

Infecciones en el paciente inmunodeficiente. ¿Qué papel tienen los fármacos?

Antonio Ramos

Unidad de Enfermedades Infecciosas-Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Las infecciones en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC) conllevan una morbilidad y una mortalidad considerables. Algunos pacientes con ETC sufren cierto grado de disregulación inmunitaria inherente a su enfermedad reumática. Otros factores como la edad avanzada o el curso de otras enfermedades crónicas –como la diabetes mellitus– también pueden favorecer el desarrollo de infecciones. Los glucocorticoides inducen una disminución en la síntesis de la mayoría de las citocinas conocidas, una alteración de la migración de los leucocitos desde el torrente sanguíneo que afecta a la presentación de antígenos y deteriora la respuesta citotóxica. Los inmunosupresores afectan fundamentalmente a la inmunidad celular y su efecto está relacionado con la duración y la dosis empleada. Se ha observado una relación clara entre el empleo de fármacos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y la reactivación de la tuberculosis. Sus manifestaciones clínicas e histológicas con frecuencia son atípicas. En casos de sospecha de tuberculosis activa, los anti-TNF deben suspenderse hasta descartar la infección. El tratamiento profiláctico contra *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol ha sido recomendado en pacientes que reciben glucocorticoides junto con inmunosupresores, especialmente si el agente usado es ciclofosfamida o si se produce linfocitopenia.

Palabras clave: Infliximab. Infecciones oportunistas. Tuberculosis. Pacientes inmunodeficientes.

Infections in the Immunocompromised Host. What Is the Role of the Medications?

Infections in patients with connective tissue diseases (CTD) are associated to considerable morbidity and mortality. Some patients with CTD suffer a certain degree of immune deregulation inherent to their

rheumatic disease. Other factors such as advanced age, and the coexistence of other chronic diseases such as diabetes mellitus can also lead to the development of infection. Glucocorticosteroids induce a reduction in the synthesis of most of the known cytokines, an alteration in the migration of leukocytes from the blood with an alteration in antigen presentation and an abnormal cytotoxic response. Immunosuppressants fundamentally affect cellular immunity and its effect is related to the duration of treatment and dose. There is a clear relationship between the use of anti-TNF drugs and the reactivation of tuberculosis. Its clinical and histological manifestations are frequently atypical. In those cases in which active tuberculosis is suspected, anti-TNF must be suspended until infection is ruled out. Prophylactic treatment when faced with *Pneumocystis jirovecii* with cotrimoxazole has been recommended in patients that receive steroids and immunosuppressants, especially if the agent employed is cyclophosphamide or if lymphopenia develops.

Key words: Infliximab. Opportunistic infections. Tuberculosis. Immunocompromised hosts.

Introducción

Las infecciones en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC) conllevan una morbilidad y una mortalidad considerables¹. La mayoría de las infecciones graves que afectan a estos enfermos son neumonías, bacteriemias e infecciones oportunistas (como las micosis invasivas) que totalizan una mortalidad en torno al 25%¹. Algunos pacientes con ETC sufren cierto grado de disregulación inmunitaria inherente a su enfermedad reumática¹. Así, los enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES) pueden presentar linfocitopenia, migración leucocitaria deficiente, fagocitosis alterada y déficit en la actividad del complemento y en la síntesis de inmunoglobulinas^{1,2}. Por el contrario, la respuesta inmunitaria está bien conservada en pacientes con artritis reumatoide, en quienes sólo se ha demostrado una menor actividad de las células T contra el virus de Epstein-Barr³.

