



Artículo de revisión

Infecciones y esclerosis sistémica: un desafío emergente



Julián E. Barahona-Correa^{a,b,*}, Alejandro De la Hoz^a, María José López^a,
Javier Garzón^{a,c}, Yannick Allanore^e y Gerardo Quintana-López^{b,d}

^a División de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^b Grupo Reumavance, División de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^e Servicio de Reumatología, centro de referencia de enfermedades autoinmunes sistémicas raras, INSERM U1016, Instituto Cochin, Hospital Cochin, Paris, Francia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2019

Aceptado el 4 de diciembre de 2019

On-line el 5 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Esclerodermia sistémica

Infección

Enfermedades transmisibles

Profilaxis antibiótica

Vacunación

Medición de riesgo

R E S U M E N

La evidencia creciente muestra que las complicaciones no asociadas a la esclerosis sistémica (ES) son una causa cada vez más frecuente de hospitalización y mortalidad, dentro de las cuales las infecciones se encuentran entre las primeras cinco causas. Los pacientes con ES presentan un riesgo elevado de infección asociado con las opciones terapéuticas y con la enfermedad misma. Por ejemplo, el compromiso pulmonar se asocia con una mayor frecuencia de infecciones respiratorias, mientras que la presencia de úlceras digitales o calcinosis pueden resultar en infecciones de piel y tejidos blandos, incluso en osteomielitis. Por otro lado, la tendencia creciente hacia la inmunomodulación y la inmunosupresión, como tratamiento de las enfermedades autoinmunes, pondrá a estos pacientes en un mayor riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas. Son necesarios un umbral bajo de sospecha y un alto nivel de alerta entre las especialidades tratantes, particularmente los reumatólogos, para la prevención, el diagnóstico temprano y el manejo de las complicaciones infecciosas. Sin embargo, la información respecto a estrategias de gestión de riesgo en ES, como la vacunación o la profilaxis antibiótica, es escasa. Se realizó una revisión narrativa no sistemática que presenta una actualización sobre las complicaciones infecciosas en pacientes con ES.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jebarahonac@gmail.com (J.E. Barahona-Correa).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.12.007>

0121-8123/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Infections and systemic sclerosis: an emerging challenge

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic scleroderma
Infection
Communicable diseases
Antibiotic prophylaxis
Vaccination
Risk assessment

Mounting evidence has shown non-systemic sclerosis (SSc) related complications as a rising cause of hospital admission and mortality, out of which infections are among the top-five causes. Patients with SSc are at an increased risk of infection due to several features of the treatment options and the disease itself. For instance, lung involvement is associated with a higher frequency of respiratory infections, whereas the presence of digital ulcers or calcinosis may result in skin and soft tissue infections, and even osteomyelitis. On the other hand, the growing trend towards immunomodulation and immunosuppression in patients with autoimmune diseases will place SSc patients at a higher risk of infectious complications, including opportunistic infections. A low suspicion threshold and an increasing awareness among treating specialists, particularly rheumatologists, are warranted for prevention, early diagnosis and management of infectious complications. Nonetheless, data on risk management strategies in SSc, such as vaccination and antimicrobial prophylaxis, are scarce. A narrative non-systematic review was performed to provide an update of infectious complications in patients with SSc.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES), también denominada escleroderma, es una enfermedad crónica del tejido conectivo mediada por mecanismos inmunológicos, caracterizada por un depósito desproporcionado de colágeno en la piel y en los órganos internos; sus características principales son la fibrosis y la vasculopatía^{1,2}. Se describen dos subgrupos principales, limitado y difuso, según la extensión del compromiso cutáneo³. La ES presenta la razón de mortalidad estandarizada (RME, es decir, el riesgo de muerte comparado con el de la población general) más alta entre las enfermedades reumáticas⁴. Como es una enfermedad sistémica, pueden estar presentes innumerables signos y síntomas, particularmente renales, cardiopulmonares, gastrointestinales y musculoesqueléticos. Por lo tanto, su manejo es un desafío cada vez mayor para los reumatólogos y los médicos de especialidades relacionadas.

Con respecto a las enfermedades infecciosas, los pacientes con ES tienen un mayor riesgo de infección debido a la enfermedad en sí, principalmente de infecciones respiratorias debidas a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)⁵ y de infecciones de la piel/tejidos blandos debidas a la presencia de úlceras digitales (UD) o calcinosis, que pueden progresar a osteomielitis^{6,7}.

Así mismo, la creciente tendencia hacia la inmunomodulación y la inmunosupresión pondrá a los pacientes con ES en un mayor riesgo de infecciones, como se observa cada vez más en otras enfermedades autoinmunitarias⁸, incluyendo las infecciones oportunistas (IO). Para el manejo de las manifestaciones de la enfermedad se recomiendan medicamentos como ciclofosfamida (CYC), micofenolato de mofetilo (MMF), metotrexato (MTX), azatioprina (AZA), glucocorticoides, y terapia biológica (es decir, rituximab [RTX])⁹⁻¹². Se están investigando varias dianas inmunológicas novedosas con resultados prometedores¹³. Adicionalmente,

la vía de aplicación intravenosa de prostanoides y algunos inmunosupresores puede generar un mayor riesgo de infección. Además, el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el uso de ciclos de antibióticos para el sobrecrecimiento bacteriano son intervenciones que deben ser consideradas como factores de riesgo de infección.

En el presente artículo ofrecemos una revisión actualizada de las enfermedades infecciosas en los pacientes con ES, incluyendo su epidemiología, sus manifestaciones clínicas y las estrategias de manejo de riesgos.

Métodos

Se hizo una revisión narrativa no sistemática. Realizamos una búsqueda de literatura en cuatro bases de datos (Cochrane, Medline, Embase y LILACS [que incluye literatura de América Latina]). Se incluyeron artículos en inglés, español, francés, italiano, portugués y alemán. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos: *Systemic scleroderma*, *Infection*, *Infectious Disease Medicine*, *Communicable Diseases*. Se obtuvo literatura gris al utilizar estos términos en Google y se aplicó una estrategia de «bola de nieve» para recuperar la literatura útil de las referencias de los artículos revisados.

Infecciones y ES: epidemiología

Los avances recientes en el tratamiento de la ES han influido en las causas de muerte e ingreso al hospital. Se ha observado un cambio de la crisis renal a las causas cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva [ICC]), pulmonares (es decir, EPI e hipertensión arterial pulmonar [HAP]), neoplásicas e infecciosas como las principales causas de muerte y hospitalización^{5,14-26}. Un metaanálisis que incluyó datos hasta el 2006 encontró una RME de 3,53, la cual no ha cambiado

significativamente en los últimos 40 años¹⁴. Rubio-Rivas et al. reportaron una RME más baja (2,72) utilizando un enfoque similar; los autores estimaron una supervivencia acumulada desde el inicio (primer síntoma de Raynaud) del 87% y del 74% a los 5 y 10 años, respectivamente, mientras que la supervivencia desde el diagnóstico fue del 75% y del 62%, respectivamente. Además, ellos describieron una tendencia hacia la mejora de la mortalidad entre los estudios realizados antes y después de 1990, aunque estadísticamente significativa solo para la supervivencia a cinco años a partir del diagnóstico (71 vs. 84%)²⁷. Anteriormente, la principal causa de muerte en los pacientes con ES era la crisis renal. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina condujo a una profunda reducción del 42% de los casos a menos del 6% a principios de la década del 2000²². Sin embargo, la evidencia creciente ha mostrado que las causas no relacionadas con ES, tanto de muerte como de hospitalización, se acercan al 50%^{14,15,17,20,22,23}, de las cuales las infecciones se están convirtiendo en una causa importante.

Infección como causa de muerte

Dos metaanálisis que incluyeron datos desde 1960 hasta la primera década del 2000 reportaron una frecuencia de muerte secundaria a infección en ES del 7%^{14,19}. Además, los informes de la base de datos internacional del Grupo Europeo de Ensayos e Investigación en Esclerodermia (EUSTAR), clasificaron a las infecciones entre las primeras cinco causas de muerte^{15,24}. Un estudio que utilizó certificados de defunción de Francia corroboró una frecuencia similar y reportó la infección como causa de defunción en 11% de los certificados. Los autores informaron una alta mortalidad por infecciones pulmonares y una tasa de muertes por infección cinco veces más alta entre los pacientes con ES en comparación con la población general²⁴; se ha informado una evidencia similar en varias cohortes de todo el mundo^{16,17,20,21,23,28}.

Algunos informes sugieren un cambio temporal en las causas de muerte, con un aumento de las infecciones. Steen y Medsger informaron que la proporción de infecciones como causa de muerte en su cohorte (1972-2001) varió del 2% (1972-1976) al 9% (1997-2001); aunque no se observaron diferencias estadísticas entre los períodos, hay una tendencia hacia una mayor frecuencia²². Además, dos estudios realizados con 10 años de diferencia en los Estados Unidos, basados en las bases de datos del Proyecto de Costos y Utilización de la Atención Médica-Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados (HCUP-NIS, por sus siglas en inglés, *Healthcare Cost and Utilization Project-Nationwide Inpatient Sample*), que utilizaron una metodología similar, presentaron un aumento significativo de las infecciones como causa de muerte y hospitalización^{26,29}; Chung et al. (2002-2003) demostraron que las infecciones estaban entre las primeras tres causas de muerte, representando el 13% de los eventos²⁶. Mientras que diez años más tarde (2012-2013) Ram Poudel et al., informaron que los diagnósticos más frecuentes de los pacientes hospitalizados fallecidos fueron infección/septicemia (32,7%) seguidos de compromiso pulmonar (20%) y cardiovascular (15,7%). Las infecciones (diferentes a las oportunistas) tuvieron una alta OR ajustada para la mortalidad (3,36, IC 2,73-4,41)²⁹.

Infección como causa de hospitalización

Varias cohortes han reportado a las infecciones como una causa frecuente de admisión al hospital en los pacientes con ES, clasificándolas entre las tres primeras causas y como la causa más común no relacionada con ES^{17,18,21,26,29,30}. Los sistemas respiratorio, piel/tejidos blandos, gastrointestinal y el tracto urinario son los sitios de infección más comunes que motivan el ingreso al hospital, aunque sus frecuencias difieren según la cohorte. Las infecciones se han asociado con mayores costos, estadías más prolongadas y mortalidad²⁹.

La ocurrencia de infecciones en la ES se puede explicar por el uso creciente de agentes inmunosupresores. Ram Poudel et al. exploraron esta hipótesis comparando las hospitalizaciones no relacionadas con ES frente a aquellas relacionadas con ES con infección/septicemia, utilizando una variable subrogada (estaba disponible un código para «quimioterapia», que puede representar el uso de CYC o RTX, aunque no es posible constatarlo). Ellos encontraron una proporción significativamente más alta del uso de quimioterapia en las hospitalizaciones por ES con infección/septicemia, tanto en los pacientes que vivieron (9,2 vs. 4,1%, $p < 0,0001$) como en aquellos que fallecieron (17,4 vs. 6,3%, $p = 0,0005$). Los pacientes que murieron tenían mayores proporciones de HAP (43,3%), insuficiencia respiratoria (72,4%) e ICC (38,4%), lo cual puede representar una enfermedad más agresiva que requirió una inmunosupresión más fuerte y, por lo tanto, un mayor riesgo de infección. Interesantemente, los autores encontraron que un ingreso más alto se asoció con un mayor riesgo de muerte. Ellos propusieron una paradoja de acceso, en la que, entre otras causas, un ingreso más alto puede representar un mejor acceso a los agentes inmunosupresores²⁹. En cambio, otro estudio que analiza la hipótesis de la terapia inmunosupresora no encontró ninguna asociación estadística entre la infección respiratoria y el uso de inmunosupresores como grupo¹⁷. En esta línea, los estudios recientes con tocilizumab (TCZ)^{31,32} y abatacept (ABA)³³ no respaldan un mayor riesgo de infecciones, como se discutirá más adelante.

Infecciones y ES: compromiso de órganos específicos

Las complicaciones infecciosas en la ES se pueden atribuir a factores asociados con la enfermedad o a los medicamentos (fig. 1). Las primeras parecen ser más frecuentes, y está representadas principalmente por infecciones pulmonares y de tejidos blandos.

Infecciones de piel y tejidos blandos

El compromiso de la piel debido a UD es una de las complicaciones más frecuentes de la ES, y puede estar asociado con infección de tejidos blandos en 19-54% de los pacientes^{6,7,34-36}. El mecanismo etiológico de las UD difiere entre las úlceras isquémicas, las relacionadas con deformidades articulares y aquellas asociadas con calcinosis⁵. Respecto de las complicaciones infecciosas, los reportes de la literatura por lo general no discriminan por mecanismo y, por lo tanto, es difícil definir una clara diferencia de riesgos.

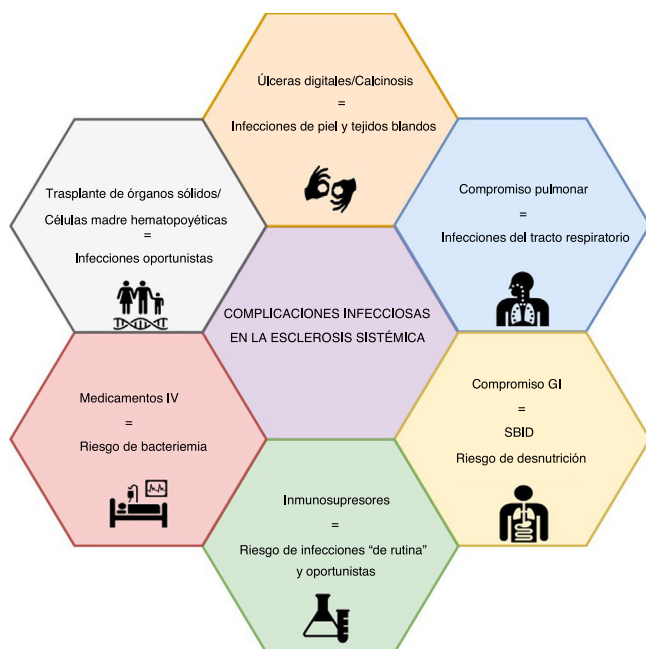


Figura 1 – Complicaciones infecciosas y factores de riesgo en la esclerosis sistémica.

