Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α

Alberto Fica

Infections in patients affected by rheumatologic diseases associated to glucocorticoid use or tumor necrosis factor-alpha inhibitors

A great diversity of infectious agents can affect patients that use steroids at immunosuppressive doses or tumor necrosis factor α (TNF- α) antagonists. The list of participating microorganisms is more restricted in the case of anti TNF- α blockers. Overlapping agents include intracellular bacteria, *Mycobacterium tuberculosis*, geographic fungal agents that have the ability to establish granulomatous infections, herpes zoster, and reactivation of chronic hepatitis B virus infection. An important conceptual issue for these infections is the existence of a threshold prednisone daily dose for the emergence of opportunistic infections but higher levels of immunosuppression and cofactors are required in the case of *Pneumocystis jiroveci* and cytomegalovirus infections. In order to prevent these threats, a detailed medical evaluation is needed before prescription to detect potential risks and manage them properly. Prevention rules must be prescribed in every case, that include common sense behaviors, vaccines, and in selected cases, chemoprophylaxis for latent tuberculosis (TB) infection, *P. jiroveci* pneumonia (PCP) or other specific requirements. Latent TB infection is probable and requires chemoprophylaxis in the case of remote or recent exposure to a patient with lung TB, a positive tuberculin or interferon-gamma release assay result or residual lung scars in a chest x-ray exam. PCP prevention is suggested when the patient reaches a daily dose of prednisone of 30 mg but might be needed at lower doses in case of other concomitant immunosuppressive drugs or when lymphopenia arises shortly after prednisone initiation.

Key words: Infection, glucocorticoids, tumor necrosis factor-alpha, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, interferon-gamma release tests, tuberculosis.

Palabras clave: Infección, glucocorticoides, factor de necrosis tumoral α , artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, prueba de liberación de gama interferón, tuberculosis.

Hospital Militar de Santiago, Chile.

Departamento de Medicina.
Servicio de Infectología.

Conflicto de interés: ninguno.
Financiamiento: ninguno.

Recibido: 26 de agosto de 2013
Aceptado: 21 de noviembre de 2013

Correspondencia a:

Alberto Fica Cubillos
albertofica@gmail.com

Introducción

Las infecciones representan un tema frecuente entre los pacientes que usan corticosteroides o terapias biológicas indicadas para enfermedades del tejido conectivo tales como artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES). Implican una gran carga de morbilidad adicional y en ocasiones son letales. La diversidad de productos aplicados, especialmente entre las terapias biológicas, junto a los múltiples agentes infecciosos potenciales, ameritan una revisión sobre este problema. Este artículo tiene como objetivo entregar una revisión actualizada sobre los riesgos asociados al uso de corticosteroides en dosis inmunosupresoras y a compuestos antagonistas del factor de necrosis tumoral α (FNT- α), incluyendo además, aspectos preventivos.

Infecciones asociadas a corticosteroides

Los corticosteroides son utilizados en una variedad de condiciones clínicas que incluyen trasplante de órgano

sólidos o de precursores hematopoyéticos, neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma múltiple), collagenopatías (LES, AR, otras) y enfermedades pulmonares crónicas (asma, EPOC, neumonía criptogénica organizada, enfermedades intersticiales)¹.

Estos compuestos tienen diversos efectos sobre varias líneas celulares del sistema inmune. En el caso de los linfocitos inducen linfopenia, disminución de la proliferación y migración de los linfocitos, limitan la citotoxicidad mediada por las células NK (*natural killers*), disminuyen la producción de linfoquinas (IL-2, FNT α , IL-12 e interferon- γ), alteran la función efectora fagocítica y la respuesta inmune celular, incluyendo la hipersensibilidad retardada. Producen, además, una reducción transitoria de los monocitos, alteran sus propiedades fagocíticas y de muerte oxidativa, disminuyen la quimiotaxis hacia sitios de inflamación, alteran la formación de óxido nítrico, bloquean la maduración de monocitos a macrófagos e inhiben la producción de citoquinas pro-inflamatorias. También afectan a los neutrófilos, alterando sus capacidades de fagocitosis, degranulación y estallido oxidativo, inhibiendo

su producción de citoquinas, alterando también la formación de óxido nítrico y sus propiedades de quimiotaxis y extravasación al intersticio. Los glucocorticoides, afectan también la producción de prostaglandinas y la función presentadora de antígenos¹. A pesar de sus innumerables bondades clínicas, favorecen la aparición de diversas infecciones y limitan nuestra capacidad para reconocer las manifestaciones clínicas o radiológicas de éstas¹.

Las infecciones oportunistas asociadas a glucocorticoides aparecen cuando se asegura una dosis umbral. En una revisión sistemática, Stuck y cols., analizaron el riesgo de infecciones en 71 trabajos randomizados que evaluaban en forma secundaria este riesgo y lograron estimar un riesgo relativo de 1,6 en forma global (IC₉₅ 1,3 a 1,9), es decir, aproximadamente 60% de riesgo adicional². El riesgo resultó mayor en el subgrupo de pacientes neurológicos que recibieron corticosteroides (RR 2,8; IC₉₅ 1,9 a 4,3). Notablemente, este riesgo aparece cuando se ha acumulado una dosis de 700 mg equivalente de prednisona o cuando un usuario crónico utiliza > 10 mg de este compuesto en forma diaria³. El concepto de dosis umbral de corticosteroides como factor independiente, ha sido reproducido en numerosos otros trabajos y siempre cercano a los 10-15 mg de prednisona al día (dosis equivalente)^{3,4}. El riesgo de

infecciones oportunistas en pacientes con corticosteroides por vía inhalatoria es muy bajo y en forma localizada. Para pacientes con dosis equivalentes hasta 30 mg al día de prednisona, se estima que el riesgo de infecciones varía entre 9 y 58 eventos cada 100 pacientes año, siendo mayor en el grupo con enfermedad inflamatoria intestinal que en pacientes con polimialgia reumática o artritis reumatoide⁵. Esta dosis umbral puede ser algo menor (~10 mg/día) cuando concurren otros fármacos inmunosupresores o co-morbilidades como por ejemplo diabetes mellitus y, por otra parte, pueden ser mayores para ciertos agentes como citomegalovirus o raras de observar en pacientes que sólo tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Una diversidad de agentes comunes u oportunistas se asocia a infecciones en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides (Tabla 1)⁶.

Infecciones bacterianas

Las enterobacterias, *Staphylococcus* spp y *Streptococcus* spp participan en infecciones habituales del tracto urinario, de piel o tejidos blandos o cuadros de bacteriemia. La tasa de eventos anuales en pacientes lúpicos alcanza a 0,17 episodios por año, predominando las infecciones urinarias con un tercio de estos eventos, luego infecciones pulmonares (cerca de 25% del total de infecciones) y de piel y tejidos blandos (17%)⁷. Los pacientes con lupus activo, nefropatía o con corticosteroides tienen mayor incidencia de infecciones. En pacientes lúpicos, los eventos de bacteriemia se asocian mayoritariamente a bacilos gramnegativos y, con menor frecuencia, a *S. aureus* o *Streptococcus* spp. Los principales focos son el gèrito-urinario y catéteres vasculares con una tasa de letalidad mayor en aquellas bacteriemias asociadas a la atención de salud, particularmente mayor en las provocadas por bacilos gramnegativos no fermentadores. Las bacteriemias tienden a recurrir en al menos 10% de estos pacientes y la sobrevida de los pacientes con LES y bacteriemia se acorta^{8,9}. Por su parte, los pacientes con AR representan un factor de riesgo independiente para el desarrollo de bacteriemias estafilocócicas en la comunidad¹⁰. La emergencia de *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina en los hospitales también ha afectado a pacientes en tratamiento corticosteroidal¹¹.

Un conjunto de patógenos intracelulares se asocian característicamente al uso de corticosteroides como salmonelas zoonóticas, *Legionella* sp y *Listeria monocytogenes*. Las infecciones por *Salmonella* spp incluyen serotipos zoonóticos y se expresan como diarrea o bacteriemia. Afortunadamente se asocian a menor mortalidad y menor compromiso extra-intestinal respecto a pacientes sin collagenopatías.¹² Por su parte, las infecciones por *Legionella* sp se presentan como cuadros de neumonía grave y las de *L. monocytogenes* como eventos de bacteriemia o infecciones del SNC. Una serie recientemente

Tabla 1. Agentes infecciosos en pacientes inmunosuprimidos por corticosteroides

Tipo de agentes	Ejemplos
Bacterias	Enterobacterias: Infecciones urinarias, bacteriemias <i>Staphylococcus aureus</i> : bacteriemias, infecciones de piel y tejidos blandos <i>Streptococcus</i> spp: bacteriemia, infecciones de piel y tejidos blandos <i>Salmonella</i> spp: diarrea, bacteriemia <i>Legionella</i> : neumonía <i>Listeria monocytogenes</i> : bacteriemia, meningitis, romboencefalitis <i>Nocardia</i> sp. neumonía, abscesos cerebrales, abscesos cutáneos <i>Rhodococcus equi</i> : neumonía, abscesos, bacteriemia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : tuberculosis <i>Clostridium difficile</i> : diarrea
Virus	Virus respiratorios (varios): neumonía Citomegalovirus: compromiso digestivo, pulmonar o SNC Herpes simplex: formas diseminadas, infecciones crónicas, hepatitis Varicela zoster: herpes zoster o varicela diseminada Parvovirus B19: pancitopenia o síntomas de actividad lúpica. Virus de la hepatitis B: riesgo de reactivación al inicio o retiro de los corticosteroides
Hongos	<i>Candida</i> spp: candidiasis de piel o mucosas y candidiasis sistémica <i>Cryptococcus</i> sp: SNC, pulmonar, recaídas <i>Pneumocystis jiroveci</i> : neumonía <i>Aspergillus</i> spp: aspergilosis pulmonar invasora (en altas dosis) <i>Zygomycetes</i> : mucormicosis rinocraneofacial o pulmonar (en altas dosis)
Parásitos	<i>Toxoplasma gondii</i> : toxoplasmosis (SNC, corio-retinitis, neumonía, diseminada) Protozoos intestinales: <i>Cryptosporidium</i> sp., <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> (diarrea y disentería) Nematodos: <i>Strongyloides</i> sp. (compromiso intestinal, hiperinfestación, formas diseminadas)

publicada en Chile, señala que cerca de 30% de los pacientes con *L. monocytogenes* tenían inmunosupresión por corticosteroides¹³.