Correspondencia: Dr. A. Ramos.
Unidad de Enfermedades Infecciosas-Medicina Interna.
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: antrammar@yahoo.es

TABLA 1. Microorganismos dependientes de la inmunidad celular

Bacterias
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Nocardia</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.
Hongos
<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<i>Candida</i> spp.
<i>Aspergillus</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>
Virus
<i>Citomegalovirus</i>
<i>Epstein-Barr</i>
<i>Herpes simplex</i>
<i>Varicela zoster</i>
Protozoos
<i>Cryptosporidium parvum</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Plasmodia</i> spp.
<i>Leishmania</i>
Helminfos
<i>Strongyloides stercoralis</i>

Otros factores como la edad avanzada, tener otras enfermedades crónicas (como insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, cardiopatías o neumopatías) y el grado de discapacidad también pueden favorecer el desarrollo de infecciones^{1,4,5}. Padecer algunas enfermedades infecciosas (como tuberculosis, sarampión, leishmaniasis o las infecciones del grupo herpes) puede deteriorar aún más la capacidad defensiva del paciente y favorecen el desarrollo de nuevos procesos infecciosos⁶.

Los fármacos empleados en estos pacientes, inmunosupresores (IS) y glucocorticoides (GC), también constituyen un factor muy relevante en la predisposición a las infecciones e incrementan el riesgo tanto de infecciones piógenas convencionales como de infecciones debidas al deterioro de la inmunidad celular, como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)¹.

Fármacos e infección

Glucocorticoides

Los GC inducen una disminución en la síntesis de la mayoría de las citocinas conocidas⁷. Esto condiciona una alteración de la migración de los leucocitos desde el torrente sanguíneo a los tejidos inflamados⁸, así como alteraciones en la presentación de antígenos, la activación de las células T y la respuesta citotóxica⁹. La producción de anticuerpos está afectada cuando se usan dosis equivalentes de prednisona > 40 mg/día¹⁰. A diferencia de lo observado para varios fármacos inmunosupresores (IS), el empleo de esteroides está claramente asociado con un riesgo de infecciones elevado¹¹. Tanto el empleo de bolos de GC como la dosis total acumulada parecen estar relacionados con el riesgo de infección^{1,12-14}. Respecto al efecto de la magnitud de la dosis diaria de GC, algunos trabajos la han relacionado con el riesgo de infección y en otros no se ha evidenciado tal efecto^{1,12-17}. Se estima que una dosis de prednisona < 15 mg/día con o sin la adición de un IS no incrementa el riesgo de tuberculosis¹⁸⁻²⁰. Los pacientes con ETC que reciben GC constituyen un grupo de individuos con una incidencia más elevada de NPJ que la población general².

Generalidades del tratamiento inmunosupresor

Los IS se han convertido en el tratamiento básico en los pacientes con ETC²¹. Muchos de los fármacos tienen un estrecho margen terapéutico. Esto condiciona el empleo de más de un fármaco y podría potenciar o interferir en su respuesta inmunomoduladora. Se ha observado que el uso concomitante de fármacos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) o GC junto con IS incrementa considerablemente el riesgo de infección oportunista²¹⁻²³. Los IS afectan fundamentalmente a la inmunidad celular y su efecto está relacionado con la duración y la dosis empleada¹⁶ (tabla 1). Asimismo se debe destacar que el efecto inmunodepresor puede prolongarse varios meses después de suspender la medicación, lo que debe ser tenido en cuenta en la práctica clínica²⁴.

Metotrexato

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la dihidrofolato reductasa, impidiendo la síntesis de nucleótidos y aminoácidos, lo que retarda la división celular. Puede producir depresión de la médula ósea y alteraciones de la inmunidad humoral y celular²⁵. La mayoría de las infecciones oportunistas observadas aparecieron en pacientes que estaban recibiendo tratamiento esteroideo, por lo que el riesgo atribuible a este fár-

maco no se ha establecido con firmeza en pacientes reumáticos²⁶.

Micofenolato mofetilo

Es un agente inmunosupresor que inhibe la síntesis de purinas al impedir la transformación de inopina monofosfato en guanina monofosfato. Con ello se dificulta la proliferación de células B y T y la producción de anticuerpos²⁷. Su administración favorece las infecciones, pero en un menor grado que los agentes alquilantes^{28,29}. La infección por el virus *Varicella-zoster* es la más frecuente^{28,30}. Sin embargo, parece poseer un efecto protector contra la NPJ³¹. En pacientes tratados con este fármaco y sometidos a trasplante de órganos sólidos, se ha comprobado una incidencia aumentada de infecciones por citomegalovirus (CMV)³².