Sin embargo, particularmente en presencia de calcinosis, el desarrollo de celulitis es una complicación frecuente^{37,38}. También se han reportado la progresión a piomiositis estreptocócica³⁹ y casos de fascitis necrosante⁴⁰.

Algunos estudios han reportado más complicaciones infecciosas entre el subgrupo de pacientes con ES cutánea limitada⁴¹. Las infecciones de las UD pueden progresar a osteomielitis, con una incidencia que puede llegar al 8%, aumentar hasta el 17% en pacientes con UD activa^{6,42-44} y al 42% cuando esas úlceras tienen algún signo de infección⁷. Los agentes patógenos aislados con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, una información esencial para la elección del tratamiento antibiótico empírico⁴⁵. Además, la incapacidad relacionada con la enfermedad empeora con estas infecciones, ya que 8-16% de los pacientes requieren amputación quirúrgica como parte de su manejo⁴⁶. Los pacientes que necesitan desbridamiento quirúrgico, amputación u otra intervención aguda, presentarán un mayor riesgo de infección, necrosis y cicatrización lenta de la herida, requiriendo por lo tanto una vigilancia cuidadosa⁴⁷.

Compromiso respiratorio

En algunas series de ES, el sistema respiratorio es el sitio más frecuente de complicaciones infecciosas, representando hasta el 24% de los eventos reportados⁸. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar este fenómeno, incluyendo la EPI, que se desarrolla en cerca del 50-60% de los pacientes con ES, siendo la principal causa de muerte en varias series^{48,49}; el 40% de estas muertes se atribuyen a infección pulmonar⁵⁰. Debido al compromiso estructural pulmonar, las infecciones bacterianas son frecuentes (p. ej., neumonía con o sin necrosis, absceso pulmonar, empiema, etc.)⁵¹. Como los pacientes con

compromiso pulmonar presentan exacerbaciones frecuentes, es vital descartar las complicaciones infecciosas como causa de síntomas respiratorios agudos; para identificar los agentes infecciosos puede ser necesaria una broncoscopia temprana⁵². La procalcitonina ha mostrado alguna utilidad en este escenario, en el que un valor positivo puede evidenciar una infección bacteriana activa, aunque el umbral no está bien establecido^{53,54}.

Por otra parte, la dismotilidad esofágica se ha asociado con neumonía por aspiración (OR 1,23, IC 1,05-10,55), infección grave (OR 3,22, IC 1,01-10,51)³⁰ y muerte intrahospitalaria²⁵; algunos autores han propuesto que la microaspiración puede contribuir a la EPI^{55,56}. Puede ser difícil distinguir la neumonía de la EPI⁵². Por este motivo, Sehra et al.²⁵ propusieron que «se deben tener precauciones estrictas para evitar la aspiración en los pacientes con ES que son admitidos al hospital, incluyendo medidas simples como la elevación de la cabecera de la cama, evitar la sobredesatación y hacer evaluaciones de la deglución que probablemente ayudarían a disminuir la mortalidad intrahospitalaria».

También se ha reportado neumonía bacteriana y TB en la ES. Dos estudios poblacionales en Taiwán (2000-2006 y 2001-2012) exploraron el riesgo de TB en ES⁵⁷ y enfermedades reumáticas⁵⁸, en comparación con pacientes sanos de la misma edad. Se encontró que los pacientes con ES tienen un riesgo significativo 2,81 veces mayor de infección general por TB (Razón de Tasas de Incidencia [IRR, por sus siglas en inglés, *Incidence Rate Ratio*] 2,81, IC 1,36-5,37) y un riesgo 2,53 veces mayor de TB pulmonar (IRR 2,53, IC 1,08-5,30); se reportó una tendencia, aunque no significativa, hacia un mayor riesgo de TB extrapulmonar (IRR 4,22, IC 0,27-17,57). Se encontró que la ES es un factor de riesgo independiente para infección por TB, con un cociente de riesgo (HR, del inglés, *Hazard Ratio*) de 2,99 (IC 1,58-5,63). Se exploraron los factores de riesgo de TB en ES: la edad > 60 años y la presencia de HAP fueron estadísticamente significativas en el análisis multivariado; interesantemente, la exposición a glucocorticoides o CYC solo fue significativa en el análisis univariado⁵⁷. Lu et al. reportaron hallazgos similares, aunque sus métodos fueron diferentes, ya que los autores combinaron datos de ES y miositis inflamatoria como un grupo⁵⁸. Además, entre los pacientes que recibieron terapia con pulsos de dexametasona como parte de su tratamiento, se informó TB pulmonar en el 9% y TB extrapulmonar en el 20%⁵⁹. La TB extrapulmonar se ha asociado también con el uso de CYC, altas dosis de glucocorticoides e inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α ^{60,61}. Algunas series han reportado infecciones por micobacterias no TB en el 18% de los pacientes con EPI⁶².

El compromiso pulmonar por otros microorganismos oportunistas incluye la infección por *Pneumocystis jirovecii* que, aunque rara vez se ha reportado en pacientes con ES^{63,64}, se ha asociado con dosis altas de glucocorticoides (≥ 20 mg/día en este estudio) o con dosis más bajas de glucocorticoides con el uso concomitante de CYC⁶⁵ con una mortalidad cercana al 50%. Por lo tanto, se debe considerar un bajo umbral de sospecha entre los reumatólogos y los especialistas tratantes para establecer el diagnóstico en pacientes con tratamiento altamente inmunosupresor que consultan por disnea progresiva y tos seca⁶⁶; en los pacientes de alto riesgo se debe considerar la profilaxis⁶⁷.

La bola fúngica de *Aspergillus fumigatus* se ha encontrado en grandes espacios bullosos en pacientes con EPI, de modo que se debe considerar en los pacientes con hemoptisis y masas pulmonares⁶⁸. Se informó un caso de actinomicosis pulmonar en un paciente en tratamiento con infliximab⁶⁹.

Compromiso gastrointestinal

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID) es una manifestación gastrointestinal frecuente. Para el tratamiento del SBID se pueden considerar varios antibióticos, tales como amoxicilina, quinolonas (p. ej., ciprofloxacina), tetraciclinas (p. ej., doxiciclina), metronidazol, antibióticos mínimamente absorbibles (p. ej., rifaximina) y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX)^{70,71}. Se pueden administrar mensualmente cursos cíclicos durante 10-14 días. Desde la perspectiva de las enfermedades infecciosas, no hay que olvidar que el uso regular de antibióticos está relacionado con diarrea asociada con antibióticos y un mayor riesgo de infección por *Clostridioides difficile*^{72,73}. Aunque a menudo se considera la clindamicina como el principal causante de infección por *C. difficile*, la mayoría de los antibióticos mencionados para el tratamiento del SBID también pueden estar asociados⁷³. Se pueden presentar innumerables síntomas que van desde leves hasta un compromiso sistémico severo. Los principales síntomas agudos que deben motivar una búsqueda activa son malestar, dolor abdominal, náuseas, vómito, fiebre y leucocitosis⁷⁴. Asimismo, la presencia de compromiso gastrointestinal se ha relacionado con una mayor incidencia de diarrea no causada por estrongiloidiasis (OR 2,28, IC 1,21-6,56)³⁰.

Interesantemente, se reportó una alta incidencia de candidiasis esofágica, a finales de la década de los 80, en pacientes con ES que necesitaban IBP y los autores la relacionaron con dismotilidad esofágica más que con el tratamiento inmunosupresor^{75,76}. No obstante, este fenómeno parece ser poco frecuente en la literatura reciente. De hecho, solo se reportó un caso entre los artículos recuperados³⁰. Además, en nuestra experiencia la candidiasis esofágica rara vez se observa en la práctica clínica.

La prevalencia del *Helicobacter pylori* en los pacientes con ES es un fenómeno interesante, ya que puede ser casi el doble de la de la población inmunocompetente, aunque su prevalencia se basa principalmente en la positividad de la prueba ELISA⁷⁷. Su ocurrencia se ha asociado con la presencia de actividad de la enfermedad y con su gravedad, y su detección y erradicación han mostrado una mejoría significativa de los síntomas de la ES y de la actividad de la enfermedad^{78,79}. Se encuentran disponibles varios regímenes de erradicación, que deben ser considerados en función de la epidemiología local, las preferencias del paciente, los factores de riesgo y la opinión del médico⁸⁰.

Otra condición con potencial de complicaciones infecciosas es el requerimiento de nutrición parenteral, derivado principalmente de un compromiso gastrointestinal, tal como pseudoobstrucción, malabsorción y desnutrición. Se considera una intervención segura, aunque la incidencia de bacteriemia presenta una tasa variable (0,19-1 en 1.000 días-catéter)^{81,82}.

Infecciones oportunistas y otras

El advenimiento de la terapia biológica y el uso tanto de glucocorticoides como de otros inmunosupresores en la práctica de la reumatología hacen que los pacientes que reciben estas terapias, para quienes se ha propuesto una definición específica, sean propensos a las IO⁸³. En la actualidad, se considera que en la ES las IO son menos frecuentes que en otras enfermedades reumáticas, dado que la mayor parte de la información disponible se limita a reportes de casos. Por lo tanto, es difícil hacer recomendaciones para un enfoque profiláctico o diagnóstico, pero se deben considerar en los pacientes altamente inmunosuprimidos.

Se podrían considerar los datos extrapolados de IO en otras enfermedades en las que se utilizan terapias similares (p. ej., enfermedades reumáticas, enfermedades malignas, trasplantes, etc.). Este tipo de infecciones se ha descrito en pacientes con altos requerimientos de inmunosupresión, especialmente con altas dosis de glucocorticoides (≥ 30 mg/día), CYC o terapia biológica.

Se han reportado varias IO diferentes en la ES, tales como la neumonía por *P. jirovecii* (como se describió anteriormente)⁶³⁻⁶⁵; la candidiasis diseminada con altas dosis de glucocorticoides (es decir, prednisolona a una dosis de 40 mg/día, seguida de terapia con pulsos de metilprednisolona)⁸⁴; criptococosis con compromiso pulmonar y extrapulmonar^{85,86}; toxoplasmosis cerebral⁸⁷; tenosinovitis, artritis séptica y abscesos cutáneos causados por micobacterias atípicas⁸⁸⁻⁹⁰; así como infecciones por *Nocardia farcinica* con abscesos subcutáneos o infecciones pulmonares^{91,92}.

De manera similar, se han reportado reactivaciones de virus en pacientes con terapia altamente inmunosupresora. Las reactivaciones del citomegalovirus (CMV) presentan complicaciones similares a las descritas en otros grupos de alto riesgo, incluyendo rotura esplénica, neumonitis, pancreatitis, esofagitis o perforación duodenal, relacionadas principalmente con altas dosis de glucocorticoides y CYC⁹³⁻⁹⁶. Se ha detectado una reactivación asintomática del herpesvirus humano 6 (HHV6) en los pacientes con ES, aunque puede representar un epifenómeno vinculado a la inmunosupresión, sin relevancia clínica⁹⁷. También hay reportes de pleuritis necrosante por el virus del herpes simple (VHS)-1⁹⁸ y alveolitis por parvovirus B19 asociadas con EPI⁹⁹. Se pueden presentar reactivaciones del virus del herpes zóster (HZV) en el 5% de los pacientes, principalmente con compromiso cutáneo, pero se han reportado complicaciones tales como el síndrome de Guillain-Barré¹⁰⁰. La prevalencia de la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en la artritis reumatoidea se ha descrito en el 3-3,5%, pero no hay datos de su prevalencia en pacientes con ES. No obstante, cuando se consideran dosis altas de inmunosupresores como parte del tratamiento de la ES, los pacientes con un perfil de alto riesgo (es decir, trabajadores de la salud, actividad sexual de alto riesgo, pacientes en hemodiálisis, usuarios de drogas inyectables, múltiples parejas sexuales y contactos domésticos con individuos infectados con el VHB) deben ser evaluados para detectar una infección crónica con el VHB, y se les debe ofrecer profilaxis si está indicada^{101,102}. Debe sospecharse una reactivación del VHB

cuando se observa un aumento de las enzimas hepáticas, principalmente de la alanina aminotransferasa, especialmente en los pacientes con evidencia de infección anterior por el VHB (es decir, anticuerpos contra el núcleo del VHB positivos)¹⁰². Si se sospecha, se debe evaluar el ADN-VHB y es aconsejable una consulta con un especialista (p. ej., en gastroenterología, enfermedades infecciosas). Debe considerarse un bajo umbral de sospecha: aunque con frecuencia se observa hepatotoxicidad por medicamentos, la reactivación del VHB puede explicar este hallazgo y se debe descartar en los pacientes en riesgo.

Los datos sobre la incidencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la ES son contrastantes, pero se ha informado una incidencia hasta cinco veces mayor en comparación con la de los controles sanos de la misma edad^{103,104}. Se debe considerar el tamizaje ginecológico de rutina con base en las directrices nacionales.

Inmunosupresores e infecciones

En la actualidad, las estrategias de tratamiento están dirigidas al manejo del compromiso de órganos específicos y al alivio de los síntomas, siendo la inmunomodulación una estrategia fundamental para el manejo del compromiso cutáneo, pulmonar y articular^{9,10}. En pacientes seleccionados, también están disponibles los procedimientos de trasplante, tales como el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), con el consiguiente riesgo de infección¹⁰⁵. También es factible el trasplante de órganos sólidos y se ofrece especialmente para los pacientes con afectación de órganos específicos, incluyendo el de pulmón (EPI o HAP), corazón y riñón; e incluso es posible el trasplante de corazón-pulmón en casos seleccionados. Los desenlaces clínicos y la supervivencia son comparables a los observados en pacientes sin ES, incluyendo los eventos infecciosos¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, para los cuales se han emitido directrices recientes¹¹⁰. Además, otras intervenciones frecuentes, especialmente los medicamentos intravenosos, tales como los prostanoides, pueden hacer que los pacientes con ES sean más propensos a las infecciones⁵. La *tabla 1* resume las complicaciones/etiologías infecciosas potenciales por inmunosupresor en los pacientes con ES.