La tuberculosis (TBC) es un riesgo conocido en usuarios de corticosteroides, especialmente en pacientes que usan ≥ 15 mg de prednisona al día. Otros factores independientes a la dosis diaria que concurren en estos pacientes son diabetes mellitus, un IMC < 20 kg/m², tabaquismo actual y EPOC¹⁴. La TBC en estos pacientes se presenta como cuadros pulmonares y con una alta frecuencia como formas extra-pulmonares¹⁵.

La nocardiosis se presenta como una conjunción de neumonía, lesiones cutáneas y/o lesiones cerebrales por este bacilo grampositivo ramificado¹⁶⁻¹⁸. También ha sido reportado en Chile en una paciente con LES¹⁹.

Aunque no es claro si los glucocorticoides aumentan el riesgo de diarrea por *C. difficile*, se sabe que se asocian a una mayor tasa de letalidad en pacientes hospitalizados que desarrollan diarrea por este agente²⁰.

Infecciones virales

En términos globales, los pacientes con AR tienen mayor incidencia de influenza y de complicaciones por influenza respecto a controles pero este riesgo no está asociado al uso de fármacos modificantes o corticosteroides²¹. El uso de corticosteroides como antipirético aumentó el riesgo de muerte, falla respiratoria, *shock*, falla multi-organica o ingreso a UCI en pacientes que consultaron por influenza pandémica A H1N1²². Las infecciones por otros virus respiratorios tales como adenovirus, virus respiratorio sincicial, metapneumovirus y parainfluenza tienden a ser más graves en pacientes con trasplante de órganos sólidos pero existe una escasa descripción respecto a su participación en pacientes inmunosuprimidos por corticosteroides en collagenopatías.

La exposición a corticosteroides aumenta el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster en la forma de herpes zoster^{6,23,24}. La frecuencia de herpes zoster es aproximadamente tres veces superior a lo observado en otros pacientes con condiciones músculo-esqueléticas no inflamatorias y tiende a concentrarse poco después del diagnóstico pero no necesariamente se presenta en el momento de estar tomando fármacos inmunosupresores²⁵.

Las infecciones por virus herpes simplex pueden generar cuadros de glositis o ulceraciones perianales recurrentes, hepatitis aguda o infecciones crónicas cutáneas en pacientes bajo terapia con glucocorticoides^{6,26-28}. En ocasiones, formas diseminadas de infección por virus herpes simplex pueden simular un cuadro de varicela en pacientes con corticosteroides.

Citomegalovirus representa un importante agente viral oportunista que puede presentarse con compromiso digestivo, neumonía, encefalitis o cuadros de fiebre, leucopenia, trombocitopenia y ascenso de transaminasas hepáticas²⁹.

Los pacientes con compromiso digestivo evidencian dolor abdominal, úlceras digestivas altas o bajas, rectorragia y, en ocasiones, perforación intestinal. El diagnóstico en caso de compromiso digestivo requiere estudio endoscópico con biopsia y tinción inmunohistoquímica, con un escaso rendimiento para otras pruebas^{30,31}. Las infecciones pulmonares se manifiestan como neumonitis, rara vez como cavitaciones, y el diagnóstico se puede intentar por reacción de polimerasa en cadena-RPC para CMV en lavado bronco-alveolar o con una prueba de antígeno o carga viral elevada en sangre^{32,33}. Los pacientes con corticoterapia que presentan infección por CMV lo hacen en los primeros 60 días del inicio de la terapia inmunosupresora y al parecer, con altas dosis diarias de prednisona (en el orden de 60 mg/día)²⁹.

Parvovirus B19 ha sido ligado a cuadros auto-limitados que simulan LES, reactivaciones clínicas del LES y también al desarrollo de fiebre, artralgias, anemia y pancitopenia en pacientes con LES, con o sin anemia hemolítica de base^{34,35}. El diagnóstico puede establecerse por serología IgM específica o con amplificación del ADN viral por RPC en el mielograma³⁴. La sobreposición con un cuadro de reactivación del LES induce al aumento de las dosis de corticosteroides pero ello empeora la anemia.

La corticoterapia aumenta el riesgo de reactivación de hepatitis B crónica luego de su inicio. Sin embargo, el aumento de transaminasas hepáticas ocurre sólo en la mitad de los pacientes, es muchas veces discreto y transitorio³⁶. Para pacientes que no estaban en terapia antiviral, sólo una fracción de ellos (~20%) ha llegado a requerir terapia antiviral concomitante³⁶. Rara vez los pacientes fallecen por esta co-infección.

No se dispone de datos directos sobre el impacto de los corticosteroides en pacientes con collagenopatías y hepatitis crónica por virus C. Para la población de pacientes con trasplante hepático, existe un mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática y muerte en los primeros años post-trasplante y parte de este riesgo está asociado directamente al uso previo de bolos de metilprednisolona, lo que sugiere una combinación adversa de presentarse el caso³⁷.

Infecciones por hongos

La aplicación de corticosteroides en dosis inmunosupresoras constituye un factor de riesgo para infecciones por levaduras ya sea candidiasis sistémica por *C. albicans* o *C. no albicans* o por *Cryptococcus neoformans*¹, este último causando infección pulmonar o del SNC. La tasa de recaídas por este agente en infecciones del SNC aumenta si no se reduce la dosis de prednisona bajo el umbral inmunosupresor. Las infecciones del SNC por *C. neoformans* se presentan como cuadros de cefalea, compromiso de conciencia y cambios conductuales asociados a pleocitosis mononuclear y proteinorraquia moderadas,

sin hipogluorraquia y frecuentemente, alteraciones en el estudio de imágenes del SNC^{38,39}. El cultivo es casi siempre positivo (98%) pero de lenta obtención y el test de la tinta China sólo positivo en 50% de los casos. La detección de antígeno de *C. neoformans* es de muy alta sensibilidad y rápido tiempo de respuesta³⁹. El cuadro suele ser de curso indolente, sin signos meníngeos y de mal pronóstico (mortalidad global aproximada: 30%)^{38,39}.

Pneumocystis jiroveci es un hongo oportunista que se asocia a infecciones en pacientes que reciben corticosteroides. En pacientes con collagenopatías, la dosis umbral es más alta que para otros agentes oportunistas (> 30 mg/día equivalente de prednisona), los pacientes habitualmente reciben otros fármacos inmunosupresores y además tienen linfopenia^{1,40,41}. En comparación con pacientes con infección por VIH, las infecciones por *P. jiroveci* en pacientes sin infección por VIH suelen ser de curso aguda, muy graves y un alto porcentaje ingresa a UCI por falla respiratoria. Una fracción de estos casos se presenta durante la disminución de la dosis de corticosteroides⁴². Se estima que, al menos 6% de los pacientes con corticosteroides y enfermedades del tejido conectivo desarrollarán neumonía por *P. jiroveci*. El diagnóstico se establece por tinción histoquímica, inmunofluorescencia o RPC específica desde una muestra respiratoria, siendo la RPC a tiempo real el examen de mayor sensibilidad⁴³. Cerca de la mitad de los pacientes presentan co-infección por otros agentes, incluyendo bacterias y virus⁴¹.

Las infecciones por *Aspergillus* spp y los casos de mucormicosis se favorecen con altas dosis de corticosteroides para su desarrollo, más propias de pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos o trasplante de órganos sólidos que de pacientes con enfermedades del tejido conectivo¹. Los casos de mucormicosis reportados en Chile no se han asociado a este tipo de pacientes⁴⁴. Para pacientes expuestos por residencia o viajes a zonas endémicas, existe el riesgo de infección por dos hongos geográficos: *Histoplasma* spp (histoplasmosis) y *Coccidioides* spp (coccidioidomicosis) los que se presentan como enfermedad pulmonar o diseminada (ver sección antagonistas de FNT α).