Azatioprina

Produce un efecto inmunodepresor importante al interferir con la proliferación y la adhesión linfocitarias, el reconocimiento de antígenos, la citotoxicidad mediada por células y el recuento normal de neutrófilos³³. Su efecto en la incidencia de infecciones es significativo pero no tan acusado como el de la ciclofosfamida³⁴. La administración conjunta con esteroides incrementa el riesgo de infecciones como la diseminada por el virus *Varicella-zoster*, las bacteriemias y la neumonía intersticial³⁵.

Calcineurínicos

La ciclosporina y el tacrolimus se unen a unas proteínas llamadas ciclofilinas e interrumpen el mensaje de activación de la transcripción de determinados genes, enviado tras la unión del receptor del linfocito con la célula presentadora de antígenos. Ello impide la síntesis de interleucina (IL) 2 y otras citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, TNF, interferón, etc.) que son esenciales en la activación de la respuesta inmunitaria específica³⁶. No producen leucocitopenia, pero predisponen a la aparición de neumonías bacterianas y virales (CMV) e infecciones fúngicas invasoras³⁷.

Ciclofosfamida

Los agentes alquilantes se unen a macromoléculas como el ADN, el ARN y determinadas proteínas, y afectan a su funcionamiento³⁸. El grado de deterioro inmunitario depende de la duración del tratamiento y la dosis empleada²². Inducen una reducción de los linfocitos circulantes y de la proporción linfocitos T/linfocitos B³⁹.

Este fármaco también inhibe la respuesta proliferativa de las células T³⁹. Su principal efecto adverso relacionado con las infecciones es la aparición de neutropenia³⁹. Suelen favorecer la aparición de infecciones bacterianas, infecciones oportunistas (nocardiasis, NPJ e infecciones fúngicas) y la reactivación de infecciones latentes producidas por el virus *Varicella-zoster*, *M. tuberculosis* o el virus del papiloma humano⁴⁰. El uso de ciclofosfamida junto con pulsos de GC tiene relación con un mayor riesgo de infecciones que el empleo de GC solos⁴¹. El riesgo de infecciones en pacientes que reciben ciclofosfamida oral es similar al de quienes lo reciben en bolo⁴².

Terapia biológica

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

El TNF α tiene un papel muy relevante en la defensa contra bacterias y virus mediante el reclutamiento tisular de neutrófilos y macrófagos⁴³. También induce la liberación de citocinas que favorecen la adhesión de células T, la presentación de antígenos y la proliferación linfocitaria⁴³. Asimismo, incrementa la fagocitosis, la destrucción de micobacterias y la activación de los macrófagos para la formación de granulomas⁴⁴.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se fija duraderamente a todos los tipos de moléculas del TNF solubles y fijadas a la membrana celular⁴⁵. El etanercept es otro agente anti-TNF que está constituido por una proteína de fusión que se une al TNF libre en el plasma usando la porción extracelular o soluble del receptor 2 del TNF unido a una molécula Fc⁴⁶. Este diferente mecanismo en la unión al TNF puede justificar la menor incidencia de infecciones observadas en relación con infliximab⁴⁷. El adalimumab, un fármaco similar al infliximab, se ha asociado a tuberculosis en una menor proporción que infliximab y su riesgo está relacionado con el empleo de dosis elevadas⁴⁸.

Tanto en animales de experimentación como en humanos, se ha observado una relación clara entre el empleo de fármacos anti-TNF y la reactivación de la tuberculosis⁴⁹. Este fenómeno está relacionado con deficiencias en la formación y el mantenimiento de granulomas que impiden la compartimentación de los bacilos viables. La incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF depende en gran medida de la incidencia de tuberculosis en la población de referencia, y suele ser entre 20 y 100 veces superior⁵⁰. Presentan una incidencia elevada de formas extrapulmonares y diseminadas (fig. 1)^{51,52}. Las manifestaciones clínicas e histológicas atípicas que presentan estos pacientes asimismo pueden contribuir a retrasar el diagnóstico.