Inmunosupresores sintéticos

Ciclofosfamida

La CYC es un agente alquilante que inhibe la replicación del ADN, particularmente en las células hematopoyéticas y los linfocitos debido a su alta tasa de proliferación, produciendo finalmente su apoptosis¹¹¹. La CYC aparece como una terapia de primera línea para el tratamiento de la EPI y es considerada en el compromiso cutáneo severo⁹. Este agente ha estado asociado con infecciones respiratorias, aunque no se debe pasar por alto la presencia de cambios estructurales en el pulmón que pueden explicar un mayor riesgo de infecciones⁵. Los datos sobre CYC e infecciones se abordarán desde dos puntos de vista: dosis regulares y dosis altas, ya que se espera que el riesgo de infección sea diferente. Aunque no hay una dosis estándar regular recomendada¹⁰, se acepta ampliamente una dosis mensual de 500-600 mg/m², sobre la cual se discutirá en este subtítulo. Por el contrario, las dosis altas superan a estas

dosis y se reportan principalmente en los ensayos sobre trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), un tema que se tratará más adelante.

Los ensayos aleatorizados controlados que comparan la CYC con una variedad de intervenciones han arrojado luz sobre este tema. Ludici et al. reportaron infecciones del tracto urinario en seis pacientes (13,3%) e infecciones respiratorias en cuatro (8,8%)¹¹². Un metaanálisis reciente de la CYC, en la EPI asociada con enfermedades del tejido conectivo, no encontró diferencias en las tasas de neumonía al compararla ya sea con placebo o con MMF¹¹³; solo se incluyeron dos estudios frente a placebo: un estudio reportó seis de 79 pacientes con neumonía como el único evento infeccioso registrado¹¹⁴, y el otro estudio no reportó diferencias en cuanto a infecciones entre los grupos, aunque el 13,6% (n = 3) de los pacientes en el grupo de intervención presentaron infección intercurrente del tracto respiratorio superior¹¹⁵ con una terapia inmunosupresora más intensa (es decir, glucocorticoides más CYC y posteriormente AZA). La comparación de la CYC frente al MMF encontró resultados similares^{113,116,117}. En un metaanálisis de 18 estudios de la CYC para el compromiso pulmonar hasta el 2010, Poormoghim et al. reportaron solo una discontinuación de la CYC debida a neumonía y un solo episodio de HZV¹¹⁸.

Se han reportado algunas otras complicaciones infecciosas. Por ejemplo, uno de los eventos adversos frecuentes durante la terapia con CYC es la hematuria, que por lo general se considera secundaria a la CYC por sí misma¹¹⁸. Sin embargo, se ha reportado cistitis hemorrágica asociada al virus BK en un paciente con ES tratado con CYC, destacando así la necesidad de descartar una causa infecciosa¹¹⁹. Además, en un TCMH se describió un caso de cistitis hemorrágica asociada con adenovirus, probablemente secundaria a la movilización con CYC (considerada como una dosis alta)¹²⁰.

Aunque las infecciones debidas a la CYC parecen ser bastante infrecuentes, la experiencia con otra enfermedad reumática debería generar conciencia. Woytala et al. reportaron infecciones en el 37% de los pacientes (n = 24) con diferentes enfermedades reumáticas que incluyeron la piel, el tracto respiratorio superior e inferior, e infecciones del tracto urinario (ITU); también se observaron algunos episodios de HZV (3%)¹²¹. La experiencia en el lupus eritematoso sistémico (LES) ha sugerido un mayor riesgo de infección por una variedad de etiologías¹²²⁻¹²⁴; la CYC ha sido considerada un medicamento de bajo riesgo para la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)^{125,126}. Parece existir una asociación con el HZV en la artritis reumatoidea (AR) tratada con CYC¹²⁶. Se ha reportado en la literatura una reactivación del VHB y se identificó un período para la reactivación más corto (ocho semanas) en comparación con otros inmunosupresores¹²⁷.

En conclusión, un mayor riesgo de infecciones de las vías respiratorias superiores y probablemente de ITU parece estar asociado con la CYC. Sin embargo, no suele ser necesario interrumpir el tratamiento.

Micofenolato de mofetilo

El MMF es un potente inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), que es esencial para la proliferación de los linfocitos T y B^{111,128}. Se recomienda el MMF entre las terapias de primera línea para la EPI⁹, aunque su seguridad en el

Tabla 1 – Posibles complicaciones infecciosas/etiologías por inmunosupresor en los pacientes con esclerosis sistémica

Glucocorticoides (146,148)	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias: grampositivas, gramnegativas, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Nocardia</i> spp, TB, micobacterias no-TB • Hongos: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Cryptococcus</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i> • Virus: VHS, HZV, CMV, VEB, Influenza, Adenovirus
Ciclofosfamida (5,112,114,118-127,184,185)	<ul style="list-style-type: none"> • Parásitos: <i>Toxoplasma</i>, <i>Cryptosporidium</i> spp, <i>Strongyloides</i> spp • Bacterias: grampositivas, gramnegativas, micobacterias • Hongos: <i>P. jirovecii</i>, <i>C. albicans</i>, enfermedad fúngica invasiva • Virus: VHS, HZV, cistitis hemorrágica asociada al BK-virus y adenovirus, virus JC-/LMP, reactivación del VHB
Metotrexato (102,125,126,144,145)	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo de ITR superior, neumonía, ITU, infecciones de piel/tejidos blandos. • Infecciones de piel y tejidos blandos, ITR • Virus: HZV (debatido)
Azatioprina (102,112,115,125,126,135-138)	<ul style="list-style-type: none"> • Virus: HZV, VHS, CMV, VEB
Micofenolato de mofetilo (113,116,117,129-132)	<ul style="list-style-type: none"> • ITR, ITU e infección de piel/tejidos blandos, HZV
Rituximab (102,125,153-155,157,158,160)	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias: Enterobacterias, grampositivas. • Hongos: <i>P. jirovecii</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>Candida</i> spp. • Virus: reactivación del VHB, HZV, CMV, virus JC/LMP
Tocilizumab (31,102,125,126,162-165,168)	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias: <i>S. aureus</i> (incluyendo infecciones diseminadas), <i>E. coli</i>, <i>Streptococcus intermedius</i>, micobacterias no-TB • Virus: HZV • Infecciones necrosantes de la piel y tejidos blandos
Abatacept (102,125,126,169-171,174)	<ul style="list-style-type: none"> • ITU, ITR, nasofaringitis • Virus: VHS • IRT Superior, neumonía, ITU • Rara vez vistas: IO (tuberculosis peritoneal, esofagitis fúngica, infección ocular fúngica, sinusitis fúngica y <i>Candida</i> spp.)
Inhibidores del TNF α (69,177-180)	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias: micobacterias no-TB • Virus: HZV, reactivación del VHB • Hongos: micosis endémicas, CMV, <i>P. jirovecii</i>, <i>Aspergillus</i> spp. • ITR, ITU, infecciones gastrointestinales, de piel/tejidos blandos.

CMV: citomegalovirus; HZV: virus del herpes zóster; IO: Infección Oportunista; ITR: Infección del Tracto Respiratorio ITU: Infección del Tracto Urinario; LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva; TB: Tuberculosis; TNF: Factor de Necrosis Tumoral; VHB: virus de la Hepatitis B; VEB: virus de Epstein-Barr; VHC: virus de la Hepatitis C; VHS: virus del herpes simple.

Esta tabla se basa en las referencias y en la experiencia del autor.

tratamiento de la ES aparece como un objetivo en la agenda de investigación¹⁰.

Una revisión sistemática de la seguridad del MMF en ES reportó 34 eventos de infección en 487 pacientes, incluyendo infecciones respiratorias (n = 11), de la piel (n = 4), e ITU (n = 2)¹²⁹. Boulous et al. reportaron solamente una discontinuación debida a infecciones recurrentes después de cinco años de terapia en pacientes tratados con MMF (n = 74)¹³⁰. Gordon et al.¹³¹ compararon el MMF solo vs. MMF más belimumab en 20 pacientes, con una aleatorización de 1:1. No se observaron diferencias en las tasas de infección. Naidu et al. reportaron una tasa de infección similar en comparación con placebo en pacientes de la India¹³².

Un metaanálisis reciente de la CYC en la EPI en ES, que incluyó dos estudios^{113,116,117}, no encontró ninguna diferencia en las tasas de neumonía al comparar el MMF con la CYC.

Datos de pacientes con trasplante renal y LES han reportado una disminución de la producción de IgG e IgM, que aumenta el riesgo de infección y suprime la respuesta a algunas vacunas¹³³.

Estos hallazgos respaldan un aceptable perfil de seguridad del MMF desde el punto de vista del riesgo infeccioso, y pueden apoyar su elección por encima de la CYC, aunque la evidencia de la nefritis lúpica parece no mostrar ninguna diferencia entre los dos fármacos¹³⁴.

Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un agente citotóxico que interfiere con los ciclos del ADN y del ARN a través de la inserción del nucleótido de la 6-tioguanina¹¹¹. La AZA es considerada un agente de segunda línea para la terapia de mantenimiento en la EPI⁹. La evidencia de infecciones en la ES es escasa y su seguridad en estos pacientes aparece como un objetivo en la agenda de investigación¹⁰. Ludici et al. no reportaron eventos infecciosos en 24 pacientes tratados con AZA¹¹², mientras que Dheda et al. encontraron un episodio de TB en ocho pacientes evaluados¹¹⁵. No obstante, alguna evidencia del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal sugiere un riesgo tres veces mayor de IO con el uso de AZA, particularmente virales (es decir, HZV, VHS, CMV, virus de Epstein-Barr [VEB])¹³⁵, y una frecuencia del 7% de eventos infecciosos¹³⁶⁻¹³⁸. Parece que hay una asociación con el HZV en la AR tratada con AZA¹²⁶.

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que inhibe la actividad de la dihidrofolato reductasa, atenuando así la proliferación de los linfocitos y promoviendo un medio antiinflamatorio¹³⁹. Se debe considerar el MTX para el manejo del compromiso cutáneo y articular en la ES^{9,10}.

La evidencia de ensayos aleatorizados controlados en el manejo de la ES ha demostrado que las infecciones son un

evento poco común en esta población con dosis hasta de 25 mg/semana¹⁴⁰⁻¹⁴³. La evidencia del tratamiento de la EII parece respaldar su seguridad¹³⁸. El MTX se ha asociado con un leve aumento del riesgo de infección, particularmente de infecciones de piel, tejidos blandos y del tracto respiratorio, en pacientes con artritis reumatoidea (AR)^{144,145}. Aunque se ha sugerido un mayor riesgo de HZV, un estudio nacional extenso basado en bases de datos en los Estados Unidos no encontró ninguna asociación¹²⁶.

Glucocorticoides

Lo glucocorticoides influyen en la respuesta inflamatoria a través de varias vías. Específicamente, mediante una reducción de la respuesta innata y de la producción de citoquinas inflamatorias, una inhibición de las vías tanto clásicas como alternativas del sistema del complemento, y como una reducción de la capacidad de presentación de antígenos y de la proliferación y diferenciación de linfocitos; se genera un cambio hacia un fenotipo Th2¹⁴⁶. Se han recomendado dosis bajas de glucocorticoides, basándose principalmente en la opinión de los expertos, para el manejo de los síntomas articulares⁹ y está disponible alguna evidencia para la miositis, aunque su uso es debatido; sin embargo, una amplia proporción de pacientes con ES los recibe como comedicación con otros inmunosupresores¹⁴⁷. Las alteraciones inmunológicas explican el aumento del riesgo de eventos infecciosos debidos a microorganismos tanto intra- como extracelulares, incluyendo bacterias, hongos, virus, micobacterias y parásitos Z; las IO, tales como neumonía por *P. jirovecii*, TB y HZV son motivos de preocupación cada vez mayores¹⁴⁸. Las dosis altas de glucocorticoides se han asociado con un mayor riesgo de infecciones fatales en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias^{149,150}.

Inmunosupresores biológicos como posibles intervenciones novedosas para la ES

Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal que está dirigido al CD20 y disminuye la mayoría de las células B preservando prácticamente las células plasmáticas, alterando así varias vías inmunológicas^{13,151}. Aunque no está aprobado sin reparos por las agencias reguladoras para el tratamiento de la ES, el RTX es recomendado por los expertos para el tratamiento de la EPI refractaria y del compromiso articular⁹. Cada vez hay más evidencia que respalda su eficacia, ya sea solo o en combinación, para estos sistemas e incluso para el compromiso cutáneo¹⁵²⁻¹⁵⁵. El riesgo de enfermedad infecciosa parece depender del diagnóstico subyacente, ya que puede llegar al 50% en pacientes con linfoma o estar por debajo del 5% en pacientes con AR o vasculitis sistémica. La hipogamaglobulinemia es el principal causante de infección en estos pacientes, en quienes el riesgo más alto se presenta durante los primeros tres meses de tratamiento, aunque después existe un riesgo sustancial¹⁵⁶. También se puede presentar neutropenia y se reporta neutropenia severa hasta en el 30% de los pacientes. La neutropenia temprana es rara, sin embargo, la así llamada neutropenia de inicio tardío se observa hasta en el 15% de los pacientes entre uno y cinco meses después de la finalización de la terapia. Todavía se desconoce su mecanismo, ya que

se considera que es inmunomediada; puede persistir durante meses, resolverse en forma espontánea y, en los casos persistentes, su respuesta a la terapia con el factor estimulante de colonias de granulocitos es insuficiente o transitoria. Aún no se ha esclarecido su impacto en el riesgo de infección¹⁵⁷. Se han reportado diferentes microorganismos como etiologías de eventos infecciosos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y autoinmunitarias con el RTX, particularmente por *Enterobacteriaceae*. Además, se han reportado IO incluyendo neumonía por *P. jirovecii*, *A. fumigatus*, *Candida* spp., HZV, CMV y LMP¹⁵⁸, aunque para esta última, el RTX se ha considerado como un medicamento de bajo riesgo¹²⁵. Sin embargo, la evidencia es contradictoria ya que los datos derivados de la AR no revelaron un mayor riesgo de IO ni de reactivaciones virales, aunque la falta de seguimiento a largo plazo dificulta la determinación de este riesgo¹⁵⁹. En cuanto a datos específicos de la ES, Thibaut et al. informaron, en una revisión de la literatura, que los eventos infecciosos son frecuentes, pero por lo general no son graves¹⁵³. Melsens et al. no reportaron complicaciones infecciosas en 17 pacientes con ES¹⁵⁴. Cabe mencionar que los resultados preliminares de la Red EUSTAR reportaron infecciones en 76 de 248 (30%) pacientes con ES que utilizaron RTX¹⁵⁵.