Infecciones parasitarias

Los parásitos pueden ocasionar complicaciones infecciosas en pacientes con corticoterapia, ya sea diarrea crónica o prolongada o cuadros tisulares por reactivación de una infección latente como sucede con *Toxoplasma gondii*. Este agente parasitario se adquiere por la ingesta de carne contaminada inapropiadamente cocida o contacto con heces de gatos⁴⁵. La toxoplasmosis en pacientes inmunosuprimidos se presenta como un absceso del SNC con signos de focalización, convulsiones, compromiso de conciencia y a veces fiebre. Las imágenes del SNC son muy sugerentes: lesiones hipodensas con refuerzo por el medio

de contraste y edema hacia los núcleos de la base. Las calcificaciones en los núcleos de la base también orientan al diagnóstico⁴⁶. Se ha postulado que los raros cuadros de toxoplasmosis descritos en pacientes con collagenopatías podrían presentarse en el contexto de una reconstitución inmune con bajas dosis de corticosteroides⁴⁷. La serología IgG positiva no confirma el diagnóstico, sólo indica la posibilidad de infección latente.

Una serie de protozoos intestinales tienen el potencial de afectar pacientes inmunosuprimidos por glucocorticoides^{6,48}. No obstante, casi no existen registros sobre enfermedades asociadas a *Microsporidium*, *Cyclospora* e *Isospora belli* en este grupo, más allá de los que tienen un trasplante de órgano sólido. Los reportes de pacientes afectados por *Entamoeba histolytica* son muy esporádicos y aparentemente asociados a exposiciones en áreas endémicas⁴⁹⁻⁵¹. *Giardia intestinalis* ha sido ocasionalmente descrita en pacientes que usan corticosteroides; su presencia está más ligada a la presencia de hipogamaglobulinemia que a linfopenia o a una corticoterapia⁴⁸. *Cryptosporidium* sp. es un agente que puede ocasionar diarrea crónica o profusa en pacientes bajo terapia corticosteroidal⁵².

Strongyloides es un nematodo endémico en zonas tropicales y subtropicales y se adquiere por vía trans-dérmica al contactar estanques de agua dulce contaminada. Se diagnostica por la presencia de larvas en deposiciones, LBA, esputo, líquido duodenal o biopsia duodenal. Este parásito puede provocar en hospederos inmunosuprimidos cuadros de diarrea crónica, hiperinfestación (compromiso intestinal + pulmonar) o formas diseminadas (múltiples tejidos involucrados)⁵³. Se sugiere descartar su presencia por métodos serológicos en pacientes que han estado expuestos a zonas endémicas, antes del uso de inmunosupresores, o en casos de eosinofilia en pacientes que han estado en estas zonas.

Infecciones asociadas al uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral α

El FNT- α es esencial para la activación de los macrófagos, la activación de los fagosomas, la diferenciación de monocitos a macrófagos, el reclutamiento de monocitos y macrófagos, la formación de granulomas y la mantención de ellos⁵⁴.

Los antagonistas del FNT α aumentan significativamente, aunque discretamente el riesgo de infecciones graves (con hospitalización, terapia ev o deceso). En una serie observacional de pacientes con AR en el Reino Unido, el riesgo fue 20% superior en comparación al grupo de pacientes que reciben terapias con agentes modificantes de enfermedades tradicionales⁵⁵. La tasa fue de 42 eventos graves por 1.000 pacientes-años en el grupo TNF α versus 32 por 1.000-año en el grupo con terapia convencional. El riesgo no fue diferente entre las tres moléculas incluidas

en el registro: infliximab (Remicade® Jansen-Cilag), adalimumab (Humira® Abbott Laboratories) o etanercept (Enbrel® Wyeth-Pfizer) y fue significativamente superior al riesgo de infecciones graves en el grupo convencional sólo para los primeros seis meses de uso (OR 1,8; 1,2-2,6)⁵⁵. En un registro francés, infliximab y adalimumab aparecen como factores independientes en el desarrollo de infecciones oportunistas en pacientes tratados con estas terapias, junto a otros factores como uso de corticosteroides en dosis equivalente a prednisona ≥ 10 mg/día o haber recibido bolos de corticosteroides en el año previo³. La tasa de incidencia de infecciones oportunistas es elevada llegando a valores superiores a 150 por 100.000 pacientes-año³. Debido a la importancia pivotal del FNT α en la formación de granulomas y en la eliminación de patógenos intracelulares, las infecciones observadas en pacientes bajo este tipo de terapias están asociadas a ciertos agentes microbianos (Tabla 2).

Además, se ha reportado una mayor incidencia de infecciones pulmonares y de piel y tejidos blandos⁵⁶⁻⁵⁸. En el mundo real, muchos pacientes son tratados además con corticosteroides y ambos factores aparecen concurriendo en estas infecciones.

Legionella pneumophila es un patógeno intracelular que se asocia a cuadros de neumonía adquirida en la comunidad. La frecuencia de esta infección en pacientes con anti TNF α , se estima unas 16 a 21 veces superior (33 a 42 por 100.000) a la registrada en la población general (2 por 100.000) y muchos pacientes han recibido concomitantemente corticosteroides aunque a una dosis baja (< 15 mg/día de prednisona equivalente)⁵⁹.

En pacientes que reciben bloqueadores de FNT α se han descrito también infecciones por otros dos agentes intracelulares: *L. monocytogenes* y especies zoonóticas del género *Salmonella*^{3,58,60-62}. El cuadro clínico dominante en el caso de listeriosis corresponde a infecciones del SNC, las que tienen una alta letalidad⁶⁰. En ocasiones se han descrito cuadros de artritis⁵⁸. Las salmonelosis zoonóticas se presentan como cuadros de diarrea, a veces asociados con artritis⁵⁸.

Los bloqueadores del FNT α se asocian a un aumento de incidencia de tres enfermedades granulomatosas: TBC, histoplasmosis y coccidioidomicosis. En algunas series este riesgo ha sido más importante con infliximab o adalimumab respecto a etanercept^{61,62} pero para el caso de TBC, otras series no han encontrado diferencias entre los tres tipos de moléculas⁶³. La incidencia de TBC puede alcanzar cifras muy elevadas en países con tasas endémicas como España con valores superiores a 400 casos por 100.000 pacientes-año en ausencia de programas de prevención⁶³. Los cuadros de TBC incluyen formas diseminadas o extrapulmonares⁶².

Los cuadros de histoplasmosis se presentan en personas expuestas a zonas endémicas (no en Chile) y se expresan

como neumonía o formas diseminadas⁶⁴. Las zonas de riesgo corresponden a regiones húmedas tropicales o subtropicales y la tasa en expuestos a infliximab es cercana a los 19 casos por 100.000 pacientes-año⁶². El riesgo parece muy inferior en los usuarios de etanercept (3 por 100.000 pacientes-año). Los pacientes acusan fiebre prolongada, síntomas respiratorios y un alto porcentaje evoluciona con ingreso a UCI por falla respiratoria y *shock*. Se requiere una alta sospecha para plantear el diagnóstico, la que es aplicable en pacientes que han vivido o visitado zonas endémicas. La presencia de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, adenopatías extra-pulmonares, lesiones cutáneas u orales, masas suprarrenales o intestinales, obstrucción intestinal o hemorragia digestiva o la existencia de lesiones endoscópicas digestivas permiten la sospecha. El hemograma demuestra leucopenia, trombocitopenia y existe alzas de transaminasas hepáticas. El diagnóstico puede lograrse mediante hemocultivos para hongos, cultivo para hongos en el LBA (baja sensibilidad), detección de antígeno urinario específico, antigenemia o pruebas serológicas (estas tres últimas no disponibles en Chile).

Coccidioidomicosis es otra enfermedad granulomatosa que se observa en personas residentes en zonas áridas en América. La tasa de coccidioidomicosis en pacientes sometidos a bloqueadores del FNT α es aproximadamente 6 por 100.000 pacientes-año, notoriamente inferior a lo observado con TBC y principalmente asociado a infliximab^{62,65}. Al igual que en el caso de histoplasmosis, este riesgo se manifiesta como neumonía o enfermedad diseminada con fiebre, tos y decaimiento⁶⁵. Los pacientes pueden tener una rápida progresión radiológica, falla respiratoria y diseminación a piel, articulaciones o meninges. El diagnóstico puede ser efectuado por el hallazgo de esférulas características en un estudio histológico, cultivo o pruebas serológicas (no disponibles en Chile). El riesgo

Tabla 2. Microorganismos y cuadros clínicos en pacientes que reciben terapias biológicas con bloqueadores del factor de necrosis tumoral α

Agente o sitio	Manifestaciones clínicas características
Bacterias intracelulares	
<i>Legionella pneumophila</i>	Neumonía
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bacteriemia, infecciones del SNC, artritis
<i>Salmonella</i> spp.	Diarrea, artritis
Virus	
Varicela-zoster	Herpes zoster (HZ) diseminado, HZ oftálmico
Virus de la hepatitis B	Reactivación de hepatitis (al retirar terapia)
Infecciones granulomatosas	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Formas pulmonares y extrapulmonares
Histoplasmosis	Neumonía, cuadros diseminados
Coccidioidomicosis	Neumonía, cuadros diseminados
Sitio	
Pulmón	Mayor incidencia de neumonía
Piel y tejidos blandos	Mayor incidencia de infecciones de piel y tejidos blandos

de recaídas es elevado en aquellos pacientes que desarrollan enfermedad activa luego del tratamiento antifúngico.