En España se ha conseguido reducir en un 83% los casos de tuberculosis tras el cumplimiento estricto de un protocolo de cribado y tratamiento en pacientes con tuber-

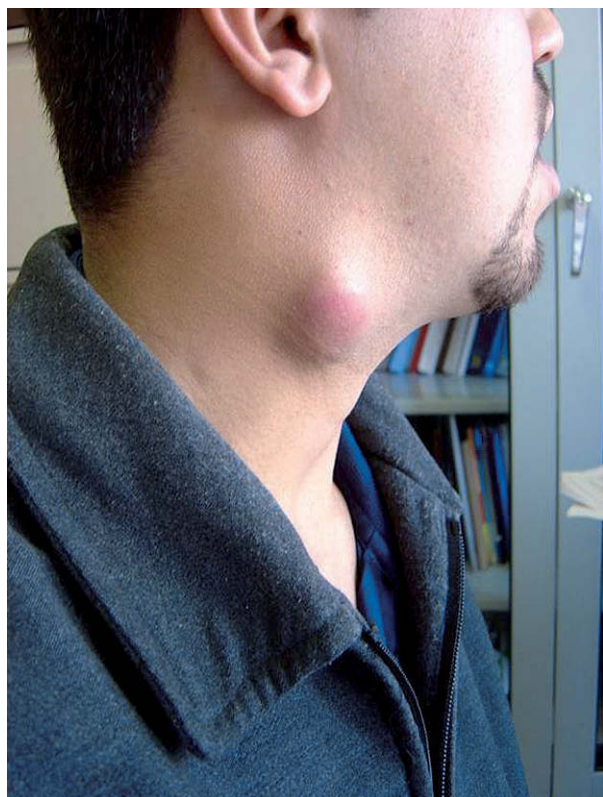


Figura 1. Tuberculosis ganglionar laterocervical.

culosis latente (TL)⁵³. Este indudable éxito ha sido de gran ayuda para proseguir con confianza la aplicación de terapias biológicas a los enfermos reumáticos⁵⁴. Parece una medida prudente demorar el tratamiento anti-TNF hasta 1 mes después de haber comenzado con el tratamiento de la TL⁵⁴. Los pacientes sin signos de TL deben ser cuidadosamente seguidos durante el tratamiento anti-TNF para detectar una eventual primoinfección tuberculosa o la reactivación de una infección antigua que no se haya podido detectar con la prueba de la tuberculina o los hallazgos radiográficos⁵⁵.

En casos de sospecha de tuberculosis activa, los anti-TNF deben suspenderse hasta descartar la infección. Antes de comenzar con agentes anti-TNF, se debe descartar una posible TL. Cuando se haya confirmado que la tiene, el paciente debe comenzar con el tratamiento profiláctico (isoniazida 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día durante 6-9 meses o rifampicina 10 mg/kg/día con un máximo de 600 mg/día durante 4 meses). Para ello hay que realizar una prueba de tuberculina (PPD), y repetirla a los 7 días si fuera negativa. Deben recibir el tratamiento descrito los que presenten una induración ≥ 5 mm. También se debe considerar como pacientes potencialmente afectados de TL a los que tuvieron una enfermedad tuberculosa en el pasado que no fue adecuadamente tratada y los que presentan en la

radiografía de tórax fibrosis en los lóbulos superiores, nódulos calcificados compatibles con granulomas o engrosamiento pleural⁵²⁻⁵⁵. Asimismo, deben comenzar esta terapia los pacientes que han tenido contacto con personas con enfermedad tuberculosa activa, tras descartar que no la tenga ya (mediante estudios radiológicos y microbiológicos) el propio paciente reumático⁵²⁻⁵⁵. Para evitar complicaciones infecciosas graves tras la administración de fármacos anti-TNF, también se debe descartar previamente infecciones activas como tuberculosis o brucelosis. También es conveniente retirar las prótesis articulares que pudieran estar infectadas, tratar las úlceras por presión, descartar (y tratar) la infección crónica por virus de la hepatitis B y hacer un cribado de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres^{56,57}.

Infecciones oportunistas

Existe un grupo de infecciones oportunistas que hay que destacar por sus peculiaridades clínicas.