Una de las principales preocupaciones respecto al RTX es su mayor riesgo de reactivación de la infección latente por el VHB, que se considera el más alto entre todos los medicamentos biológicos disponibles: una tasa hasta del 16,9%, aunque esta información proviene de pacientes que reciben concomitantemente agentes antineoplásicos¹⁶⁰. Este riesgo parece ser menor entre las enfermedades reumáticas (<10%), por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia¹⁰².

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6¹⁶¹. El TCZ es considerado una molécula prometedoras para el tratamiento de la ES y se recomienda como alternativa en el compromiso articular^{9,13}. El estudio FaSScinate, de fase 2, exploró su utilidad en la ES y reportó que hasta el 56% de los pacientes (n = 24) presentaron al menos un evento infeccioso. Cabe destacar que esta frecuencia no difirió de la del brazo placebo, aunque los eventos infecciosos graves fueron más frecuentes en el brazo del TCZ (16 vs. 5%). Se reportó una muerte debida a infección pulmonar. Las infecciones más frecuentes fueron nasofaringitis (n = 5), ITU (n = 3) y HZV (n = 3)³¹. Los datos del ensayo de fase 3 no informaron un mayor riesgo de infección en comparación con el placebo³². Vale la pena mencionar que Distler y Distler expresaron una preocupación relevante sobre el riesgo de enfermedad infecciosa: los autores del estudio reportaron dos eventos de osteomielitis de la articulación interfalángica proximal en pacientes que recibieron TCZ, probablemente asociados con úlceras digitales. Como se ha demostrado que la inhibición de la IL-6 por el TCZ atenúa la elevación de la PCR y probablemente los signos de infección, se justifica un bajo umbral de sospecha clínica¹⁶²; desde la perspectiva de las enfermedades infecciosas, el seguimiento de la osteomielitis bajo inhibición de IL-6 puede representar un desafío importante. La evidencia de la experiencia en AR ha sugerido un mayor riesgo de infecciones cutáneas necrosantes, así como de infecciones diseminadas por *S. aureus*

y micobacterias no TB¹⁶³⁻¹⁶⁶. Se observó neutropenia hasta en el 30% de los pacientes con AR en los estudios pivotaes, aunque menos del 5% presentaron neutropenia severa. Su mecanismo aún se desconoce, aunque se ha propuesto una redistribución del compartimento de los neutrófilos. Sus consecuencias sobre el riesgo de infección no están claras, aunque los datos de los ensayos de AR no respaldan una asociación con un mayor riesgo; la interrupción de la dosis es una estrategia eficaz de mitigación del riesgo que produce una rápida recuperación de los recuentos de neutrófilos^{167,168}.

Abatacept

El abatacept es una molécula de fusión soluble formada por el dominio extracelular de CTLA-4, que inhibe la activación de los linfocitos T a través de su unión con CD80 y CD86, bloqueando así la interacción con CD28¹⁶¹. Se ha sugerido que el ABA es eficaz en el manejo del compromiso cutáneo y articular en la ES¹³. Chakravarty et al. (n = 10) no encontraron diferencias estadísticas en las tasas de infección entre el grupo de intervención y el grupo control; se reportaron dos eventos de infección respiratoria alta en el grupo del ABA¹⁶⁹. De manera similar, un estudio retrospectivo (n = 11) en pacientes con compromiso articular reportó tres eventos infecciosos: dos episodios de bronquitis y una infección por VHS¹⁷⁰. Los resultados de un ensayo de fase 2 en ES sugirieron un perfil de riesgo de infección comparable entre el ABA y el placebo³². La evidencia combinada de los estudios de AR no sustenta un mayor riesgo de infección en comparación con otras terapias¹⁷¹⁻¹⁷³, aunque el informe de extensión a largo plazo (cinco años) del estudio ACQUIRE mostró que el 70% de los pacientes experimentaron un evento infeccioso durante el seguimiento, primordialmente leve o moderado¹⁷⁴.

Belimumab

En un estudio piloto, Gordon et al. compararon el MMF solo vs. el MMF más belimumab (BEL) en 20 pacientes, con una aleatorización de 1:1. Aunque no se observaron diferencias entre las intervenciones en los desenlaces evaluados, la evidencia científica respalda su uso potencial¹³ y los autores sugieren la realización de un ensayo clínico más extenso¹³¹. No se observaron diferencias en las tasas de infección, con 18 en el MMF/BEL vs. 16 en el MMF solo. Las infecciones más frecuentes en el grupo MMF/BEL fueron; compromiso del tracto respiratorio superior (n = 5), ITU (n = 3) y estomatitis por VHS (n = 2).

Inhibidores del factor de necrosis tumoral α

Los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) α podrían desempeñar un papel en el manejo del compromiso articular, aunque actualmente los expertos no los recomiendan como terapia de primera línea^{9,13,175}. Se han reportado datos de estudios pequeños para etanercept, adalimumab e infliximab en pacientes con ES^{176,177}. En cuanto al riesgo de enfermedades infecciosas, se ha informado una baja frecuencia de eventos: HZV no complicado (aunque este paciente recibió concomitantemente prednisona y AZA)¹⁷⁷, UD infectada y un episodio de sepsis¹⁷⁸. Lam et al. no reportaron ningún caso de IO en 18 pacientes¹⁷⁹. Anecdóticamente, se reportó un caso de actinomicosis pulmonar con el infliximab⁶⁹. Sin embargo, se deben considerar los problemas de seguridad

basados en los datos de otras enfermedades autoinmunitarias/autoinflamatorias. Los pacientes tratados con inhibidores del TNF- α pueden presentar un doble riesgo de infecciones graves en comparación con el placebo¹⁸⁰. Se han reportado varias complicaciones infecciosas, especialmente infecciones respiratorias, ITU, infecciones gastrointestinales, infecciones de piel y tejidos blandos, HZV, y reactivación del VHB¹⁸⁰. Se han descrito IO, tales como micosis endémicas, CMV, neumonía por *P. jirovecii*, *Aspergillus* spp., entre otras, en las cuales se pueden observar manifestaciones atípicas¹⁸⁰. Dado que la infección por TB es un motivo de preocupación importante con los inhibidores de TNF- α , se debe realizar un tamizaje activo antes de la aplicación de agentes biológicos. Se pueden observar infecciones por micobacterias no TB¹⁸⁰.

Trasplante de células madre hematopoyéticas y altas dosis de CYC

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es una estrategia terapéutica emergente en pacientes seleccionados con ES. El procedimiento se realiza en tres fases principales: 1) movilización de las células madre de la médula ósea a la sangre periférica utilizando agentes de cebado (*priming*) (es decir, altas dosis de CYC), seguida de la recolección de las células madre movilizadas; 2) inmunoblación o mieloablación mediante la administración de regímenes de acondicionamiento (es decir, irradiación corporal total o agentes alquilantes); 3) infusión de células madre CD4 + autólogas, el así llamado «trasplante»^{181,182}.

Las complicaciones infecciosas son habituales en la gran mayoría de los procedimientos de trasplante y se han propuesto tres fases de riesgo. La primera fase se conoce como «pre-injerto temprano», que se produce durante las primeras 2-4 semanas anteriores al trasplante, y se caracteriza por infecciones debidas a mucositis y neutropenia. Las etiologías más frecuentes son bacterianas (grampositivas o gramnegativas), VHS y *Candida* spp. La segunda fase se conoce como «postinjerto temprano» y se produce desde el día 30 hasta el 100 después del «trasplante». Las etiologías más frecuentes son las infecciones bacterianas, fúngicas (p. ej., *Aspergillus* spp., *P. jirovecii*), y virales (p. ej., CMV, VEB). La última fase se conoce como «postinjerto tardío» y se caracteriza por infecciones debidas a bacterias encapsuladas, *Nocardia* spp., *Aspergillus* spp., *P. jirovecii*, CMV, VEB, entre otras. Sin embargo, hay una mayor incidencia de infecciones por virus respiratorios y complicaciones en todas las fases¹⁰⁵. Estos períodos son aplicables en pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas refractarias que son sometidos a trasplante autólogo de células madre. Szodoray et al. informaron que la reconstitución inmunitaria comenzó con células CD56 + NK alrededor del día 30, seguida de CD8 + T alrededor del día 60 postrasplante. El número de células B y CD4 + T se normalizó en el curso de 150 días¹⁸³.

La experiencia con el TCMH en la ES ha ilustrado el riesgo de infección. El ensayo SCOT comparó la CYC en un régimen de dosis alta (es decir, dosis inicial intravenosa de 500 mg/m², seguida de 11 infusiones mensuales de 750 mg/m²) con el TCMH (que incluyó una dosis de movilización de CYC de 120 mg/kg), y reportó una tasa de infección similar en los dos grupos. En el grupo de CYC, el 84% de los pacientes (n = 31) pre-

sentaron una enfermedad infecciosa durante el seguimiento, aunque solo nueve pacientes tuvieron una infección grave. Las infecciones más frecuentes fueron ITU (40%) e infecciones del tracto respiratorio superior (21,6%); hasta el 10% de los pacientes presentaron una UD infectada. En contraste, en el grupo de TCMH, el 97% de los pacientes (n = 33) presentaron un episodio infeccioso y las infecciones graves fueron más frecuentes. Las infecciones más frecuentes fueron HZV (38,2%), infección del tracto respiratorio superior (26,5%) y neumonía (26,5%); se reportó bacteriemia en el 11,8% de los pacientes. Se presentó varicela zóster en 12 pacientes del grupo del TCMH comparado con uno del grupo de la CYC. Se observaron cinco casos de reactivación del CMV en el grupo del TCMH¹⁸⁴.

El ensayo ASTIS comparó la CYC (750 mg/m² mensualmente durante 12 meses) con el TCMH (dosis de movilización de CYC de 200 mg/kg por cuatro días); se registró la infección o la reactivación viral después de la aleatorización. Las infecciones fueron poco frecuentes en el grupo de CYC (n = 77) con solo un episodio de infección primaria por el VHS. En contraposición, 27,8% de los pacientes (n = 22) del grupo de TCMH presentaron una enfermedad infecciosa. La reactivación del VEB (12,5%), VHS (22%) y CMV recurrente (18,7%) fueron los fenómenos más frecuentes¹⁸⁵.

El ensayo ASSIST comparó la CYC (1000 mg/m² mensualmente durante 12 meses) con el TCMH (es decir, dosis de movilización de la CYC de 200 mg/kg durante cuatro días). Los autores solo informaron un episodio de celulitis con la CYC y un episodio de muestra de heces positiva para *C. difficile* en ambos grupos, se observó bacteriemia por *Micrococcus* y reactivación del CMV en el grupo del TCMH¹⁸⁶.

Del Papa et al., en un estudio retrospectivo del TCMH en ES, registraron ocho casos de fiebre de origen desconocido, cinco casos de fiebre con hemocultivo positivo y tres casos de neumonía. Todas las infecciones observadas se resolvieron con un tratamiento antibiótico adecuado¹⁸².

Trasplante de órganos sólidos

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos también tienen un mayor riesgo de complicaciones infecciosas, en relación estrecha con la dosis y el tipo de medicamentos inmunosupresores utilizados. Otros factores relacionados incluyen complicaciones quirúrgicas, hospitalización prolongada, otros procedimientos invasivos y reactivaciones virales, principalmente del CMV, con un mayor riesgo de infecciones oportunistas, daño y rechazo del aloinjerto^{187,188}.

En cualquier paciente postrasplante el riesgo de infección depende del estado neto de inmunosupresión. Como se describió en los receptores de trasplante de médula ósea, el riesgo de infección se ha dividido en tres períodos, el primero se denomina «período temprano», que incluye infecciones dentro del primer mes postrasplante y se caracteriza por infecciones relacionadas con la atención sanitaria, infecciones derivadas del donante (p. ej., VHS, rabia, VIH, *Trypanosoma cruzi*) e infecciones derivadas del receptor, por lo general relacionadas con colonización previa. El segundo período o «intermedio» incluye infecciones durante el período comprendido entre uno y seis meses después del trasplante; se caracteriza por el riesgo más alto de infecciones oportunistas, principalmente por microorganismos intracelulares, incluyendo *P. jirovecii*, TB,

Cryptococcus neoformans, CMV, VEB, y *Toxoplasma gondii*, entre otros. El tercer período o «tardío» se presenta después del sexto mes postrasplante y se caracteriza por una mayor incidencia de infecciones adquiridas en la comunidad, principalmente neumonía e ITU. Se han descrito infecciones por *Aspergillus* spp., *Zygomycota*, CMV (colitis y retinitis) y trastornos linfoproliferativos postrasplante, que en la mayoría de los casos se asocian al VEB¹⁸⁸.

En los receptores de trasplantes de órganos sólidos, el sitio de infección más frecuente es el aloinjerto. En los pacientes con ES, el órgano trasplantado con mayor frecuencia es el pulmón. La infección bacteriana es la complicación infecciosa más frecuente (35 a 66%) en los receptores de trasplante de pulmón unilateral o bilateral. Las infecciones bacterianas que se presentan en el período postrasplante inmediato por lo general muestran una relación con colonización pretrasplante, el procedimiento quirúrgico en sí y las complicaciones técnicas que lo acompañan, intubación o hospitalización prolongada. Las infecciones bacterianas de aparición tardía están relacionadas con un aumento de la inmunosupresión debido al rechazo, a procedimientos diagnósticos invasivos y al desarrollo de bronquiolitis obliterante¹⁸⁹.

Otras terapias y su riesgo potencial de infección

La vía intravenosa de algunas terapias para el manejo de la ES debe crear conciencia sobre el potencial de complicaciones infecciosas. Los prostanoides (p. ej., epoprostenol, treprostinil) se recomiendan para el manejo de la HAP, el fenómeno de Raynaud y las UD^{9,10}. Se han descrito celulitis y sepsis con su aplicación. Entre las etiologías más frecuentes de sepsis se encuentran el *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus* spp., *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., y *Enterobacter* spp^{190,191}. Se ha sugerido una mayor tasa de infecciones con el treprostinil comparado con el epoprostenol^{5,192,193}.

En los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, o dismotilidad gastrointestinal, se recomienda el uso de altas dosis de IBP.⁹ Recientemente, el uso prolongado de IBP ha estado asociado con un mayor riesgo de infección por *C. difficile*^{73,194,195} y de neumonía adquirida en la comunidad, aunque la evidencia para esta última es contradictoria¹⁹⁶⁻¹⁹⁹.