El uso de infliximab o adalimumab aumenta el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster en la forma de herpes zoster en 82% respecto a los medicamentos convencionales en el manejo de pacientes con AR (incidencia 11,1 eventos por 1.000 pacientes años versus 5,6), especialmente de tipo diseminado (varios dermatomas) u oftálmico. Otros factores independientes involucrados corresponden a una mayor edad, uso de corticosteroides (≥ 10 mg/día prednisona equivalente) y grado de actividad de la enfermedad⁴. Etanercept no aparece asociado a un mayor riesgo.

Asimismo, el retiro de la terapia con bloqueadores del FNT α se asocia a reactivaciones de pacientes con hepatitis B crónica, a veces con un desenlace fatal⁶⁶. Este riesgo no se observa en casos de hepatitis por VHC⁶¹.

Prevención de infecciones asociadas a uso de corticosteroides o bloqueadores de FNT α

La prevención de infecciones asociadas al uso de corticosteroides o de FNT α se fundamenta en seis grupos de

medidas generales más un conjunto adicional de medidas específicas según se cumplan o no ciertas condiciones en algunos pacientes. Muchas de estas medidas están basadas en el sentido común y son de fácil adopción y abarcan aspectos sobre exposición a fármacos inmunosupresores, seguridad en el consumo de agua y alimentos, exposición a mascotas, reducir el contacto con pacientes potencialmente enfermos y protección ambiental (Tablas 3 a 8). En el caso de pacientes en corticoterapia, el uso de la mínima dosis posible, idealmente bajo el umbral de infecciones oportunistas y su uso en días alternos permite reducir el riesgo de estas infecciones. Aunque, los esquemas en días alternos no pueden ser aplicados en todos los pacientes con patologías autoinmunes y podrían tener un problema de adherencia, su uso permite mantener sin supresión el eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal, mantener niveles circulantes adecuados de linfocitos, una respuesta adecuada en la prueba de hipersensibilidad retardada, una adecuada migración de neutrófilos a los sitios de infección y menores tasas de desarrollo de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial o manifestaciones psiquiátricas. Además, en varias experiencias, el esquema en días alternos se ha asociado a una reducción en la tasa de infecciones⁶⁷⁻⁷². El control del tabaquismo es necesario

Tabla 3. Medidas generales para la prevención de infecciones en pacientes usuarios de corticosteroides o bloqueadores del factor de necrosis tumoral α

Medidas generales	Objetivo
Disminuir exposición a fármacos inmunosupresores	Disminuir dosis diaria de corticosteroides al mínimo posible y usar esquemas en días alternos.
Consumo de agua y alimentos seguros	Disminuir el riesgo de infecciones por <i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i> u otros patógenos bacterianos o parásitos intestinales como <i>Cyclospora</i> o <i>Cryptosporidium</i>
Protección ambiental y laboral	Control sobre el tabaquismo, exposición a hongos ambientales y a pacientes con cuadros virales respiratorios o tuberculosis
Contacto con personas afectadas por enfermedades contagiosas	Disminuir la exposición a pacientes con exantemas virales, infecciones virales respiratorias, tuberculosis o herpes labial
Contacto con mascotas	Minimizar el riesgo de infecciones por <i>T. gondii</i> , tiñas, enfermedad por arañazo de gato, salmonelosis y otras condiciones.
Vacunas	Aumentar la resistencia ante enfermedades inmunoprevenibles como influenza, infecciones invasoras por <i>S. pneumoniae</i> , y hepatitis B.

Tabla 4. Consumo de agua y alimentos seguros

<ul style="list-style-type: none">• Consumir sólo agua potable o embotellada• Evitar el consumo de huevos crudos o parcialmente cocidos tales como huevos a la copa, mayonesa o merengue casero• Evitar el consumo de carne inadecuadamente cocida, mariscos crudos o leche no pasteurizada• Las verduras y frutas deben ser rigurosamente lavadas antes del consumo• La preparación de los alimentos debe ser higiénica evitando el contacto cruzado entre productos crudos y la comida ya preparada• Las comidas frías preparadas deben ser recalentadas, al igual que los quesos blandos, antes de ser consumidos• Evitar el consumo de frutas desecadas no envasadas al vacío tales como almendras, nueces, pasas y maní• Evitar el consumo de alimentos preparados en supermercados, paté (excepto el que se venda envasado en latas) y quesos gourmet. Preferir el consumo de queso tipo Chanco o Gauda totalmente derretido o pasteurizados

Tabla 5. Protección ambiental y laboral

- Suspender el tabaquismo activo y pasivo y la exposición a fuentes de contaminación intra-domiciliaria
- Minimizar el uso de medios de transporte colectivo con espacios cerrados o en hora punta
- Evaluar con su médico tratante la reincorporación laboral en instituciones de caridad o de salud ya que podría haber riesgo de exposición a tuberculosis. Si es así, se deben analizar las precauciones necesarias o el cambio de funciones
- Los pacientes que laboran con niños tienen mayor riesgo de exposición a ciertos agentes infecciosos, especialmente agentes respiratorio virales y deben adoptar prácticas higiénicas rigurosas
- No ingerir aguas estancadas, de vertientes o lagunas
- Consultar con el médico tratante antes de efectuar viajes a zonas tropicales

por un mayor riesgo de TBC, neumonía e infecciones virales respiratorias graves.

Existen recomendaciones específicas sobre el manejo de mascotas por pacientes inmunosuprimidos editadas en el país⁷³. Estas medidas son importantes de adoptar ya que los pacientes inmunosuprimidos tienen con frecuencia mascotas, las que tienen un bajo porcentaje de control veterinario, son portadoras de condiciones de riesgo para el paciente y los pacientes tienen conductas con ellas que los exponen a diferentes enfermedades graves⁷³.

Vacuna influenza en pacientes que reciben antagonistas del FNT α o corticosteroides

La respuesta inmune a la vacuna influenza está conservada en pacientes con AR que reciben bloqueadores de FNT α y es comparable a la de población sana. Cerca de 66% logra una seroconversión protectora, no estadísticamente diferente al 78% observado en una población sana de control⁷⁴. En contraste, los pacientes con AR tratados con metotrexato revelan una respuesta inmune significativamente inferior (56% de seroprotección) al grupo control. En el estudio señalado, la dosis diaria promedio de los pacientes con bloqueadores del FNT α fue 7 mg de prednisona. En contraste, los pacientes con espondiloartritis tratados con infliximab o adalimumab tuvieron una respuesta inmune inferior (64% seroprotección) respecto a controles sanos pero no si recibieron etanercept (86% seroprotección). En un trabajo similar que incluyó mayoritariamente pacientes con AR, la tasa de seroprotección alcanzada en usuarios de bloqueadores de FNT α , fue elevada, superando el 80 a 94% según el tipo viral considerado⁷⁵. Al igual que en el estudio ya comentado, la dosis diaria promedio de prednisona era de 7 mg y 20% de los pacientes estaban recibiendo este compuesto. Ambos trabajos indican que la vacuna influenza no tiene restricciones para ser indicada en pacientes con terapias biológicas, siempre y cuando no sean usuarios de altas dosis de corticosteroides. Para aquellos pacientes que reciben glucocorticoides, incluyendo aquellos con dosis > 10 mg/día de prednisona (o equivalente), la inmunización

Tabla 6. Contacto con personas afectadas por enfermedades contagiosas

- Evitar las visitas de personas con las siguientes condiciones
- Afectadas por cuadros "tipo gripe" o influenza. Si ello fuera imprescindible, las visitas o familiares afectados, deben usar mascarilla quirúrgica desechable bien ajustada a la cara y nariz y cambiarla cada vez que ésta se encuentre humedecida. Además, deberán lavarse las manos con frecuencia y evitar tocar al afectado
 - Personas afectadas con rubéola, varicela o infecciones virales con exantema
 - Personas afectadas por tuberculosis pulmonar
 - Personas afectadas por herpes labial

Tabla 7. Contacto con mascotas

- Evitar la adquisición, mantención y/o manipulación de mascotas
- Si ello no es posible, las mascotas deben estar bajo control veterinario
- No se recomienda, por motivo alguno, la tenencia de aves, reptiles, hurones, peces y conejos
- Se debe evitar la adquisición de animales menores de 6 meses de edad (< 1 año en caso de gatos) y la adopción de animales vagabundos
- Adoptar prácticas rigurosas de higiene cada vez que se manipula una mascota
- Evitar manipular sus excretas
- En el caso de los gatos, la alimentación no debe incluir alimentos parcialmente cocidos o crudos y deben ser mantenidos en el domicilio para evitar actividades de caza
- La presencia de vectores como pulgas y ectoparásitos debe ser controlada

Tabla 8. Vacunas generales en el paciente usuario de corticosteroides o de bloqueadores del factor de necrosis tumoral α

- Recibir anualmente la vacuna antigripal antes del comienzo de la temporada de influenza. Se aconseja recibir esta vacuna en el mes de marzo o, a más tardar, en el mes de abril
- Los familiares que viven o visitan rutinariamente al paciente, deben recibir anualmente la vacuna antigripal para evitar el contagio hacia el paciente
- Asegurar que la vacuna BCG fue recibida de acuerdo a programa
- Vacuna antineumocócica. Aplicarla con la menor dosis de corticosteroides posible.
- Aplicar vacuna anti-hepatitis B en pacientes susceptibles (seronegativos) que recibirán bloqueadores del FNT

contra influenza logra tasas de sero-protección cercanas a 80% para un sinnúmero de condiciones autoinmunes⁷⁶. Aunque la vacunación contra influenza puede asociarse a activación clínica de la enfermedad de base, ello ocurre en forma infrecuente⁷⁶.

