2019 [kontsulta 2020 urtarrilak 4]. Aproximadamente 75.000 personas padecen lupus en España [3 pantaila ggb]. Erabilgarri: <http://isanidad.com/139387/aproximadamente-75-000-personas-padecen-lupus-en-espana/>
9. Irekia.euskadi.eus [internet]. Vitoria-Gasteiz: Irekia.euskadi.eus; 2010 [eguneratua 2013 maiatzak 8; kontsulta 2020 urtarrilak 5]. El 90% de los pacientes con lupus son mujeres [1 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.irekia.euskadi.eus/es/news/14510-los-pacientes-con-lupus-son-mujeres>

10. Medline Plus [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2009 [konsulta 2020 urtarrilak 6]. Lupus Eritematoso Sistémico; [3 pantaila ggb]. Erabilgarri: <http://www.funsepa.net/medlineplus/spanish/ency/article/000435.htm>
11. Muñoz-Grajalesa C, Pinto LF, Velásquez CJ, Darío J, Restrepo M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. Revista Colombiana de Reumatología [Internet]. 2013 [konsulta 2020 urtarrilak 10]; 20(3): 141-147. Erabilgarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-complicaciones-infecciosas-lupus-eritematoso-sistemico-S0121812313701269>
12. Mayo Clinic [internet]. AEB: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2018 [konsulta 2020 urtarrilak 4]. Lupus [5 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lupus/diagnosis-treatment/drc-20365790>
13. Asociación Madrileña de Enfermos de Lupus y Antifosfolípido (AMELyA) [internet]. Madrid: Amelya; 1996 [konsulta 2020 urtarrilak 10]. Erabilgarri: <http://lupusmadrid.com/tratamiento-lupus/>
14. Enberg M, Kahn M, Goity C, Villalón MV, Zamorano J, Figueroa F. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Méd Chile [internet]. 2009 [konsulta 2020 urtarrilak 4];137(10): 1367-1374. Erabilgarri: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009001000014
15. Chen D, Xie J, Chen H, Yang Y, Zhan Z, Liang L, et al. Infection in Southern Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, drug resistance, outcomes and risk factors. The Journal of Rheumatology [internet]. 2016 [konsulta 2020 urtarrilak 8]; 43(9):1650-1656. doi:10.3899/jrheum.151523
16. Jung JY, Yoon D, Chaoi Y, Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus. Scientific Reports [internet]. 2019 [konsulta 2020 urtarrilak 8]; 9:9704. doi: 10.1038/s41598-019-46039-5
17. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, Marty FM, Franklin JM, Kim SC, et al. Serious infections among adult medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Arthritis & Rheumatology [internet]. 2015 [konsulta 2020 urtarrilak 8]; 67(6): 1577-1585. doi: 10.1002/art.39070
18. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquiero M, Calvo-Alén J, Del campo V, Olivé-Marqués A, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large multicentric cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus. Seminars in Arthritis & Rheumatism [internet]. 2017 [konsulta 2020 urtarrilak 8]; 47(1): 38-45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.010.
19. González- Echevarri C, Capdevila O, Espinosa G, Suárez S, Marín- Ballvé A, González-León R, et al. Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus

erythematosus: data from the RELES cohort. *Lupus* [internet]. 2018 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 27(14): 2253-2261. doi: 10.1177/0961203318811598.

20. Hou C, Jin O, Zhang X. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* [internet]. 2018 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 37(10): 2699-2705. doi: 10.1007/s10067-018-4198-8

21. Zhan Z, Lao M, Su F, Chen D, Liang L, Yang X. Hospital-acquired infection in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study in a southern Chinese population. *Clinical Rheumatology* [internet]. 2017 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 37(3): 709-717. doi: 10.1007/s10067-017-3919-8

22. Lao M, Wang X, Ding M, Yang Z, Chen H, Liang L, et al. Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study. *Lupus* [internet]. 2018 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 28(1): 77-85. doi: 10.1177/0961203318817118

23. Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Michaels MA, Tran TN. Risk of serious infection for patients with Systemic Lupus Erythematosus starting glucocorticoids with or without antimalarials. *The Journal of Rheumatology* [internet]. 2016 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 43(8): 1503-9. doi: 10.3899/jrheum.150671

24. Yang SC, Lai YY, Huang MC, Tsai CS, Wang JL. Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* [internet]. 2018 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 27(11): 1819-1827. doi: 10.1177/0961203318792352

25. Wu XY, Yang M, Xie YS, Xiao WG, Lin J, Zhou B, et al. Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicentric nationwide Chinese cohort. *Clinical Rheumatology* [internet]. 2018 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 38(1): 107-115. doi: 10.1007/s10067-018-4259-z

26. Feldman CH, Marty FM, Winkelmayer WC, Guan H, Franklin JM, Solomon DH, et al. Comparative rates of serious infections among patients with Systemic Lupus Erythematosus receiving immunosuppressive medications. *Arthritis & Rheumatology* [internet]. 2016 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 69(2): 387-397. doi: 10.1002/art.39849

27. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* [internet]. 2006 [kantsulta 2020 urtarrilak 8]; 15(9): 584-9. doi: 10.1177/0961203306071919

28. Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex* [internet]. 2008 [kantsulta 2020 urtarrilak 10]; 52(1): 20-28. Erabilgarri: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2008/rmd081d.pdf>

29. JCR: Journal Citation Reports. EEUU: JCR; 2017. Erabilgarri: <http://jcr.fecyt.es>

30. Alarcón G. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin N Am* [internet]. 2006 [kontsulta 2020 otsailak 2]; 20:849-875. Erabilgarri: [https://www.rheumatic.theclinics.com/article/S0889-857X\(02\)00100-X/abstract](https://www.rheumatic.theclinics.com/article/S0889-857X(02)00100-X/abstract)
31. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 [kontsulta 2020 apirilak 13]; 112(25):423-432.
32. Medline Plus [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2009 [eguneratua 2020 Martxoak 23; kontsulta 2020 Martxoak 8]. Información general sobre vacunas; [3 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002024.htm>
33. Tavares A, Rial M. Vacunación en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Elsevier [internet]. 2005 [kontsulta 2020 martxoak 8]; 32(2): 60-63. Erabilgarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-vacunacion-pacientes-con-lupus-eritematoso-13072370>

8. ERANSKINAK

1. go Eranskina: SLEDAI indizea.

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: __/__/__

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	