En cuanto al manejo de la EPI con terapia antifibrótica, la evidencia actual respalda su eficacia en la ES. El nintedanib no se asocia con un mayor riesgo de infección en la ES o en otra población de pacientes²⁰⁰⁻²⁰³. Como se observa con la mayoría de los inhibidores de la tirosina-cinasa, un efecto secundario común es la diarrea, que no se ha asociado con una etiología infecciosa. Aunque aún se desconoce su causa, se ha propuesto una ocupación del receptor y daño directo de la mucosa^{204,205}. Por otra parte, aunque carecemos de evidencia directa para la pirfenidona en la ES, existen ensayos en curso; Hasta la fecha, la pirfenidona no se ha asociado con un mayor riesgo de infección en otras poblaciones de pacientes^{206,207}.

Otras estrategias terapéuticas dirigidas a varios dominios de la enfermedad no se han asociado con un mayor riesgo de infección en la ES. Estas incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina,

antagonistas de los receptores de angiotensina, antagonistas de los receptores de endotelina y riociguat^{10,208-213}.

Prevención de infecciones

Las estrategias de manejo de riesgos, incluyendo la profilaxis y la vacunación se deben considerar dentro del paquete de atención. Las tablas 2 y 3 resumen las recomendaciones para el tamizaje, la posible profilaxis y las terapias profilácticas disponibles que se deben considerar en los pacientes con ES. Están disponibles varias guías de recomendaciones para la prevención de la infección en los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores^{157,168,214-223}. Sin embargo, hay una falta de información en la literatura sobre la prevención de las enfermedades infecciosas en los pacientes con ES, probablemente debida a la baja incidencia de la enfermedad. Por lo tanto, se podrían considerar los datos extrapolados de otras enfermedades, en las que se utilizan terapias similares (p. ej., enfermedades reumáticas, enfermedades malignas, trasplantes, etc.). Al considerar la vacunación y la quimioprofilaxis para los pacientes con ES, el primer pensamiento que debe tener un reumatólogo es: ¿qué tan inmunosuprimido está mi paciente y cuál es el mecanismo de inmunosupresión? No hay que olvidar que existe un mayor riesgo de infección debido a la enfermedad en sí. Antes de la aplicación del agente inmunosupresor se debe llevar a cabo la vacunación, el tamizaje de infecciones latentes o activas, y otras medidas para la prevención de las infecciones^{215,223,224}.

Profilaxis antibiótica: cuándo considerarla

Como se indica, los inmunosupresores que se utilizan con mayor frecuencia en la ES pueden aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas⁵. La experiencia con otras enfermedades autoinmunitarias ha sugerido el efecto protector de la quimioprofilaxis siempre que sea necesaria la inmunosupresión⁶⁷.

Hay un particular interés y evidencia disponible para la neumonía por *P. jirovecii*, en la que se identifican incidencias contrastantes dependiendo de la enfermedad subyacente, desde una tan baja como el 0,1% en AR hasta una tan alta como el 12% en la granulomatosis con poliangitis²²⁵. Se debe considerar que la neumonía por *P. jirovecii* tiene una tasa baja entre los pacientes con enfermedades reumáticas, aunque su curso tiende a ser grave y potencialmente fatal²²⁶. Por ejemplo, las directrices recientes para el manejo de la vasculitis asociada a ANCA «incentivan el uso de profilaxis contra el *P. jirovecii* en todos los pacientes tratados con CYC, cuando no está contraindicada»^{227,228}. La evidencia creciente respalda la utilidad de la profilaxis en los pacientes tratados con glucocorticoides, especialmente en aquellos que reciben dosis altas (≥ 30 mg/día), ya que se observa un riesgo dependiente de la dosis^{67,229}. Además, el uso del RTX también parece estar asociado con un mayor riesgo de neumonía por *P. jirovecii* y se ha reportado un efecto protector de la profilaxis²³⁰. Winthrop y Baddley propusieron recientemente un esquema de profilaxis individualizado para las diferentes enfermedades reumáticas autoinmunitarias tratadas con glucocorticoides, con el que se beneficiarían los pacientes con ES que reciben dosis

≥ 30 mg/día y no aquellos con dosis inferiores a 15 mg/día; los pacientes que reciben entre 15 mg y 30 mg/día deben ser evaluados en función del riesgo individual, basado en la presencia de al menos uno de estos factores: linfopenia basal, bajo recuento de CD4, uso de CYC, anti-TNF o RTX, dosis inicial de glucocorticoides ≥ 60 mg/día (tabla 3). No obstante, estas recomendaciones se basan en la opinión de los expertos y los autores abogan por más estudios⁶⁷; algunos otros autores creen que «se necesitan evaluaciones de riesgo más personalizadas para informar la profilaxis de la neumonía por *P. jirovecii*», ya que los datos son contrastantes²²⁶. No hay estudios en ES que muestren estos resultados, probablemente debido a la dificultad de reunir grandes cohortes de pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, hay reportes de pacientes de ES con estas terapias que desarrollan infecciones oportunistas por *Mycobacterium avium* intracelular y *P. jirovecii*²³¹.

Como la dosis profiláctica óptima de TMP/SMX en las enfermedades reumáticas es poco clara, un ensayo aleatorizado controlado (RCT, del inglés, *randomized controlled trial*) abierto realizado en Japón exploró ese tema. Los pacientes fueron expuestos principalmente a glucocorticoides ($>0,6$ mg/kg/día) y recibieron diariamente una dosis baja de TMP/SMX (80 mg/400 mg, o 40 mg/200 mg, o dosis escalonadas de 8 mg/40 mg hasta alcanzar 40 mg/200 mg); no se observaron eventos de neumonía por *P. jirovecii* en ningún grupo. Los autores sugirieron una mejor tolerabilidad y seguridad con dosis de 40 mg/200 mg²³². Los regímenes recomendados para la profilaxis de la vasculitis asociada a ANCA con CYC son: TMP/SMX 160 mg/800 mg en días alternos o 80 mg/400 mg todos los días. La pentamidina, la atovuona o la dapsona son alternativas en caso de reacción adversa o contraindicación^{227,228}, sin embargo, en Colombia solo está disponible esta última. En este escenario, es aconsejable una consulta con un especialista en enfermedades infecciosas. Como no hay evidencia de calidad disponible respecto a las dosis, se podrían extrapolar las dosis recomendadas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a saber, dapsona 100 mg/día, o en situaciones en las que no se pueden administrar los agentes recomendados, o no son bien tolerados, clindamicina más primaquina²³³. Las guías británicas sobre vasculitis asociada a ANCA sugieren el uso de un régimen profiláctico similar en cualquier paciente con inmunosupresión, incluyendo el RTX²³⁴. Algunos autores han sugerido que no se debe depender únicamente del recuento de células CD4 como guía para la profilaxis de la infección por *P. jirovecii* en las enfermedades autoinmunes/inflamatorias²³⁵.

La incidencia de HZV en pacientes con inmunosupresión es un desafío creciente, sin embargo, la utilidad de la profilaxis entre los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunitarias no es clara y no hay datos de seguridad para la vacunación. Un estudio reciente en pacientes que recibieron CYC para el LES o la vasculitis exploró el efecto de la profilaxis antiviral con valaciclovir. Los autores reportaron un mayor riesgo de HZV en los pacientes con linfopenia $< 500/\mu\text{L}$ al iniciar la CYC (HR 4,36, IC 0,51-37-31) y sugirieron que se debería considerar el valaciclovir en estos escenarios; ninguno de los 19 pacientes que recibieron valaciclovir presentó HZV. Interesantemente, se ha encontrado un mayor riesgo de HZV en el LES, lo que puede evidenciar un riesgo diferente basado en la enfermedad subyacente²³⁶. No hay datos para la ES.

Tabla 2 – Recomendaciones para el tamizaje y terapias profilácticas disponibles propuestas para las enfermedades autoinmunitarias

Recomendación por enfermedad infecciosa	Terapias disponibles
<p>Tuberculosis (TB) Tamizaje: TST o IGRA (basado en las directrices locales). TST > = 5 mm o IGRA (+): 1) Descartar TB activa (rayos X de tórax, frotis y cultivo de esputo). 2) Se debe considerar la consulta con un especialista en EI/TB. 3) Iniciar tratamiento para ITBL TST < 5 mm o IGRA (-): 1) El tamizaje de rutina no se recomienda y se debe basar en síntomas sugestivos o en una posible exposición a la TB.</p> <p>Neumonía por P. jirovecii^a Se debe considerar en los pacientes que reciben CYC, GC o RTX.</p> <p>Virus de la hepatitis B (VHB) Se debe considerar el tamizaje en todos los pacientes antes de la terapia inmunosupresora. El perfil de referencia del VHB debe incluir: antiHbs, HbsAg, y antiHbc. 1) antiHbs (-), HbsAg (-), antiHbc (-): se debe iniciar vacunación. 2) antiHbs (-), HbsAg (+/-) antiHbc (+): se debe considerar la profilaxis. Se debe hacer un perfil completo, incluyendo: HbeAg, antiHbeAg, ALT, ADN del VHB en el suero. 3) antiHbs (+), HbsAg (-), antiHbc (+/-): el paciente está protegido (vacunación previa o infección resuelta).</p> <p>Virus del Herpes Zóster Sugerido por algunos autores para los pacientes expuestos a la CYC²³⁶. No hay un concepto disponible, los pacientes deben ser individualizados.</p> <p>Virus del Herpes Simple No hay un consenso disponible. Se debe considerar la terapia supresora si se presentan episodios recurrentes (> = 3/año). Los pacientes deben ser individualizados.</p> <p>Helmintos y amebas Se debe considerar la profilaxis antiparasitaria, especialmente si se planea una terapia biológica o con GC. Se ha propuesto la profilaxis de la amebiasis en las regiones endémicas; repitiéndola cada año si la inmunosupresión persiste o si hay una exposición potencial (p. ej., si todavía reside en una zona endémica).</p>	<p>Isoniazida 300 mg VO/día + Piridoxina 50 mg VO/día durante nueve meses (270 dosis) Están disponibles otras terapias que se deben considerar basándose en la historia del paciente y en el concepto médico. Se deben administrar por lo menos durante un mes antes de la inmunosupresión</p> <p>TMP/SMX 800 mg/160 mg VO en días alternos o 400 mg/80 mg VO todos los días^b En caso de reacción adversa, se pueden considerar otras terapias-se debe considerar la consulta con un especialista en EI. Se debe considerar la consulta con un especialista en EI. Hay varias opciones disponibles, incluyendo lamivudina, tenofovir (TDF, TAF), entecavir. Principal preocupación: pacientes que reciben RTX.</p> <p>Se debe considerar la consulta con un especialista en EI. Valaciclovir?</p> <p>Se debe considerar la consulta con un especialista en EI. Aciclovir: dosis de terapia supresora.</p> <p>Sobreinfección helmíntica: ivermectina (200 ug /kg/día [es decir, una gota por kg]), dos dosis con 15 días de diferencia, o albendazol 400 mg/día, durante 3 días Amebiasis (regiones endémicas): secnidazol 2 g, dosis única</p>

antiHbc, anticuerpo total contra el núcleo del virus de la Hepatitis B; antiHbeAg, anticuerpo contra el antígeno E del virus de la Hepatitis B; antiHbs, anticuerpo de superficie contra el virus de la Hepatitis B; CYC, Ciclofosfamida; GC, Glucocorticoides; HbeAg, antígeno E del virus de la Hepatitis B; HbsAG, antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B; EI, Enfermedades infecciosas; IGRA, Ensayo de Liberación del Interferón Gamma; ITBL, Infección tuberculosa latente; RTX, Rituximab; TAF, Tenofovir Alafenamida Fumarato; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TMP/SMX, Trimetoprim/Sulfametoxazol; TNF, Factor de Necrosis Tumoral; TST, Prueba Cutánea de Tuberculina (en inglés, *Tuberculin Skin Test*). Esta tabla se basa en las referencias y en la experiencia del autor.

^a Basada en recomendaciones de expertos, sin embargo, los datos actuales son contrastantes. Se han propuesto dosis más bajas de TMP/SMX.

^b Régimen propuesto para la vasculitis asociada a ANCA.

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con ES tienen un mayor riesgo de infección por TB (y probablemente por micobacterias no TB) debido a la enfermedad en sí (particularmente en presencia de compromiso pulmonar y HAP) y a la inmunosupresión farmacológica^{57,58}. Los glucocorticoides y los inhibidores del TNF- α son factores de riesgo de TB bien conocidos^{237,238}. Por lo tanto, el tamizaje de la infección por tuberculosis mediante una prueba cutánea de tuberculina o un ensayo de liberación de interferón gamma es la base de

la prevención de la enfermedad activa y debe implementarse en pacientes que se van a someter a inmunosupresión^{215,224}. Siempre que se detecta una infección de TB latente, se debe tratar de acuerdo con las directrices^{224,239}. Las recomendaciones de los expertos para la AR sugieren el tamizaje para la detección de micobacterias pulmonares no TB antes de iniciar la terapia biológica en pacientes con anomalías estructurales pulmonares (en particular bronquiectasias) o en aquellos con tos crónica inexplicable. Aunque existe un mayor riesgo de

Tabla 3 – Profilaxis potencial que se debe considerar en los pacientes con ES

	CYC	Glucocorticoides (GC)			RTX	Otros ^f
		< 15mg	15 – 30mg	>30mg		
TB	Se debe hacer tamizaje a todos los pacientes. Se debe administrar tratamiento para los pacientes positivos para ITBL al menos una vez al mes antes de la inmunosupresión. Es aconsejable la consulta con un especialista en EI.					
PCP ^a	Y	N	Y ^b	Y	Y? ^c	N?
VHB	Se debe considerar la profilaxis en los pacientes con HbsAg (+/-) y antiHbc (+). Se debe consultar con un especialista en EI.					
HZV	?	?	?	?	?	?
VHS	Considerar si es recurrente (> = 3 por año). Se debe realizar una consulta con un especialista en EI.					
Parásitos ^d	Considerar especialmente cuando se planea un tratamiento con GC o con agentes biológicos.					
Otros ^e	No hay evidencia. Se deben individualizar los pacientes. Se debe realizar una consulta con un especialista en EI.					

antiHbc: anticuerpos totales contra el VHB; CYC: Ciclofosfamida; GC: Glucocorticoides; HbsAg: antígeno de superficie del VHB; VHB, Virus de la Hepatitis B; VHS, Virus del Herpes Simple; HZV, Virus del Herpes Zóster; EI, Enfermedades infecciosas; ITBL, Infección tuberculosa latente; PCP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; RTX: Rituximab; TB: Tuberculosis.