Infección por citomegalovirus

La combinación de ciclofosfamida en pulsos y GC (sobre todo si se administran a dosis elevadas en pulsos) es un escenario favorable para la reactivación de CMV. La presentación clínica en pacientes con LES y otras conectivopatías suele consistir en colitis, pancreatitis y síndrome hemofagocítico⁵⁸. La infección por CMV se puede detectar mediante la determinación de antigemia (detección de antígenos de CMV en los leucocitos sanguíneos) y la cuantificación de la carga viral del CMV mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) incluso antes de que se presenten manifestaciones clínicas⁵⁹. En pacientes trasplantados se suele tratar estas reactivaciones mediante el denominado tratamiento anticipado⁵⁹.

Listeria monocytogenes

Es una bacteria intracelular grampositiva que causa meningoencefalitis y sepsis en embarazadas, neonatos e inmunodeficientes. La infección se adquiere al ingerir productos frescos contaminados⁴⁷. Se debe sospechar en pacientes con meningitis que han recibido tratamiento con corticoides, inmunosupresores o agentes anti-TNF y añadir ampicilina al tratamiento empírico inicial⁵⁵. Entre las medidas higiénicas recomendadas en pacientes con IS, destacan cocinar bien la carne, lavar bien las verduras y evitar los lácteos sin pasteurizar y los quesos no curados. Para evitar, en lo posible, la criptococosis se debe evitar el contacto con las aves.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Su curso clínico puede ser fulminante (fig. 2). Aunque se han identificado grupos de pacientes con un riesgo elevado, la administración de profilaxis no ha sido adoptada de manera homogénea². El tratamiento profiláctico con cotrimoxazol ha sido recomendado en pacientes que reciben GC e IS, especialmente si el agente usado es ciclofosfamida⁶⁰. Otros autores² recomiendan este tratamiento profiláctico tras comprobar que un paciente tratado con esteroides e inmunosupresores presenta menos de 200 linfocitos/ μ l.

Infestación por *Strongyloides stercoralis*

Las regiones endémicas de este parásito se sitúan en zonas húmedas de África subsahariana, sudeste asiático, Centroamérica y Suramérica. El portador del gusano adulto elimina larvas rhabditiformes que deben madurar en el ambiente exterior para convertirse en larvas infectivas⁶¹. La infestación intestinal permanece activa muchos años después de abandonar la región donde se adquiere la infección. En personas con deterioro de la inmunidad celular, como son los pacientes que reciben corticoides o inmunosupresores, la transformación a larva infectiva tiene lugar en el interior del intestino, y se producen episodios de autoinfestación que implican sepsis y meningitis por enterobacterias que son transportadas en la cubierta externa del parásito al atravesar el intestino o la piel perianal⁶². Debido al incremento de la población inmigrante, es posible que en España asistamos a un aumento en la incidencia de esta infestación.

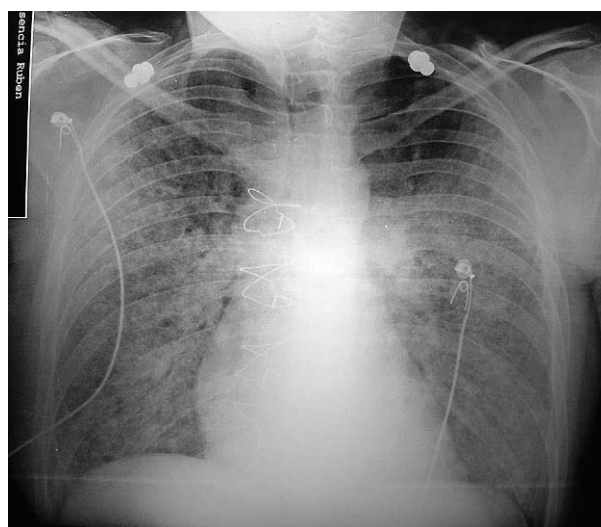


Figura 2. Radiografía de tórax en paciente con afectación intersticial por *Pneumocystis jiroveci* y citomegalovirus.