Vacuna antineumocócica en pacientes que reciben antagonistas del FNTα o corticosteroides

Tanto la vacuna heptavalente conjugada antineumocócica como la 23-valente polisacárida, son capaces de inducir una respuesta inmune similar en pacientes con AR que reciben antagonistas del FNTα y esta respuesta es similar a controles sanos cuando es medida a las pocas semanas de vacunación (cerca de 55% en pacientes con terapias biológicas o en controles sanos comparativos). No se han detectado diferencias de acuerdo al antagonista utilizado en estos pacientes. La respuesta es menor en pacientes que reciben metotrexato o metotrexato con antagonistas del FNTα y en pacientes de edad mayor⁷⁷⁻⁷⁹. Al seguimiento a las seis semanas, sólo 20% de los pacientes bajo terapia con metotrexato tienen una respuesta inmune. Tanto los pacientes bajo el efecto de bloqueadores del FNTα, como aquellos que reciben metotrexato, disminuyen notoriamente los niveles de anticuerpos logrados al inicio con vacuna conjugada luego de un año y medio de seguimiento, indicando serias limitaciones para obtener un efecto protector⁸⁰.

Para pacientes que reciben corticosteroides u otros fármacos inmunosupresores, la respuesta a la vacuna 23-valente polisacárida es inferior respecto a controles sanos y restringida a algunos serotipos⁸¹. La vacunación contra *S. pneumoniae* no se acompaña de una activación de la enfermedad basal⁸¹. La vacuna conjugada 13-valente ofrece protección para aproximadamente 55 a 77% de los serotipos circulantes en el país y la vacuna polisacárida 23 valente para 77 a 95% de los serotipos circulantes en el país⁸².

Los datos entregados indican que ambas vacunas antineumocócicas tienen problemas de inmunogenicidad y/o cobertura y no se puede establecer aún una recomendación definitiva sobre el tipo de vacuna preferente para este tipo de pacientes. No se recomienda revacunar con la vacuna 23-valente polisacárida ya que la exposición repetida a polisacáridos bacterianos produce respuestas inmunes de menor cuantía que la inicial (hiporespuesta o tolerancia inmune)⁸³⁻⁸⁵. Las ventajas del uso combinado de vacunas conjugadas y polisacáridas para *S. pneumoniae* y el orden secuencial de su aplicación aún no han sido establecidos para la población adulta y los datos disponibles apuntan a serias limitaciones en la respuesta inmune^{86,87}.

De manera independiente a las consideraciones relacionadas con una menor respuesta inmunogénica en usuarios de corticosteroides o antagonistas del FNT, se recomienda el uso de ambas vacunas por el potencial

beneficio que ello representa, atendiendo a la gran carga de enfermedad que representan las infecciones respiratorias en estos pacientes. En una cohorte de pacientes con AR en Australia, se pudo observar que la incorporación sistemática de la vacuna contra influenza y *S. pneumoniae* polisacárida 23 valente, junto a medidas tales como la minimización de corticoterapia a largo plazo, la suspensión de medicamentos modificantes de la enfermedad en caso de ingreso por neumonía, el uso de ácido folínico ante leucopenia $< 5.000/\text{mm}^3$ (en usuarios de metotrexato) y de estimuladores de colonias ante neutropenias $< 500/\text{mm}^3$, permitieron reducir el número de ingresos por este problema y la mortalidad en los ingresos⁸⁸.

Hay vacunas atenuadas que los pacientes con corticosteroides no pueden recibir tales como anti-polio oral, fiebre amarilla, antitífica oral, BCG, trivírica, varicela y rotavirus.

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de infecciones aun sin terapias inmunosupresoras o biológicas.

Prevención de riesgos específicos

La prevención de infecciones específicas difiere según si el paciente recibe antagonistas del FNTα o corticosteroides en dosis inmunosupresoras. Para el primer caso, el riesgo está centrado en la posibilidad de una reactivación de TBC por infección latente o una reactivación de una infección crónica por virus de hepatitis B. En el caso de usuarios de corticosteroides, para pacientes en países no tropicales, la prevención se centra igualmente en TBC y en el riesgo de neumonía por *P. jiroveci*.

Evaluación del riesgo de tuberculosis y su prevención:

La infección latente por TBC es de alta prevalencia, afectando a aproximadamente un tercio de la población mundial. Sólo cerca de 10% de los que tienen infección latente presentan una reactivación a lo largo de su vida evidenciando posteriormente TBC pulmonar o extrapulmonar. Este porcentaje de reactivación es mayor en pacientes inmunosuprimidos ya sea por infección por VIH/SIDA, trasplante, uso de corticosteroides o de antagonistas del FNTα y además, la TBC en esta población es de mayor gravedad, extensión o complejidad terapéutica. Existen tres formas conocidas para averiguar si un paciente tiene una infección por TBC latente y que corresponden a:

- Hallazgo de lesiones apicales residuales en la radiografía de tórax,
- Historia de exposición reciente o remota a un paciente con TBC pulmonar bacilífera o
- Prueba positiva para un test de tuberculina positiva o de un ensayo de liberación de gama-interferón (*interferon-gamma release assays*: IGRAs) con antígenos específicos de *M. tuberculosis*.

Cualquiera de ellas por separado, en ausencia de

síntomas sugerentes de actividad clínica, indica una infección latente por *M. tuberculosis* y la necesidad de aplicar quimioprofilaxis con isoniazida.

El riesgo de progresión de infección latente a TBC activa en pacientes con lesiones residuales pulmonares ha sido documentado en diferentes tipos de pacientes inmunocompetentes, con co-morbilidades médicas o inmunosuprimidos⁸⁹. Este riesgo es proporcionalmente mayor en pacientes con una prueba de tuberculina basal de mayor intensidad (≥ 15 mm versus 10-14 mm versus < 10 mm) y en personas más jóvenes puesto que tienen más años de sobrevida para expresar este riesgo (Figura 1)⁸⁹.

Asimismo, el riesgo de TBC activa en contactos familiares (no inmunosuprimidos) de pacientes bacilíferos pulmonares es relevante y proporcional a la magnitud de la prueba de tuberculina, lo que subraya el rol de haber tenido contacto con pacientes bacilíferos en el riesgo de TBC⁸⁹.

Las pruebas basadas en IGRAs tienen alta especificidad respecto a la prueba de tuberculina porque sólo emplean antígenos específicos de *M. tuberculosis* y no aquellos comunes entre esta especie y micobacterias atípicas o el bacilo de Calmette-Guérin de la vacuna BCG. Una prueba de tuberculina positiva puede indicar infección por *M. tuberculosis*, vacuna BCG previa o exposición a micobacterias ambientales. En contraste, estas últimas dos condiciones no contaminan la lectura de una prueba IGRA positiva, determinando una mayor especificidad⁹⁰. Las pruebas IGRAs tienen la ventaja de que requieren una sola visita al laboratorio pero son de mayor costo que la prueba PPD. Ni las pruebas IGRAs ni la de tuberculina diferencian infección latente de enfermedad clínica.

Se dispone de dos alternativas para efectuar las pruebas IGRAs: QuantiFERON Gold® y T-Spot® (Elispot). Ambas trabajan con las células mononucleares extraídas del paciente que son expuestas a péptidos específicos de *M. tuberculosis* por algunas horas. Tanto QuantiFERON Gold® como T-Spot® ofrecen una celda control donde los monocitos son estimulados con mitógenos para descartar un freno en la respuesta de los linfocitos a la liberación de interferón. La ausencia de estimulación de la liberación de interferón- γ en la celda con mitógenos implica que los linfocitos están bloqueados para generar esta respuesta lo que se conoce como un resultado indeterminado. Si la prueba es indeterminada y además no hay liberación de interferón a la exposición ante antígenos de *M. tuberculosis* no se puede concluir que la prueba IGRA es negativa ya que no se asegura que los linfocitos tuvieron la oportunidad de generar una respuesta adecuada^{90,91}.

Los corticosteroides y otros inmunosupresores aumentan el porcentaje de pruebas IGRAs con un valor indeterminado. En pacientes que reciben estos compuestos, especialmente en combinación, el porcentaje de pruebas indeterminadas se acerca a 30%, 10 veces superior a lo

observado en la población general^{91,92}. La probabilidad de una prueba indeterminada es mayor si el paciente recibe > 10 a 15 mg diarios de dosis equivalente de prednisona^{92,93}. Los corticosteroides también tornan negativa la prueba de tuberculina⁹³.

Los antecedentes entregados resaltan la importancia de detectar pacientes en riesgo de reactivación de TBC por infección latente previa, tanto si reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides como antagonistas del FNT α . La importancia de este riesgo ha llevado a incluir protocolos de evaluación de pacientes con infección latente por *M. tuberculosis*, que están basados en general en la triple consideración de: historia de exposición a pacientes bacilíferos; lesiones residuales apicales en la radiografía de tórax; y prueba IGRA o de tuberculina positiva, ameritando cualquiera de ellas por separado, una quimioprofilaxis para TBC^{94,95}.