Esta tabla se basa en las referencias y en la experiencia del autor.

^a Basado en recomendaciones de expertos, sin embargo, los datos actuales son contrastantes.

^b Factores de riesgo adicionales: linfopenia basal, bajo recuento de CD4, uso de CYC, inhibidores de TNF α o RTX, uso inicial de GC >60mg.

^c Se ha sugerido la profilaxis para los pacientes que reciben RTX basándose en un aparente mayor riesgo.

^d Se refiere a helmintos y amebas.

^e Incluyendo: *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Toxoplasma*, Micosis endémicas (p. ej., Histoplasmosis), *Leishmania* spp., etc.

^f Incluyendo: Metotrexato, Micofenolato de Mofetilo, Azatioprina, Abatacept, Tocilizumab, inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral α , Belimumab.

infección por micobacterias no TB en los pacientes con EPI, tales como los de ES⁶², no hay datos disponibles que respalden la necesidad de profilaxis²³⁸.

Vacunas

Algunas enfermedades infecciosas prevenibles, como la influenza y la neumonía neumocócica, se pueden manifestar en una forma más severa en los pacientes con ES. Por ejemplo, los pacientes con EPI que contraen la influenza tienen un mayor riesgo de presentar insuficiencia respiratoria y morbilidad. Por lo tanto, la vacunación se convierte en una importante estrategia de cuidado²⁴⁰. Sin embargo, la seguridad y la eficacia de la vacunación en pacientes que reciben terapia inmunosupresora y en pacientes con autoinmunidad siempre han preocupado a los médicos, ya que algunos estudios han demostrado que la terapia inmunosupresora puede impedir la respuesta inmunológica a la vacunación^{241,242}. Estas creencias pueden explicar la baja tasa de vacunación contra la influenza en estos pacientes, como se describe en una cohorte francesa de pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas que reciben terapia inmunosupresora²⁴³.

Influenza

Investigaciones recientes sobre la vacunación contra la influenza en pacientes con ES han demostrado que las diferentes presentaciones de la vacuna contra la influenza no solo son seguras en esta población, sino que también son efectivas. En un estudio realizado por Sampaio-Barros et al., que evaluó los resultados de la vacunación contra la influenza H1N1, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de seroprotección (83,7 vs. 76,1%; $P = 0,20$) o seroconversión (76,1 vs. 72,8%; $P = 0,61$) entre los pacientes con ES y los controles sanos, a pesar de estar recibiendo diferentes

medicamentos inmunosupresores. También se observó una incidencia similar de efectos colaterales sistémicos después de la vacunación (25 vs. 31,5%; $P = 0,33$)²⁴⁴. Otro estudio realizado por Setti et al., evaluó la efectividad de la vacuna contra la influenza AH3N2/AH1N1/B en individuos con ES comparados con un grupo de control sano. Aunque se observó una mayor efectividad en el grupo de control, los pacientes con ES alcanzaron una buena respuesta humoral sin una mayor incidencia de efectos adversos o alteraciones en el curso de la enfermedad, demostrando su seguridad y eficacia²⁴⁰.

Neumonía neumocócica

Las autoridades de salud pública recomiendan la vacunación contra el *Streptococcus pneumoniae* (PCV13 o PPVP23) en los adultos inmunocomprometidos²⁴⁵ y diferentes estudios han descrito una respuesta inmunitaria favorable a la vacuna contra el neumococo en los pacientes con ES. Un estudio realizado por Hesselstrand et al., que comparó la respuesta inmunitaria de los pacientes con ES, con o sin FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) frente a un grupo de control, quienes recibieron la vacuna antineumocócica PPVP23 o PCV13, encontró que la producción de anticuerpos contra serotipos de neumococos en los pacientes con ES que no recibieron FARME fue similar a la del grupo de control sano. No se describieron diferencias entre la vacuna PPVP23 y la PCV13. Sin embargo, los pacientes tratados con FARME tuvieron una menor producción de anticuerpos²⁴⁶. Otro estudio realizado por Mercado et al. describió la inmunogenicidad de diferentes antígenos neumocócicos después de la vacunación con PPVP23 en un grupo de 18 pacientes con ES. Ellos encontraron que después de la vacunación, los anticuerpos contra los diferentes antígenos aumentaron al doble en todos los pacientes a pesar de ser tratados con CYC. No se observaron diferencias entre la ES limitada y la ES difusa²⁴⁷.

Tabla 4 – Principales recomendaciones para la vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunitarias y pacientes con inmunocompetencia alterada

Recomendación	EULAR (2011) ²²¹	IDSA (2013) ²²²	ACIN (2016) ²²³	ASOREUMA (2016) ²¹⁶	Pérez-Díaz et al. (2016) ²¹⁵	CDC (2018) ²²²
• Evaluar qué vacunas se le administraron anteriormente al paciente	X	X	X	X	X	X
• Las vacunas vivas se deben administrar cuatro semanas antes de la inmunosupresión		X			X	X
• De acuerdo a la edad, se deben administrar todas las vacunas inactivadas > 2 semanas antes de la inmunosupresión	X	X	X		X	X
• Se deben administrar las vacunas si la enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria está estable	X		X			
• No se deben administrar vacunas vivas ni vivas atenuadas a pacientes con inmunosupresión de alto grado	X	X	X	X	X	X
• La vacunación se debe administrar antes de iniciar el rituximab o seis meses después de suspender el tratamiento						X
• Se pueden administrar vacunas inactivadas a pacientes que reciben FARME y bloqueadores del TNF- α	X				X	X
• Se pueden administrar vacunas vivas un mes después de suspender las dosis altas de corticosteroides						
• Los corticosteroides en dosis bajas no contraindican las vacunas vivas						
• Se deben suspender las vacunas vivas durante los tres meses posteriores a la suspensión de los anticuerpos Anti-TNF α o las células B						
• Quienes viven en un hogar con pacientes inmunocomprometidos deben vacunarse siguiendo las recomendaciones del esquema actualizado anualmente, excepto para la polio oral		X	X			X
• Se debe administrar la vacuna contra la varicela a los pacientes sin evidencia de inmunidad contra la varicela con bajo nivel de inmunosupresión o ≥ 4 semanas antes de la inmunosupresión		X	X		X	
• Administrar la vacuna contra el Herpes Zóster a los pacientes ≥ 60 años antes de la terapia inmunosupresora o a aquellos con terapia inmunosupresora suave	X	X	X		X	
• Administrar la vacuna contra el Herpes Zóster a los pacientes ≥ 50 años con inmunidad contra la varicela que van a tener un alto grado de inmunosupresión		X	X		X	
• Se debe administrar anualmente la vacuna inactivada contra la influenza	X	X	X	X	X	X
• Se debe administrar la vacuna antineumocócica polisacárida PPSV23 y PCV13	X	X	X	X	X	X
• Se debe administrar la vacunación con toxoide tetánico como en la población general seis meses después del rituximab	X		X	X	X	X
• Se recomienda la vacunación contra Hepatitis A y B en los pacientes en riesgo de contraer estas enfermedades	X		X	X	X	
• Se recomienda encarecidamente la vacuna contra la Hepatitis B		X	X	X	X	
• Se recomienda vacunar contra el VPH del mismo modo que para la población general, especialmente a los pacientes con LES	X		X	X	X	
• No vacunar con la vacuna BCG contra la tuberculosis	X		X	X	X	
• No se recomienda la vacuna oral contra el polio			X	X		
• Evitar la vacuna contra la fiebre amarilla		X	X	X	X	X
Inmunosupresión de alto grado:	Inmunosupresión de bajo grado:					
• Prednisona a dosis ≥ 20 mg/día o equivalente durante ≥ 14 días	• Metotrexato a dosis $\leq 0,4$ mg/kg/semana					
• Ciertos inmunomoduladores biológicos, bloqueadores del TNF- α o rituximab	• Azatioprina ≤ 3 mg/kg/día					
• Después del TCMH, la inmunosupresión de alto grado es variable y depende de:	• 6 mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día					
◦ Tipo de trasplante	• Prednisona < 20 mg/día o su equivalente durante menos de 14 días					
◦ Tipo de donante						
◦ Fuente de células madre						
◦ Complicaciones (EICH)						

ACIN: Asociación Colombiana de Infectología; ASOREUMA: Asociación Colombiana de Reumatología; BCG: Bacilo Calmette-Guerin; CDC: Centros para el Control de las Enfermedades (en inglés, Centers for Disease Control); EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo; EICH: Enfermedad Injerto contra Huésped; FARMES: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; Hib: Haemophilus influenza b; IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas; PCV: Vacuna neumocócica conjugada; PPSV: Vacuna neumocócica polisacárida; LES: Lupus eritematoso sistémico; TCMH: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas; TNF- α : Factor de necrosis tumoral α .

En la [tabla 4](#) se resumen las recomendaciones adicionales para la inmunización en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas autoinmunitarias del CDC²²², la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN)²²², la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)²²², la Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA²¹⁶) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)²²¹. Se deben evaluar las intervenciones novedosas adaptadas para el contexto suramericano para futuras recomendaciones sobre vacunación en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, tales como la vacunación contra el virus del dengue, la enfermedad meningocócica y la vacunación con la vacuna inactivada contra el HZV desarrollada recientemente (Shingrix), que ha demostrado ser más efectiva para la prevención del HZV y la neuralgia postherpética²⁴⁸.

Consideraciones previas al tratamiento

Se debe considerar un tamizaje basal para diferentes enfermedades infecciosas, ya que se espera una fuerte inmunosupresión en los pacientes con ES. La interpretación de las pruebas de tamizaje se ha discutido cuidadosamente en otra parte^{102,215,224}. Este tamizaje se debe basar en la epidemiología local, que debe incluir siempre: TB, VIH, virus de la hepatitis A, VHB, virus de la hepatitis C, toxoplasma, VEB, CMV, virus de la varicela zóster, sífilis y un examen coprológico. Algunas otras entidades que se deben considerar son: Chagas (*Trypanosoma cruzi*) y el virus de los linfocitos T humanos 1-2²¹⁵. El tamizaje rutinario para histoplasmosis no se recomienda y solo se debe considerar en las zonas endémicas²¹⁵. Se debe considerar la profilaxis antiparasitaria, particularmente si se planea una terapia biológica o con glucocorticoides. Para prevenir una sobreinfección helmíntica se recomienda el uso de ivermectina (200 ug/kg/día [es decir, una gota por kg]) en dos dosis con 15 días de diferencia, o albendazol 400 mg/día durante tres días²²³. Se ha propuesto la profilaxis de la amebiasis en zonas endémicas utilizando dos gramos de secnidazol en una dosis única, repitiéndola cada año si persiste la inmunosupresión o si el paciente sigue viviendo en una zona endémica²¹⁵.

Conclusión

Las infecciones son un motivo de preocupación cada vez mayor en el manejo de la ES, ya que la evidencia sugiere que son una causa creciente de hospitalización y mortalidad. La mayoría de los estudios sobre este tema provienen de los Estados Unidos y Europa, con pocos estudios de Asia, lo que puede no representar a las poblaciones latinoamericanas, por lo que se requieren estudios locales. Los pacientes con ES presentan un mayor riesgo de complicaciones infecciosas debido al daño estructural por la enfermedad y al tratamiento inmunosupresor. Los nuevos agentes terapéuticos han mostrado resultados prometedores; sin embargo, se puede esperar una incidencia creciente de infecciones como se ha observado en otras enfermedades reumáticas. No hay datos sobre los efectos de la profilaxis antimicrobiana y las estrategias de manejo de riesgos en la ES, aunque la experiencia con otras enfermedades autoinmunitarias puede arrojar luz sobre este tema. Se justifica crear más conciencia entre los especialistas

tratantes, especialmente los reumatólogos. Es necesaria la adopción amplia de estrategias de manejo de riesgos, incluyendo medidas infrutilizadas tales como la vacunación.

Financiación

El presente trabajo no recibió ninguna financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses relevantes para el presente manuscrito.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Diana Romero-Alvernia por sus valiosos comentarios sobre el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:208-15.
- Prada LP, Coral PX. Esclerosis sistémica. En: Molina JF, Molina J, Gómez PJA, González LA, editores. *Fundamentos de Medicina. Reumatología*. 8th ed. ECOE Logistics: Colombia; 2018. p. 493-508.
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
- Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1182-9.
- Bussone G, Berezne A, Mouthon L. Infectious complications of systemic sclerosis. *Presse Med*. 2009;38:291-302.
- Allanore Y, Denton CP, Krieg T, Cornelisse P, Rosenberg D, Schwierin B, et al. Clinical characteristics and predictors of gangrene in patients with systemic sclerosis and digital ulcers in the Digital Ulcer Outcome Registry: a prospective, observational cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1736-40.
- Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C. Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clin Rheumatol*. 2013;32:623-7.
- Rahal F, Chitouane R, Slimani S, Lefkir S, Brahimi N, Ladjouze-Rezig A. Infections during rheumatic diseases: A serie of 146 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:700.
- Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1820-8.
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327-39.
- Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allanore Y, et al. Systemic sclerosis: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018;4:e000782.
- Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:767-74.
- Bruni C, Praino E, Allanore Y, Distler O, Gabrielli A, Iannone F, et al. Use of biologics and other novel therapies for the