Bibliografía

- Falagas ME, Manta KG, Betsi BI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007;26:663-70.
- Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis*. 2004;4:42-6.
- Gaston JSH, Rickinson AB, Yao QY, Epstein MA. The abnormal cytotoxic T cell response to Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and occurs in other arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:932-6.
- Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, Gordon RS Jr. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1974;17:1-10.
- Feischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, Weaver AL, Moreland LW, Schiff MH, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol*. 2003;30:691-6.
- Marrack P, Kappler J. Subversion of the immune system by pathogens. *Cell*. 1994;76:323-32.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711-23.
- Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993;119:1198-208.
- Gerrard TL, Cupps TR, Jurgensen CH, Fauci AS. Hydrocortisone-mediated inhibition of monocyte antigen presentation: Dissociation of inhibitory effect and expression of DR antigens. *Cell Immunol*. 1984;85:330-9.
- Fedor ME, Rubinstein A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:113-6.
- Saag KG, Koehneke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96:115-23.
- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries J, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum*. 1982;25:612-7.
- Noel V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Genereau T, Andre M-H, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1141-4.
- Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus*. 2002;11:508-13.
- Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalised patients. *J Rheumatol*. 1991;18:1180-4.
- Hellmann DB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)*. 1987;66:341-8.
- Lee P, Urowitz MB, Bookman AA, Bookman M, Koehler B, Smythe H, et al. Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Q J Med*. 1977;46:1-32.
- Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalisations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol*. 1992;19:1559-65.
- Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:127-32.
- Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:9-13.
- Gescuk BD, Davis JC Jr. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;4:515-21.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2121-31.
- Warris A, Bjørnekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med*. 2001;344:1099-100.
- Nived O, Sturfel G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiologic group. *Q J Med*. 1985;55:271-87.

25. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:219-37.
26. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:955.
27. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:iii2-22.
28. Chan AY, Hooi LS. Outcome of 85 lupus nephritis patients treated with intravenous cyclophosphamide: a single centre 10 year experience. *Med J Malaysia.* 2000;55:14-20.
29. Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* 2002;115:705-9.
30. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:876-82.
31. Oz HS, Hughes WT. Novel anti-Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. *J Infect Dis.* 1997;175:901-4.
32. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant.* 2000;14:136-8.
33. De Mattos AM, Olyaci AJ, Bennett WM. Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:631-67.
34. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:528-34.
35. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Weiden P, Flournoy N, Dahlberg S, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: Prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1988;72:546-54.
36. Andersson J, Nagy S, Groth CG, Andersson U. Effects of FK506 and cyclosporin A on cytokine production studied in vitro at a single-cell level. *Immunology.* 1992;75:136-42.
37. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:580-4.
38. Hall, AG, Tilby, MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev.* 1992;6:163-73.
39. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol.* 1982;128:2453-7.
40. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978;21:37-44.
41. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001;135:248-57.
42. 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.
43. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Biochem.* 1991;202:3-14.
44. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity.* 1995;2:561-72.
45. Schuna AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57:225-34.
46. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344:907-16.
47. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1261-5.
48. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1125-33.
49. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immunol.* 2001;69:1847-55.
50. García-Lechuz JM. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Revisión de conjunto. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:551-9.
51. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:347-51.
52. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
53. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
54. Gilliland WR, Tsokos GC. Prophylactic use of antibiotics and immunisations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:191-2.
55. Strangfeld A, Listing J. Infection and musculoskeletal conditions: Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:1181-95.
56. Medina F. Terapia biológica e infecciones. *Reumatol Clin.* 2006;2:302-12.
57. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363-5.
58. Sakamoto O, Ando M, Yoshimatsu S, Kohrogi H, Suga M, Ando M. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis. *Intern Med.* 2002;41:151-5.
59. Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis.* 2005;192:1154-7.
60. Overgaard UM, Helweg-Larsen J. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in HIV-1-negative patients: a retrospective study 2002-2004. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:589-95.
61. Viney ME, Lok JB. Strongyloides spp. *WormBook.* 2007;23:1-15.
62. Krishnamurthy R, Dincer HE, Whittemore D. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis after anti-TNF-alpha therapy. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:150-2.