El uso conjunto de estas evaluaciones con quimioprofilaxis a grupos seleccionados, ha permitido reducir el riesgo de TBC en usuarios de antagonistas del FNT α en 78% respecto a cifras anteriores a la adopción de esta estrategia⁹⁵. Más aún, la persistencia del riesgo ha estado ligada a la baja adherencia a estas recomendaciones⁶³. En caso de usar la prueba de tuberculina, se recomienda una segunda prueba una semana después si la primera es negativa debido a la posibilidad de un falso negativo por no lograr estimularse la memoria inmune con la primera prueba^{63,95}.

El uso de pruebas IGRAs o tuberculina depende de las preferencias del médico tratante, disponibilidad, costo y existencia de guías nacionales. Se reconoce que las

Figura 1. Riesgo de tuberculosis-TBC activa durante toda la vida en diferentes situaciones. En la figura se presentan los riesgos ante diferentes valores de la prueba de tuberculina (PPD) con presencia de cicatriz radiológica de TBC (cicatriz Rx) o uso de bloqueadores del FNT α (anti-FNT α). Se puede observar que a mayor valor de la prueba de tuberculina, el riesgo de TBC activa es mayor para cualquier tipo de exposición. Datos adaptados de referencia 89.

Tabla 9. Componentes anamnésticos a averiguar en pacientes que recibirán terapia inmunosupresora con corticosteroides o antagonistas del factor de necrosis tumoral α

Componente	Comentarios
Esquema de inmunosupresión que será usado y dosis diaria de corticosteroides	Identifica riesgos específicos, dosis umbral y asociación de inmunosupresores los que modifican el riesgo de infecciones
Tabaquismo, EPOC	Identifica pacientes con mayor riesgo de complicaciones pulmonares por infecciones virales o bacterianas, incluyendo TBC
Alcohol	Aumenta riesgo de hepatotoxicidad en caso de usarse isoniazida o metotrexato
Contacto con paciente bacilífero pulmonar	Aumenta riesgo de TBC activa
Hepatitis virales	Aumenta el riesgo de reactivación en caso de hepatitis B crónica
Herpes simplex, varicela o herpes zoster	Aumenta el riesgo de reactivación y formas diseminadas
Residencia o viajes a zonas de riesgo	Aumenta el riesgo de infecciones por hongos geográficos y ciertas parasitosis
Tipo de alimentos	Permite identificar el riesgo de listeriosis, salmonelosis, toxoplasmosis, enfermedades parasitarias intestinales, etc.
Mascotas	Permite identificar los riesgos potenciales y nivel de cuidado que tiene la mascota
Vacunas	Permite evaluar posible protección ante influenza, enfermedad neumocócica invasora, hepatitis B u otras condiciones

pruebas IGRAs tienen mayor especificidad y el potencial de exponer a menos pacientes innecesariamente a quimioprofilaxis respecto a la prueba de tuberculina. En caso de aplicarse la prueba de tuberculina, debe ser aplicada una segunda vez en caso de un primer resultado negativo⁶³. El valor de corte en pacientes inmunosuprimidos es > 5 mm.

La duración de la quimioprofilaxis con isoniazida en pacientes inmunosuprimidos es mayor que en pacientes inmunocompetentes atendiendo a que su eficacia protectora es mejor a medida que esta profilaxis se prolonga. La eficacia protectora es cercana a 75% para profilaxis de un año de duración, de 65% para esquemas de 6 meses y de sólo 21% para esquemas de 3 meses⁹⁶. La mayor parte recomienda esquemas profilácticos durante 9 meses^{95,97}. El riesgo de hepatitis por isoniazida se concentra en los primeros 9 meses y alcanza los 5 casos por 1.000 expuestos en caso de pacientes generales. La tolerancia a isoniazida en series de pacientes que reciben simultáneamente metotrexato ha sido favorable en algunas series, sólo 11% de pacientes con aumento leve y transitorio de las transaminasas hepáticas⁹⁷. Otras series han reportado una mayor tasa de efectos adversos hepáticos⁹⁸. Durante la administración de isoniazida el paciente no puede consumir alcohol y debe recibir piridoxina para evitar la polineuropatía por este compuesto. Es importante el control periódico de las transaminasas hepáticas. Isoniazida se asocia a riesgo (bajo) de LES inducido por fármacos ($< 1\%$) y esta condición debe ser considerada

si aparecen artralgias o mialgias, serositis o fiebre luego de su inicio. Puede presentar anticuerpos anti-histonas pero, a diferencia del LES, no se asocia a anticuerpos anti ADN de doble cadena⁹⁹. De ocurrir, se debe suspender la isoniazida y aplicar quimioprofilaxis complementaria con rifampicina + pirazinamida¹⁰⁰.

Riesgo de reactivación de hepatitis B. Como se comentó anteriormente, se plantea este riesgo en paciente portadores de hepatitis crónica por VHB que recibirán bloqueadores del FNT α ⁶⁵. El uso de fármacos antivirales para VHB disminuye efectivamente este riesgo si es que el paciente no está recibiendo ya un tratamiento por hepatitis crónica¹⁰¹. Se prefiere el uso de fármacos con alta barrera de resistencia tales como tenofovir o entecavir.

Riesgo de reactivación de VZV. A pesar de existir un riesgo de reactivación de VZV como herpes zoster diseminado u oftálmico, la vacuna anti-zoster (cepa atenuada) está contraindicada en pacientes con dosis inmunosupresoras de corticosteroides y durante el uso de anti FNT α .

Prevención de infecciones por *P. jiroveci*. No existen estudios controlados que directamente hayan evaluado la eficacia de la profilaxis de neumonía por *P. jiroveci* en usuarios de corticosteroides. La eficacia de un esquema diario con cotrimoxazol es muy alta en pacientes onco-hematológicos y en pacientes con trasplante de órganos sólidos ($> 90\%$ eficacia) y además reduce el riesgo de mortalidad por esta causa (eficacia $> 80\%$)¹⁰². Las dosis en los esquemas ha sido variable con una tendencia central a usar una tableta de cotrimoxazol forte (800/160 mg de sulfametoxazol/trimetoprim) al día. De acuerdo a la evidencia y modelos estadísticos, la quimioprofilaxis debe ser considerada en casos con dosis diaria equivalente > 30 mg/día junto a otros fármacos inmunosupresores y linfopenia post inicio de corticosteroides⁴⁰⁻⁴².

Evaluación general del paciente antes de iniciar la inmunosupresión

En la Tabla 9 se presentan los componentes de una evaluación anamnéstica necesaria en pacientes que recibirán corticosteroides en dosis inmunosupresoras y/o terapias biológicas con antagonistas del FNT α . Los exámenes que pueden ser considerados en estos pacientes se indican en la Tabla 10.

Resumen de medidas preventivas

En la Figura 2 se sintetizan las principales medidas preventivas para pacientes bajo terapia corticosteroidal o antagonistas del FNT α . Si un paciente recibe ambos compuestos, se deben considerar las medidas para el subgrupo con corticosteroides. Muchos de los riesgos en estos pacientes no pueden ser anulados y por ello es importante educarlos sobre la consulta precoz con su equipo tratante para un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Se recomienda quimioprofilaxis para TBC al menos en

pacientes con lesiones apicales residuales en la radiografía de tórax o historia de contacto con un paciente bacilífero pulmonar o una prueba IGRA o de tuberculina positiva. Si la primera prueba de tuberculina es negativa, se debe efectuar una segunda prueba una semana después para descartar una prueba falsamente negativa. El médico tratante podría considerar otros factores independientes a los señalados para indicar quimioprofilaxis para TBC, tales como enfermedad renal avanzada, desnutrición, diabetes mellitus pobremente controlada, etc.

La quimioprofilaxis con isoniazida debe extenderse por al menos 9 meses, con control periódico de transaminasas hepáticas, uso concomitante de vitamina B₆ oral (50-100 mg/día) y evitar el consumo de alcohol.

La quimioprofilaxis para *P. jiroveci* puede considerarse en pacientes que reciben ≥ 30 mg de prednisona al día, o con cifras menores en caso de uso de otros inmunosupresores o desarrollo de linfopenia ($< 1.000/\mu\text{L}$) en las primeras dos semanas de haber iniciado la corticoterapia. El compuesto habitualmente indicado es cotrimoxazol forte en dosis de una tableta diaria por 5 ó 3 veces por semana.

El manejo de un paciente con hepatitis B crónica debe ser efectuado por un especialista en la materia.

Otros riesgos en pacientes reumatológicos

El riesgo de infecciones en los pacientes reumatológicos se sobrepone a los riesgos determinados por la propia enfermedad. En el caso de la AR, hay un incremento en la mortalidad respecto a la población general en los primeros años desde el diagnóstico, atribuible a un mayor peso relativo por causas cardiovasculares, fibrosis pulmonar y linfoma¹⁰³. El exceso en mortalidad aparece ligado al sexo masculino, mayor edad, menor nivel socio-económico, pobre nivel funcional y mayor gravedad clínica, incluyendo manifestaciones extra-articulares. El mayor riesgo cardiovascular podría estar ligado al estado inflamatorio del paciente y al efecto adverso de los corticosteroides sobre el metabolismo, aunque estos últimos no aparecen ligados a un mayor riesgo de muerte¹⁰⁴. El uso de terapias modificantes no aparece como un factor de riesgo en mortalidad pero los anti-inflamatorios no esteroidales generan muertes por hemorragia digestiva. Estos antecedentes indican que la AR *per se* genera o está ligada a factores patogénicos o socio-económicos, que disminuyen las posibilidades de supervivencia de estos pacientes y que se sobreponen al riesgo impuesto por algunas terapias e infecciones. Una perspectiva integrada la entrega un estudio efectuado en el Reino Unido que demuestra que los pacientes con AR que tienen mayor riesgo de hospitalizarse por infecciones respiratorias, está constituido por pacientes de sexo masculino, de mayor

Tabla 10. Evaluaciones de laboratorio a considerar en pacientes que recibirán terapia inmunosupresora con corticosteroides o antagonistas del factor de necrosis tumoral α .