- treatment of systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:469-82.
14. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1017-26.
 15. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1809-15.
 16. Hu S, Hou Y, Wang Q, Li M, Xu D, Zeng X. Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:235.
 17. Netwijitpan S, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Indications for hospitalization and in-hospital mortality in Thai systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:361-7.
 18. Piga M, Casula L, Sanna S, Perra D, Floris A, Antonelli A, et al. Population-based analysis of hospitalizations for patients with systemic sclerosis in a West-European region over the period 2001-2012. *Rheumatol Int*. 2016;36:73-81.
 19. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Kóltó G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSC: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1027-36.
 20. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012;39:1971-8.
 21. Shenavandeh S, Naseri R. Assessment of hospitalization and mortality of scleroderma in-patients: a thirteen-year study. *Reumatologia*. 2017;55:163-8.
 22. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940-4.
 23. de Rezende RPV, Gismondi RA, Maleh HC, de Miranda Coelho EM, Vieira CS, Rosa MLG, et al. Distinct mortality profile in systemic sclerosis: a death certificate study in Rio de Janeiro Brazil (2006-2015) using a multiple causes of death analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;38:1-6.
 24. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1897-905.
 25. Sehra ST, Kelly A, Baker JF, Derk CT. Predictors of inpatient mortality in patients with systemic sclerosis: a case control study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1631-5.
 26. Chung L, Krishnan E, Chakravarty EF. Hospitalizations and mortality in systemic sclerosis: results from the Nationwide Inpatient Sample. *Rheumatology*. 2007;46:1808-13.
 27. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:208-19.
 28. Li X, Qian Y-Q, Liu N, Mu R, Zuo Y, Wang G-C, et al. Survival rate, causes of death, and risk factors in systemic sclerosis: a large cohort study. *Clin Rheumatol*. 2018;37:3051-6.
 29. Ram Poudel D, George M, Dhital R, Karmacharya P, Sandorfi N, Derk CT. Mortality, length of stay and cost of hospitalization among patients with systemic sclerosis: results from the National Inpatient Sample. *Rheumatology*. 2018;57:1611-22.
 30. Foocharoen C, Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:277-83.
 31. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-40.
 32. Khanna D, Lin C, Kuwana M, Allanore Y, Batalov A, Butrimiene I, et al. Efficacy and safety of tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70 suppl 10:898.
 33. Khanna D, Spino C, Bush E, Johnson S, Chung L, Molitor J, et al. Abatacept Vs. placebo in early diffuse cutaneous systemic sclerosis—results of a phase 2 investigator initiated, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized controlled trial study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70 suppl 10:900.
 34. Mouthon L, Carpentier P, Khau Van Kien A, Clerson P, Maillard H, Hachulla E, et al. Impact of recurrent ischemic digital ulcers on hand disability in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:71.
 35. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:120-3.
 36. Vonk M, Voskuyl A, Walravens M, Paassen P, Schuerwegh A. Burden of disease in Dutch patients with systemic sclerosis and digital ulcers; data from the data from the Dutch national registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63.
 37. Bernardo Cofiño J, Trapiella Martínez L. Superinfected calcinosis cutis as a presentation of a limited form systemic sclerosis. *Reumatol Clin*. 2014;10:187-8.
 38. Tangri N, Young BM. Soft-tissue infection and underlying calcinosis of CREST syndrome. *CMAJ*. 2006;175:1059.
 39. Minor RL Jr, Baum S, Schulze-Delrieu KS. Pyomyositis in a patient with progressive systemic sclerosis Case report and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1988;148:1453-5.
 40. Mok MY, Wong SY, Chan TM, Tang WM, Wong WS, Lau CS. Necrotizing fasciitis in rheumatic diseases. *Lupus*. 2006;15:380-3.
 41. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati IJ, Guiducci S, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology*. 2010;49:1374-82.
 42. Chiapparoli I, Locatelli F, Orsolini P, Caporali R, Montecucco C, Codullo V. Osteomyelitis complicating digital ulcers in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1519.
 43. Braun-Moscovici Y, Keidar Z, Braun M, Markovits D, Toledano K, Tavor Y, et al. The prevalence of osteomyelitis in infected digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:910.
 44. Mouthon L, Carpentier P, Khau Van Kien A, Clerson P, Maillard H, Hachulla E, et al. Evaluation of the impact of recurrent ischaemic digital ulcers on hand disability in patients with SSc (eclipse)-report of the cohort at the time of inclusion. *Rheumatology*. 2012;51(ii21).
 45. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C. Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:295-7.
 46. Cimino R, Rotundo A, Pintaudi C, Giancotti S, Mazzuca S. Current approach to digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Ital J Med*. 2015;9:24.
 47. Tägil M, Dieterich J, Kopylov P. Wound healing after hand surgery in patients with systemic sclerosis—a retrospective analysis of 41 operations in 19 patients. *J Hand Surg Eur Vol*. 2007;32:316-9.
 48. Low AH, Ng SC, Tay E, Thumboo J. Disease manifestations and pulmonary complications in Asian patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:189.
 49. Stevens W, Thakkar V, Moore O, Byron J, Proudman S, Zochling J, et al. Lung disease is the major cause of death in

- the Australian SSc cohort study. *Rheumatology*. 2012;51:ii58-9.
50. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, et al. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol*. 2015;25:609-14.
 51. Di Franco M, Lucchino B, Spaziante M, Iannuccelli C, Valesini G, Iaiani G. Lung infections in systemic rheumatic disease: focus on opportunistic infections. *Int J Mol Sci*. 2017;18:293.
 52. Farber HW, Simms RW, Lafyatis R. Care of patients with scleroderma in the intensive care setting. *J Intensive Care Med*. 2010;25:247-58.
 53. Shi Y, Rui X. Procalcitonin kinetics: a reliable tool for diagnosis and monitoring of the course of bacterial infection in critically ill patients with autoimmune diseases. *Intensive Care Med*. 2013;39:2233-4.
 54. Sleglova O, Dejmekova H, Uhrova J, Belacek J. Usefulness of procalcitonin measurement in differentiating between activity of systemic autoimmune disease and bacterial infection. *Arthritis Rheum*. 2010;62:687.
 55. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;45:346-54.
 56. Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope J, The Canadian Scleroderma Research Group. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40:850-8.
 57. Ou S-M, Fan W-C, Cho K-T, Yeh C-M, Su VY-F, Hung M-H, et al. Systemic sclerosis and the risk of tuberculosis. *J Rheumatol*. 2014;41:1662-9.
 58. Lu M-C, Lai C-L, Tsai C-C, Koo M, Lai N-S. Increased risk of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in patients with rheumatic diseases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:1500-6.
 59. Ahmad QM, Shah IH, Nauman Q, Sameem F, Sultan J. Increased incidence of tuberculosis in patients of systemic sclerosis on dexamethasone pulse therapy: a short communication from Kashmir. *Indian J Dermatol*. 2008;53:24-5.
 60. Valence M, Decaux O, Revest M, Jégo P, Tattevin P. Association of tuberculosis and deep venous thromboembolism in patients with autoimmune diseases. *Eur J Intern Med*. 2015;26:e23-4.
 61. Escobedo L, López M, Amezcua C, Zea F, Velázquez K, Inarra A, et al. Central nervous system tuberculosis in patients with systemic rheumatic disease that were receiving immunosuppressive therapy. *Neurology*. 2016;86:16 Supplement. P1.317.
 62. Mizutani RF, Lombardi EMS, De Paula Santos U, Terra-Filho M. Silica exposure, silicosis, autoimmune diseases, tuberculosis and nontuberculous pulmonary mycobacterial disease. *Eur Respir J*. 2016;48:PA1171.
 63. Shimizu A, Oka H, Matsuda T, Ozaki S. (1→3)-Beta-D glucan is a diagnostic and negative prognostic marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:678-80.
 64. 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.
 65. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, Christopher-Stine L. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:671-3.
 66. Tsai H-C, Tsai M-J, Lin F-C, Chang S-C. Opportunistic pulmonary infection in patients with connective tissue disease: a single-center experience. *Chest*. 2011;140:756A.
 67. Winthrop KL, Baddley JW. *Pneumocystis* and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:631-3.
 68. Nandi S, Santra A, Ghoshal L, Kundu S. Interstitial lung disease in systemic scleroderma, complicated with bilateral pulmonary aspergilloma: an unusual association. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9:OC11-3.
 69. Marie I, Lahaxe L, Levesque H, Heliot P. Pulmonary actinomycosis in a patient with diffuse systemic sclerosis treated with infliximab. *QJM*. 2008;101:419-21.
 70. Pittman N, Rawn SM, Wang M, Masetto A, Beattie KA, Larché M. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:1802-11.
 71. Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:461-72.
 72. Rodríguez-Varón A, Muñoz OM, Pulido-Arenas J, Amado SB, Tobón-Trujillo M. Antibiotic-associated diarrhea: clinical characteristics and the presence of *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:129-33.
 73. Gualtero SM, Abril LA, Camelo N, Sanchez SD, Davila FA, Arias G, et al. [Characteristics of *Clostridium difficile* infection in a high complexity hospital and report of the circulation of the NAP1/027 hypervirulent strain in Colombia]. *Biomedica*. 2017;37:466-72.
 74. Alcalá Hernández L, Reigadas Ramírez E, Bouza Santiago E. *Clostridium difficile* infection. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:456-63.
 75. Hendel L, Svejgaard E, Walsøe I, Kieffer M, Stenderup A. Esophageal candidosis in progressive systemic sclerosis: occurrence, significance, and treatment with fluconazole. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23:1182-6.
 76. Geirsson AJ, Akesson A, Gustafson T, Elnor A, Wollheim FA. Cineradiography identifies esophageal candidiasis in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7:43-6.
 77. Yong WC, Upala S, Sanguaneko A. *Helicobacter pylori* infection in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:168-74.
 78. Radic M, Bonacin D, Vergles J, Radic J, Kovacic V, Siegert E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces disease severity and activity in systemic sclerosis patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:64-5.
 79. Balaji C, Bhuvanesh M, Saranya C, Ramesh R, Saravanan M, Rajeswari S. *Helicobacter Pylori* infection in systemic sclerosis and its association with upper gastrointestinal dysfunction. *Indian J Rheumatol*. 2017;12:204-8.
 80. Laserna A, Barahona-Correa JE, Alba L-H. Treatment of the *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal of the literature. *Univ Med*. 2018;59:45-58.
 81. Endo H, Kitsunoki Y, Yamamoto T, Kaburagi M, Muraoka S, Abe H, et al. Long-term home parenteral nutrition therapy in eleven patients with severe scleroderma bowel disease. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:183.
 82. Harrison E, Herrick AL, Dibb M, McLaughlin JT, Lal S. Long-term outcome of patients with systemic sclerosis requiring home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2015;34:991-6.
 83. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biologic

- therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2107-16.
84. Ito S, Honma T, Ueno M, Kikuchi M, Sato T, Nakano M, et al. An autopsy case of progressive systemic sclerosis with disseminated *Candida albicans* embolism. *Japanese J Rheumatol.* 1994;5:363-9.
 85. Sripavatakul K, Foocharoen C. Spontaneous pneumothorax from cryptococcal pneumonia in systemic sclerosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:309.
 86. Ishikawa E, Yoneda K, Nakai K, Moriuie Y, Yokoi I, Munehiro A, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with CREST syndrome. *Eur J Dermatol.* 2012;22:421-2.
 87. Bamford CR. Toxoplasmosis mimicking a brain abscess in an adult with treated scleroderma. *Neurology.* 1975;25:343-5.
 88. Gerster J-C, Duvoisin B, Dudler J, Berner IC. Tenosynovitis of the hands caused by *Mycobacterium kansasii* in a patient with scleroderma. *J Rheumatol.* 2004;31:2523-5.
 89. Cantwell AR Jr, Wilson JW. Scleroderma with ulceration secondary to atypical mycobacteria. *Arch Dermatol.* 1966;94:663-4.
 90. Napier V, Sarojini PA, Ramani JB. Atypical mycobacterial infection in a case of systemic sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1993;59:33-4.
 91. Auzary C, Mouthon L, Soilleux M, Cohen P, Boiron P, Guillevin L. Localized subcutaneous *Nocardia farcinica* abscess in a woman with overlap syndrome between systemic scleroderma and polymyositis. *Ann Med Interne (Paris).* 1999;150:582-4.
 92. Mehta S, Cowan B, Flynn A. Pulmonary nocardia farcinica infection in a patient with scleroderma-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:A1834.
 93. Amathieu R, Tual L, Rouaghe S, Stirnemann J, Fain O, Dhonneur G. [Splenic rupture associated with CMV infection: case report and review]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(7-8):674-6.
 94. Contreras MA, Salas C, Andreu JL, Mulero J. Cytomegalovirus esophagitis as a treatable complication of systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2001;7:384-7.
 95. Ozaki T, Yamashita H, Kaneko S, Yorifuji H, Takahashi H, Ueda Y, et al. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract in patients with rheumatic diseases: a case series and literature review. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1683-90.
 96. Ciervo D, Antonielli E, Baroncelli S, Mancini A, Degl'Innocenti G, Crociani A, et al. A rare case of cytomegalovirus pancreatitis in a woman with new onset systemic sclerosis. *Ital J Med.* 2015;9:23.
 97. Broccolo F, Drago F, Cassina G, Fava A, Fusetti L, Matteoli B, et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 in patients with autoimmune connective tissue diseases. *J Med Virol.* 2013;85:1925-34.
 98. Michailidou D, Lettera JV, Forde I, Cohen PJ, Wolff AJ, Kaufman DA. Acute Necrotizing Herpetic Pleuritis in a Patient with Systemic Sclerosis and Immunosuppression: Report of a Novel Pulmonary Herpes Infection. *Am J Med.* 2016;129:e25-7.
 99. Ghinoi A, Mascia MT, Giuggioli D, Magistro R, Barbolini G, Magro CM, et al. Coexistence of non-specific and usual interstitial pneumonia in a patient with severe cystic scleroderma lung involvement and parvovirus B19 infection. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:431-3.
 100. Yamaguchi M, Chiba A, Yanagawa T, Mato T, Hirai K, Inoue T, et al. Guillain-Barré syndrome following herpes zoster in a patient with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2001;11:251-4.
 101. Zingarelli S, Airò P, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M. Prophylaxis and therapy of HBV infection in 20 patients treated with disease modifying antirheumatic drugs or with biological agents for rheumatic diseases. *Reumatismo.* 2008;60:22-7.
 102. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Hepatitis B Reactivation in Rheumatic Diseases: Screening and Prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:133-49.
 103. Martin M, Mougín C, Prétet J-L, Gil H, Meaux-Ruault N, Puzenat E, et al. Screening of human papillomavirus infection in women with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32 6 Suppl 86. S-145-8.
 104. Vacchi C, Colaci M, Cassone G, Esposito C, Lumetti F, Giuggioli D, et al. Persistence of human papillomavirus in the cervix of women with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1267.
 105. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:257-72.
 106. Bertrand D, Dehay J, Ott J, Sberro R, Brunelle C, Kamar N, et al. Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study. *Transpl Int.* 2017;30:256-65.
 107. Gadre SK, Minai OA, Wang X-F, Zhang Q, Budev M, Tonelli AR. Lung or heart-lung transplant in pulmonary arterial hypertension: what is the impact of systemic sclerosis? *Exp Clin Transplant.* 2017;15:676-84.
 108. Lenaerts JC, Lenaerts JL, Westhovens R, Droogne W, Ciarka A, Van Cleemput J, et al. Cardiac transplantation in systemic sclerosis: single-centre experience of three cases. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:1120-2.
 109. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: recent advances and lessons. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:562-9.
 110. Green M, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Huprikar S, Kotton CN, Kumar D. Foreword: 4th edition of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines. *Clin Transplant.* 2019;33:e13642.
 111. Flórez-Suárez JB, Quintana-López G. Inmunosupresores. En: Molina JF, Molina J, Gómez PJA, González LA, editores. *Fundamentos de Medicina. Reumatología.* 8 th ed. ECOE Logística: Colombia; 2018. p. 221-34.
 112. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Bocchino M, Sanduzzi Zamparelli A, Cappabianca S, et al. Low-dose pulse cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD): efficacy of maintenance immunosuppression in responders and non-responders. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:437-44.
 113. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;1:CD010908.
 114. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66.
 115. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3962-70.
 116. Zhang G, Xu T, Zhang H, Ye S, Wang Q, Zhang L, et al. [Randomized control multi-center clinical study of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease related interstitial lung disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015;95:3641-5.
 117. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral

- cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel Group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:708-19.
118. Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, Sodagari F, Toofaninjeh N. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2012;32:2431-44.
 119. Masserini AB, Colombelli PL, Panza S, Dognini G, Cagnoni F, Mastaglio C, et al. Bk virus associated haemorrhagic cystitis in a scleroderma patient after cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:S140-1.
 120. Nakamura H, Odani T, Yasuda S, Noguchi A, Fujieda Y, Kato M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Japanese patients with systemic sclerosis: long-term follow-up on a phase II trial and treatment-related fatal cardiomyopathy. *Mod Rheumatol.* 2018;28:879-84.
 121. Woytala PJ, Morgiel E, Łuczak A, Czesak-Woytala K, Wiland P. The safety of intravenous cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25:479-84.
 122. Alarcón GS. Relative risk and attributable risk needed to interpret «factors predictive of infection in cyclophosphamide-treated lupus patients»: comment on the article by Pryor et al. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1186.
 123. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1475-82.
 124. Santamaria-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, Figueroa CL. Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:1116-22.
 125. Molloy ES, Calabrese CM, Calabrese LH. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era: prevention and management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:95-109.
 126. Chakravarty EF. Incidence and prevention of herpes zoster reactivation in patients with autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:111-21.
 127. Droz N, Gilardin L, Cacoub P, Berenbaum F, Wendling D, Godeau B, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1504-14.
 128. Ueda T, Sakagami T, Kikuchi T, Takada T. Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in systemic sclerosis. *Respir Investig.* 2018;56:14-20.
 129. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One.* 2015;10:e0124205.
 130. Boulos D, Ngian G-S, Rajadurai A, Elford K, Stevens W, Proudman S, et al. Long-term efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil therapy in diffuse scleroderma skin disease. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:481-8.
 131. Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, Bernstein EJ, Szymonifka J, Magro C, et al. Belimumab for the treatment of early diffuse systemic sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:308-16.
 132. Naidu G, Sharma S, Dhir V, Dhooria S, Sinha A, Mb A, et al. A randomised controlled trial to compare the efficacy of oral mycophenolate mofetil with placebo in patients with systemic sclerosis related early interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:751-2.
 133. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:33.
 134. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;6:CD002922.
 135. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;134:929-36.
 136. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med.* 1989;111:641-9.
 137. Glazier KD, Palance AL, Griffel LH, Das KM. The ten-year single-center experience with 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:21-6.
 138. McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8:223-40.
 139. Restrepo LF, Giraldo R, Londoño J, Pinzón C, Cortes A, Ballesteros G, et al. Farmacogenética del metotrexato en artritis reumatoide Revisión sistemática. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23:102-14.
 140. Su T-K, Khanna D, Furst DE, Danovitch G, Burger C, Maranian P, et al. Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: results from a randomized, single-blind pilot study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3821-30.
 141. Krishna Sumanth M, Sharma VK, Khaitan BK, Kapoor A, Tejasvi T. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol.* 2007;46:218-23.
 142. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1351-8.
 143. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996;35:364-72.
 144. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2007;46:1157-60.
 145. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:867-71.
 146. Fareau GG, Vassilopoulou-Sellin R. Hypercortisolemia and infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:639-57.
 147. Iudici M. What should clinicians know about the use of glucocorticoids in systemic sclerosis? *Mod Rheumatol.* 2017;27:919-23.
 148. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:157-76.
 149. Migita K, Sasaki Y, Ishizuka N, Arai T, Kiyokawa T, Suematsu E, et al. Glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with newly diagnosed autoimmune disease. *Medicine (Baltimore).* 2013;92:285-93.
 150. Migita K, Arai T, Ishizuka N, Jiuchi Y, Sasaki Y, Izumi Y, et al. Rates of serious intracellular infections in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy. *PLoS One.* 2013;8:e78699.
 151. Barahona-Correa JE, Franco-Cortés MA, Ángel-Uribe J, Rodríguez-Camacho LS. Comparison of plasma cytokine levels before and after treatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus-associated polyautoimmunity. *Univ Med.* 2018;59:1-16.

152. Fraticelli P, Fischetti C, Salaffi F, Carotti M, Mattioli M, Pomponio G, et al. Combination therapy with rituximab and mycophenolate mofetil in systemic sclerosis. A single-centre case series study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 113:S142-5.
153. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Hachulla E, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018;17:582-7.
154. Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, Badot V, Blockmans D, Brusselle G, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Acta Clin Belg*. 2018;73:119-25.
155. Elhai M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre-Sancho JJ, Truchetet M-E, et al. Rituximab in systemic sclerosis: safety and efficacy data from the eustar network. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:122.
156. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol*. 2017;36:352-9.
157. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19 CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S71-82.
158. Tudesq J-J, Cartron G, Rivière S, Morquin D, Iordache L, Mahr A, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmun Rev*. 2018;17:115-24.
159. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e2-16.
160. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:221-44.
161. Jauregui EA. Agentes biológicos no anti-TNF y pequeñas moléculas. En: Molina JF, Molina J, Gómez PJA, González LA, editores. *Fundamentos de Medicina. Reumatología*. 8 th ed. ECOE Logistics: Colombia; 2018. p. 253-70.
162. Distler O, Distler JHW. Tocilizumab for systemic sclerosis: implications for future trials. *Lancet*. 2016;387(10038):2580-1.
163. Manabe S, Yanagi H, Ozawa H, Takagi A. Necrotising soft tissue infection without systemic toxicity in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2017;2017, bcr2017222826.
164. Nguyen MTT, Pødenphant J, Ravn P. Three cases of severely disseminated *Staphylococcus aureus* infection in patients treated with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2013;2013, bcr2012007413.
165. Kobayashi D, Ito S, Hirata A, Abe A, Murasawa A, Narita I, et al. Mycobacterium abscessus pulmonary infection under treatment with tocilizumab. *Intern Med*. 2015;54:1309-13.
166. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41:15-23.
167. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:541-9.
168. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S21-40.
169. Chakravarty EF, Martyanov V, Fiorentino D, Wood TA, Haddon DJ, Jarrell JA, et al. Gene expression changes reflect clinical response in a placebo-controlled randomized trial of abatacept in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:159.
170. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1217-20.
171. Tank ND, Karelia BN, Vegada BN. Biological response modifiers in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of safety. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8:92-105.
172. Montastruc F, Renoux C, Hudson M, Dell'Aniello S, Simon TA, Suissa S. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection: A population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:1053-8.
173. Grøn KL, Arkema EV, Glinthorg B, Mehnert F, Østergaard M, Dreyer L, et al. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:320-7.
174. Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous abatacept in patients with rheumatoid arthritis: 5-year results from a phase IIIb trial. *J Rheumatol*. 2018;45:1085-92.
175. Distler JHW, Jordan S, Airo P, Alegre-Sancho JJ, Allamore Y, Balbir Gurman A, et al. Is there a role for TNF α antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 2 Suppl 65:S40-5.
176. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Puppo F. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis. *Immunotherapy*. 2014;6:283-9.
177. Omair MA, Phumethum V, Johnson SR. Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 2 Suppl 71:S55-9.
178. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, Wilson H, Khan K, Shiwen X, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1433-9.
179. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol*. 2007;34:1636-7.
180. Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of anti-TNF therapies in immune-mediated inflammatory diseases: focus on infections and malignancy. *Drug Dev Res*. 2015;76:419-27.
181. Walker UA, Saketkoo LA, Distler O. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *RMD open*. 2018;4:e000533.
182. Del Papa NF, Onida F, Zaccara E, Saporiti G, Maglione W, Tagliaferri E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:53-8.

183. Szodoray P, Varoczky L, Papp G, Barath S, Nakken B, Szegegi G, et al. Immunological reconstitution after autologous stem cell transplantation in patients with refractory systemic autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:110-5.
184. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med.* 2018;378:35-47.
185. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2490-8.
186. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiane M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378:498-506.
187. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29.
188. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357:2601-14.
189. Gavalda J, Román A, Pahissa A. Risks and Epidemiology of Infections after Lung or Heart-Lung Transplantation. En: Bowden RA, Ljungman P, Snyderman DR, editores. *Transplant infections.* Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 114-37.
190. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-34.
191. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:170-2.
192. Kitterman N, Poms A, Miller DP, Lombardi S, Farber HW, Barst RJ. Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanoids: insights from the REVEAL REGISTRY®. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:825-34.
193. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Ruiz-Cano MJ, Barrios E, Vicente-Hernández M, Aguado JM, et al. High incidence of bloodstream infection due to gram-negative bacilli in patients with pulmonary hypertension receiving intravenous treprostinil. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:443-7.
194. Ogińska M, Lanotte P, Le Brun C, Valentin AS, Garot D, Tellier A-C, et al. Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2015;37:36-41.
195. Carvajal C, Pacheco C, Jaimes F. [Clinical and demographic profile and risk factors for *Clostridium difficile* infection]. *Biomedica.* 2017;37:53-61.
196. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183:310-9.
197. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1165-77.
198. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0128004.
199. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut.* 2014;63:552-8.
200. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380:2518-28.
201. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718-27.
202. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071-82.
203. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45:1382-92.
204. Kato M, Sasaki S, Nakamura T, Kurokawa K, Yamada T, Ochi Y, et al. Gastrointestinal adverse effects of nintedanib and the associated risk factors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2019;9:12062.
205. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ open Respir Res.* 2019;6:e000397.
206. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2083-92.
207. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2673-81.
208. Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1009-15.
209. Wei A, Gu Z, Li J, Liu X, Wu X, Han Y, et al. Clinical adverse effects of endothelin receptor antagonists: insights from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003896.
210. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841-7.
211. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski J-L. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1696-9.
212. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015;45:1303-13.
213. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-40.
214. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S83-94.
215. Pérez-Díaz CE, Uribe-Pardo E, Calixto O-J, Faccini-Martínez AA, Rodríguez-Morales AJ. Infections with biological

- therapy: strategies for risk minimization in tropical and developing countries. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10:1278-85.
216. Forero E, Chalem M, Vásquez G, Jauregui E, Medina LF, Pinto Peñaranda LF, et al. Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23:50-67.
 217. Aguilar-Company J, Fernández-Ruiz M, García-Campelo R, Garrido-Castro AC, Ruiz-Camps I. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S41-52.
 218. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribí C, Aguado JM, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S95-107.
 219. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S53-70.
 220. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, Akan H, Carratalà J, Aguado JM, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S2-9.
 221. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:414-22.
 222. Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:158-60.
 223. Gómez Muñoz JM, Gómez Rincón JC, Munive AA, Cano Gutierrez CA, Coral Alvarado PX, Coronell Rodríguez W, et al. Guías para la inmunización del adolescente y adulto en Colombia. Documento de actualización, 2016. *Infectio.* 2016;20:192-210.
 224. Forero E, Chalem M, Vásquez G, Jauregui E, Medina LF, Pinto Peñaranda LF, et al. Risk management for prescribing biological therapies. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23:50-67.
 225. Roux A, Gonzalez F, Roux M, Mehrad M, Menotti J, Zahar J-R, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect.* 2014;44:185-98.
 226. Schmajuk G, Jafri K, Evans M, Shiboski S, Gianfrancesco M, Izadi Z, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) prophylaxis patterns among patients with rheumatic diseases receiving high-risk immunosuppressant drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:1087-92.
 227. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-94.
 228. Yates M, Watts R, Bajema I, Cid M, Crestani B, Hauser T, et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. *RMD open.* 2017;3:e000449.
 229. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB, et al. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for *pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:644-9.
 230. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1440-7.
 231. Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, Furst DE, Elashoff RM, Tashkin DP, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1909-17.
 232. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:7.
 233. National Institute of Health. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. 2018. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>.
 234. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2014;53:2306-9.
 235. Baulier G, Issa N, Gabriel F, Accoceberry I, Camou F, Duffau P. Guidelines for prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* cannot rely solely on CD4-cell count in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:490-3.
 236. Garnier C, Ribes D, Chauveau D, Huart A, Pugnet G, Adoue D, et al. Zoster after cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus or vasculitis: incidence, risk factors, and effect of antiviral prophylaxis. *J Rheumatol.* 2018;45:1541-8.
 237. Winthrop KL, Chiller T. Preventing and treating biologic-associated opportunistic infections. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:405-10.
 238. Winthrop KL, Iseman M. Bedfellows: mycobacteria and rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:524-31.
 239. World Health Organization. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>.
 240. Setti M, Fenoglio D, Ansaldi F, Filaci G, Bacilieri S, Sticchi L, et al. Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine.* 2009;27(25-26):3367-72.
 241. Gelinck LBS, van der Bijl AE, Beyer WEP, Visser LG, Huizinga TWJ, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:713-6.
 242. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:442-7.
 243. Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1047.
 244. Sampaio-Barros PD, Andrade DCO, Seguro LCP, Pasoto SG, Viana VST, Ribeiro ACM, et al. Pandemic non-adjuvanted

- influenza A H1N1 vaccine in a cohort of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:1721-5.
245. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9.
246. Hesselstrand R, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Skattum L, Kapetanovic MC. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2018;57:625-30.
247. Mercado U, Acosta H, Diaz-Molina R. Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36:1549-50.
248. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103-8.