Componente	Comentarios
Hemograma	Parte de la evaluación general. Permite evaluar el recuento basal de linfocitos antes del uso de corticosteroides
Radiografía de tórax	Búsqueda de lesiones apicales residuales o calcificaciones que sugieran infección latente por tuberculosis
Pruebas hepáticas	Evalúa condición basal para el potencial uso de isoniazida o identifica pacientes con hepatitis crónica
Serologías	VIH: para identificar co-infección con inmunosupresión asociada. Marcadores de hepatitis B y C: para identificar pacientes con hepatitis crónica
Evaluación de infección latente por pruebas IGRAs o prueba de tuberculina	Identifica pacientes en riesgo. En caso de usar PPD aplicar dos pruebas si la primera es negativa

Figura 2. Resumen de medidas preventivas en pacientes con collagenopatías que usan corticosteroides o bloqueadores del factor de necrosis tumoral α .

edad y que son usuarios de corticosteroides. En contraste, el uso de fármacos modificantes, (los que por definición no incluyen a los corticosteroides) disminuye el riesgo de hospitalización insinuando que el control de la enfermedad es beneficioso y logra antagonizar el impacto de las infecciones¹⁰⁵. De la misma manera, en pacientes con LES, cerca de dos tercios de las causas de muerte obedecen a complicaciones de la enfermedad o su tratamiento, tales como infecciones, eventos cardiovasculares, cáncer y hemorragia gastrointestinal¹⁰⁶. Estas causas tienden a ocurrir varios años después del diagnóstico y contribuyen a una supervivencia acortada a largo plazo¹⁰⁶.

Resumen

Una gran diversidad de agentes infecciosos puede afectar a los pacientes que usan corticosteroides en dosis inmunosupresoras o antagonistas del factor de necrosis tumoral α (FNT α). La lista de microorganismos participantes es más restringida en el caso de los bloqueadores del FNT α . Los agentes que se sobreponen incluyen bacterias intracelulares, *Mycobacterium tuberculosis*, hongos geográficos que son capaces de establecer infecciones granulomatosas, herpes zoster y reactivación de hepatitis crónica por virus de hepatitis B. Existe una dosis umbral diaria de prednisona (o equivalente), sobre la cual emergen estas infecciones oportunistas, pero el nivel de inmunosupresión parece ser más alto en el caso de *Pneumocystis jiroveci* o citomegalovirus. Para prevenir estas

amenazas, se requiere una evaluación médica detallada antes de su prescripción para detectar riesgos potenciales y manejarlos apropiadamente. Se deben indicar medidas de prevención en cada caso, las que incluyen conductas de sentido común y en casos seleccionados, quimioprofilaxis para infección latente por tuberculosis (TBC), neumonía por *P. jiroveci* u otros requerimientos específicos. La existencia de TBC latente es probable en el caso de exposición reciente o remota a un bacilífero pulmonar, prueba de tuberculina o de liberación de interferón γ positiva, o lesiones residuales en la radiografía de tórax. La prevención de neumonía por *P. jiroveci* se recomienda cuando se usan al menos 30 mg de prednisona al día pero puede ser necesario a dosis menores si se aplican otros fármacos inmunosupresores concomitantes o si aparece linfopenia poco después del inicio de los corticosteroides.

Referencias bibliográficas

- 1.- Lionakis M S, Kontoyiannis D P. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362: 1828-38.
- 2.- Stuck A E, Minder C E, Frey F J. Risk of complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-63.
- 3.- Salmon-Céron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 616-23.
- 4.- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. *JAMA* 2009; 301: 737-44.
- 5.- Hoes J N, Jacobs J W, Verstappen S M, Bijlsma J W, van der Heidjen G J. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1833-8.
- 6.- Klein NC, Go CH, Cunha BA. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 423-32.
- 7.- de Luis A, Pigrau C, Pahissa A, Fernández F, Martínez-Vázquez J M. Infections in 96 cases of systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 607-10.
- 8.- Marcos M, Fernández C, Soriano A, Marco F, Martínez J A, Almela M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients. *Lupus* 2011; 20: 965-71.
- 9.- Chen M J, Tseng H M, Huang Y L, Hsu W N, Yeh K W, Wu T L, et al. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology* 2008; 47: 1352-7.
- 10.- Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T, Andersson R. The epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections in western Sweden. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 6-13.
- 11.- Fica A, Jemenao M I, Bilbao P, Ruiz G, Sakurada A, Pérez de Arce E, et al. Emergencia de infecciones por *Enterococcus* sp resistente a vancomicina en un hospital universitario en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2007; 24: 462-71.
- 12.- Huang C F, Chen P L, Liu M F, Lee C C, Lee N Y, Chang C M, et al. Nontyphoidal *Salmonella* bacteremia in patients with connective tissue diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45: 350-5.
- 13.- Sedano R, Fica A, Guñez D, Braun S, Porte L, Dabanch J, et al. Infecciones por *Listeria monocytogenes*. Una experiencia de 2 décadas. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (4): 417-25.
- 14.- Jick S S, Lieberman E S, Rahman M U, Choi H K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19-26.
- 15.- Hou C L, Tsai Y C, Chen L C, Huang J L. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infections compared. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 557-63.
- 16.- McGhie T, Fader R, Carpenter J, Brown-Elliott BA, Vasireddy R, Wallace R J Jr. *Nocardia neocaldoniensis* as a cause of skin and soft tissue infection. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3139-40.
- 17.- Naqi R, Ahsan H, Azeemuddin M. Cerebral nocardiosis. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 697-9.
- 18.- Leong K P, Tee N W, Yap W M, Chee T S, Koh E T. Nocardiosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 1306-12.
- 19.- Mc-Nab P, Fuentealba C, Ballesteros F, Pacheco D, Álvarez M, Dabanch J, et al. Infección por *Nocardia asteroides* en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chile* 2000; 128: 526-8.
- 20.- Das R, Feuerstadt P, Brandt L J. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2040-9.
- 21.- Blumentals W A, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158.
- 22.- Han K, Ma H, An X, Su Y, Chen J, Lian Z, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 326-33.
- 23.- Lu F, Tu Y, Peng X, Wang L, Wang H, Sun Z, et al. A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2008; 17: 622-29.
- 24.- Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen E C, van den Wall Bake A W, de Glas-Vos J W, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732-42.
- 25.- Pope J E, Krizova A, Ouimet J M, Goodwin J L, Lankin M. Close association of herpes zoster reactivation and systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosis: case-control study of patients

- with SLE or noninflammatory musculoskeletal disorders. *J Rheumatol* 2004; 31: 274-9.
- 26.- Long J C, Wheeler C E Jr, Briggaman R A. Varicella-like infection due to herpes simplex. *Arch Dermatol* 1978; 114: 406-9.
 - 27.- Barsky G J, Weiss V, Ronan S G. Chronic infection with cutaneous herpes simplex in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 1983; 5: 73-6.
 - 28.- Kluger N, Boutboul D, Molinari E, Haroche J, Rozenberg F, Amoura Z, et al. Acute hepatitis during primary herpes simplex type 2 infection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134 (4 Pt 1): 369-73.
 - 29.- Yamashita M, Ishii T, Iwama N, Takahashi H. Incidence and clinical features of cytomegalovirus infection diagnosed by cytomegalovirus pp65 antigenemia assay during high dose corticosteroid therapy for collagen vascular diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 649-55.
 - 30.- Sánchez Escuredo A, Grados Cánovas D, Ibernón Vilaró M, López Álvarez D, Moreno de Vega Lomo V, Navarro Díaz M, et al. Cytomegalovirus colitis. *Nefrología* 2011; 31: 119-20.
 - 31.- Tokunaga N, Sadahiro S, Kise Y, Suzuki T, Mukai M, Yasuda S, et al. Gastrointestinal cytomegalovirus infection in collagen diseases. *Tokai J Exp Clin Med* 2003; 28: 35-8.
 - 32.- Azuma N, Hashimoto N, Yasumitsu A, Fukuoka K, Yokoyama K, Sawada H, et al. CMV infection presenting as a cavitary lung lesion in a patient with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *Intern Med* 2009; 48: 2145-9.
 - 33.- Tokunaga Y, Takenaka K, Asayama R, Shibuya T. Cytomegalovirus-induced interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1996; 35: 517-20.
 - 34.- Suzuki T, Saito S, Hirabayashi Y, Harigae H, Ishii T, Koderá T, et al. Human parvovirus B19 infection during the inactive stage of systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2003; 42: 5 38-40.
 - 35.- Ramos-Casals M, Cuadrado M J, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus. Description of 23 cases and review of the literature. *Medicine* 2008; 87: 311-18.
 - 36.- Thong B Y, Koh E T, Chng H H, Chow W C. Outcomes of chronic hepatitis B infection in oriental patients with rheumatic diseases. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 100-5.
 - 37.- Everson G T. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8 (10 Suppl 1): S19-27.
 - 38.- Lee Y C, Wang J T, Sun H Y, Chen Y C. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 4: 338-45.
 - 39.- Pappas P G, Perfect J R, Cloud G A, Larsen R A, Pankey G A, Lancaster D J, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 690-9.
 - 40.- Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, Nakamura T, Miyasaka N. Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 91-6.
 - 41.- Yale S H, Limper A H. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: Associated illnesses and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 5-13.
 - 42.- Russian D A, Levine S J. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am J Med Sci* 2001; 321: 56-65.
 - 43.- Summah H, Zhu Y G, Falagas M E, Vouloumanou E K, Qu J M. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126: 1965-73.
 - 44.- Rahal M, Moreno M, Villa J. Mucormycosis rino-órbito-cerebral: experiencia en doce años. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008; 68: 27-34.
 - 45.- Montoya J G, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965-76.
 - 46.- Zamir D, Amar M, Groisman G, Weiner P. Toxoplasma infection in systemic lupus erythematosus mimicking lupus cerebritis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 575-8.
 - 47.- Seta N, Shimizu T, Nawata M, Wada R, Mori K, Sekigawa I, et al. A possible novel mechanism of opportunistic infection in systemic lupus erythematosus, based on a case of toxoplasmic encephalopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1072-3.
 - 48.- Stark D, Barratt J L N, van Hal S, Marriot D, Harkness J, Ellis J T. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microb Rev* 2009; 22: 634-50.
 - 49.- Goodwin C S. Amoebic colitis exacerbated by steroids. *Br Med J* 1969 Jul 19; 3 (5663): 174.
 - 50.- Kanani S R, Knight R. Amoebic dysentery precipitated by corticosteroids. *Br Med J* 1969; 3 (5662): 114. a
 - 51.- Kanani S R, Knight R. Relapsing amoebic colitis of 12 years' standing exacerbated by corticosteroids. *Br Med J* 1969; 2: 613-4. b
 - 52.- Meisel J L, Perera D R, Meligro C, Rubin C E. Overwhelming watery diarrhea associated with a cryptosporidium in an immunosuppressed patient. *Gastroenterology* 1976; 70: 1156-60.
 - 53.- Corti M, Villafañe MF, Trione N, Risso D, Abuin J C, Palmieri O. Infección por *Strongyloides stercoralis*: estudio epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico en 30 pacientes. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28: 217-22.
 - 54.- Koo S, Marty F M, Baden L R. Infectious complications associated with immunomodulating biological agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 117-38.
 - 55.- Galloway J B, Hyrich K L, Mercer L K, Dixon W G, Fu B, Ustianowski A P, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risk in the elderly. *Rheumatology* 2011; 50: 124-31.
 - 56.- Kroesen S, Widmer A F, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology* 2003; 42: 617-21.
 - 57.- Wright S A, Taggart A J. Pneumococcal vaccination for RA patients on TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 523.
 - 58.- Dixon W G, Watson K, Lunt M, Hyrich K L, Silman A J, Symmons D P. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
 - 59.- Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists. *Clin Infect Dis* 2006; 43:e95-100.
 - 60.- Abreu C, Magro F, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmento A. *Listeria* infection in patients on anti-TNF treatment: report of two cases and review of the literature. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 175-82.
 - 61.- Wallis R S. Biologics and infections: lessons from tumor necrosis factor blocking agents. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 895-910.
 - 62.- Wallis R S, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade. Correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254-5.
 - 63.- Gómez-Reino J J, Carmona L, Descalzo M A, BIOBADASER Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61.
 - 64.- Hage C A, Bowyer S, Tarvin S E, Helper D, Kleiman M B, Wheat J L. Recognition,

- diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 85-92.
- 65.- Smith J A, Kauffman C A. Endemic fungal infections in patients receiving tumor necrosis factor- α inhibitor therapy. *Drugs* 2009; 69: 1403-15.
- 66.- Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suárez F, Forné M, Viver J M. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
- 67.- Calguneri M, Ozbalkan Z, Ozturk M A, Apras S, Ertenli A I, Kiraz S. Intensified, intermittent, low-dose intravenous cyclophosphamide together with oral alternate-day steroid therapy in lupus nephritis (long-term outcome). *Clin Rheumatol* 2006; 25: 782-8.
- 68.- Uchino M, Yamashita S, Uchino K, Hara A, Koide T, Suga T, et al. Long-term outcome of polymyositis treated with high single-dose alternate-day prednisolone therapy. *Eur Neurol* 2012; 68: 117-21.
- 69.- Curtis J J, Galla J H, Woodford S Y, Saykaly R J, Luke R G. Comparison of daily and alternate-day prednisone during chronic maintenance therapy: a controlled crossover study. *Am J Kidney Dis* 1981; 1: 166-71.
- 70.- Bell M J, Martin L W, Gonzales L L, McEnery P T, West C D. Alternate-day single-dose prednisone therapy: a method of reducing steroid toxicity. *J Pediatr Surg* 1972; 7: 223-9.
- 71.- MacGregor R R, Sheagren J N, Lipsett M B, Wolff S M. Alternate-day prednisone therapy. Evaluation of delayed hypersensitivity responses, control of disease and steroid side effects. *N Engl J Med* 1969; 280: 1427-31.
- 72.- Dale D C, Fauci A S, Wolff S M. Alternate-day prednisone. Leukocyte kinetics and susceptibility to infections. *N Engl J Med* 1974; 291: 1154-8.
- 73.- López J, Peña A M, Pérez R, Abarca K. Tenencia de mascotas en pacientes inmunosuprimidos: actualización y consideraciones veterinarias y médicas. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30: 52-62.
- 74.- França I L, Ribeiro A C, Aikawa N E, Saad C G, Moraes J C, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology* 2012; 51: 2091-8.
- 75.- Gelinck L B, van der Bijl A E, Beyer W E, Visser L G, Huizinga T W, van Hogezaand R A, et al. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 713-6.
- 76.- Kostianovsky A, Charles P, Alves J F, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (1 Suppl 70): S83-9.
- 77.- Kapetanovic M C, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 106-11.
- 78.- Kapetanovic M C, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3723-32.
- 79.- Kapetanovic M C, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1555-61.
- 80.- Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R1.
- 81.- Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 147-53.
- 82.- Fica A, Bunster N, Aliaga F, Olivares F, Porte L, Braun S, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, severity scores, risk factors and mortality in a single centre in Chile. *Braz J Infect Dis* 2013; http://ac.els-cdn.com/S1413867013002328/1-s2.0-S1413867013002328-main.pdf?_tid=adc1bd48-668a-11e3-9ffb-00000aacb362&acdnat=1387223335_5cfe7a9beb013263c44a978733fa4345 (en prensa).
- 83.- Mufson M A, Hughey D F, Turner C E, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991; 9: 403-7.
- 84.- Örtling J, Hedlund J, Konradsen H B, Örtqvist Å. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003; 22: 96-103.
- 85.- Jackson L A, Benson P, Sneller V P, Butler J C, Thompson R S, Chen R T, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-8.
- 86.- de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber G R, Hackell J G, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1015-23.
- 87.- Jackson L A, Neuzil K M, Nahm M H, Whitney C G, Yu O, Nelson J C, et al. Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4029-37.
- 88.- Housden M M, Bell G, Heycock C R, Hamilton J, Saravanan V, Kelly C A. How to reduce morbidity and mortality from chest infections in rheumatoid arthritis. *Clin Med* 2010; 10: 326-9.
- 89.- Horsburgh C R Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350: 2060-7.
- 90.- Dheda K, Udwadia Z F, Huggett J F, Johnson M A, Rook G A W. Utility of the antigen-specific interferon- γ assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 195-202.
- 91.- Beffa P, Zellweger A, Janssens J P, Wrighton-Smith P, Zellweger J P. Indeterminate results of the T-SpotTM TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J* 2008; 31: 842-6.
- 92.- Helwig U, Müller M, Hedderich J, Schreiber E. Corticosteroids and immunosuppressive therapy influence the result of the QuantiFERON Gold testing in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 419-24.
- 93.- Belard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud A M, Soborg B, Krieger Jansen F, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON Gold In-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2340-9.
- 94.- Nordgaard-Lassen I, Dahlerup J F, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF- α treatment. *Dan Med J* 2012; 59: C4480.
- 95.- Carmona L, Gómez-Reino J J, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez P, Mola E M, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
- 96.- International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various

- durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Org* 1982; 60: 555-64.
- 97.- Mor A, Bingham CO 3rd, Kishimoto M, Izmirly P M, Greenberg J D, Reddy S, et al. Methotrexate combined with isoniazid treatment for latent tuberculosis is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis: experience from an urban arthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 462-5.
 - 98.- Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1241-2.
 - 99.- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 38: 507-18.
 - 100.- Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus* 2008; 17: 166-70.
 - 101.- Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1352-5.
 - 102.- Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1052-9.
 - 103.- Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007; 46: 350-7.
 - 104.- Kelly C, Hamilton J. What kills patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2007; 46: 183-4.
 - 105.- Coyne P, Hamilton J, Heycock C, Saravanan V, Coulson E, Kelly CA. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1832-6.
 - 106.- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700-6.