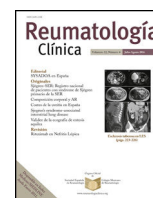




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión

Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunocomprometidos con enfermedades reumáticas

Paloma Vela Casasempere^{a,b,*}, Paloma Ruiz Torregrosa^c y Raquel García Sevilla^c

^a Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. ISABIAL, Alicante, España

^b Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

^c Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de diciembre de 2019

Aceptado el 28 de febrero de 2020

On-line el 25 de mayo de 2020

Palabras clave:

Pneumocystis jirovecii

Inmunosupresión

Enfermedad reumática

Enfermedad autoinmunitaria

Profilaxis

R E S U M E N

Las infecciones, entre ellas las oportunistas, constituyen una causa importante y frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas y autoinmunitarias sistémicas. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, clásicamente considerada propia de pacientes con VIH, trasplantados o tratados con quimioterapia oncológica, aparece cada vez con mayor frecuencia en estos pacientes. Es por ello conveniente que los reumatólogos conozcan su mecanismo de producción, manifestaciones clínicas, tratamiento y profilaxis, aspectos todos ellos abordados en esta revisión.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Pneumocystis jirovecii in immunocompromised patients with rheumatic diseases

A B S T R A C T

Infections, including opportunistic infections, are a major and frequent cause of morbidity and mortality in patients with systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, classically considered to be typical of HIV patients, transplanted patients or patients treated with oncological chemotherapy, is appearing increasingly frequently in these patients. Therefore, rheumatologists should know its mechanism of production, clinical manifestations, treatment and prophylaxis, all of which are addressed in this review.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Pneumocystis jirovecii

Immunosuppression

Rheumatic disease

Autoimmune disease

Prophylaxis

Introducción

Las infecciones constituyen una causa importante y frecuente de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas y autoinmunitarias sistémicas (ERYAS)¹. Entre ellas, las infecciones oportunistas, definidas como aquellas causadas por microorganismos no patógenos, que se transforman en patógenos cuando el sistema inmunitario está alterado², son un problema creciente,

tanto por el uso de agentes inmunosupresores para el tratamiento de las enfermedades, como por la mayor susceptibilidad a la infección que confieren las propias enfermedades y las comorbilidades que asocian^{3,4}.

Pneumocystis jirovecii, previamente conocido como *Pneumocystis carinii*, es un hongo patógeno, oportunista y extracelular perteneciente a la clase hemiascomicetes. Es el género *Pneumocystis* un grupo complejo integrado por numerosas especies, con unas peculiares características que lo diferencian del resto de los hongos⁵. Su membrana citoplasmática está compuesta principalmente de colesterol, a diferencia de los otros hongos cuyas membranas contienen ergosterol. Es por ello que los fármacos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palomavela62@gmail.com (P. Vela Casasempere).

antifúngicos estándar (como los azoles y polienos), resultan ineficaces frente a *P. jirovecii*, al actuar sobre el ergosterol de la membrana del hongo, ya sea de forma directa (anfotericina) o indirectamente, inhibiendo su síntesis (azoles)⁶. Los nuevos antifúngicos (equinocandinas), sin embargo, interfieren en la síntesis del 1,3-β-D glucano, un constituyente específico de la membrana de todos los hongos y que se encuentra en altas cantidades en la forma quística de *P. jirovecii*, por lo que podrían constituir un arma terapéutica de gran interés⁷. Otra peculiaridad del *Pneumocystis*, única en micología, es su especificidad para invadir de forma selectiva a un hospedador concreto, de manera que a cada mamífero le afecta una variante genética diferente. En humanos, solo se encuentra *P. jirovecii*. Por último, este hongo no crece en medios artificiales, por lo que el diagnóstico requerirá su demostración en muestras de esputo obtenidas mediante lavado broncoalveolar, o en tejido obtenido mediante biopsia pulmonar, utilizando microscopía (preferentemente con técnicas de inmunofluorescencia), o a través de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa de alta sensibilidad⁸.

Se desconoce el mecanismo exacto de transmisión, pero la hipótesis más aceptada es el paso de persona a persona a través de la inhalación de partículas en el aire⁸. La exposición a *P. jirovecii* en humanos es muy común, como lo demuestra el hecho de que en los países desarrollados más del 80% de los niños hayan desarrollado anticuerpos frente a *P. jirovecii* antes de los cuatro años de edad⁹.

Aunque se mantuvo la teoría de que la neumonía por *P. jirovecii* (NPJ) se debe a la reactivación de una infección latente en el paciente inmunocomprometido, datos actuales demuestran que se trata de una infección *de novo*. No obstante, se ha demostrado colonización por *P. jirovecii* en determinadas poblaciones susceptibles, aunque la implicación clínica de este hallazgo no está bien determinada⁵.

Una vez adquirido, *P. jirovecii* atraviesa un complicado ciclo vital, con dos formas predominantes, tróficas y quísticas, representando las primeras el 90% del total de organismos de *P. jirovecii* durante la infección. Las formas tróficas se unen mediante interdigitaciones a la membrana celular del neumocito tipo I en el epitelio alveolar, lo que permite una estrecha unión de ambas membranas sin llegar a romper la célula alveolar ni penetrar en su interior. La interacción de *P. jirovecii* con el neumocito y con los macrófagos alveolares inicia una cascada de respuestas celulares, tanto en el propio *P. jirovecii* como en las células pulmonares: se estimula la proliferación del *P. jirovecii*, al tiempo que los macrófagos alveolares inician la fagocitosis de *P. jirovecii* y su destrucción, y las células alveolares liberan citoquinas proinflamatorias y quimioquinas, que promueven el reclutamiento y activación de neutrófilos y linfocitos T. Los linfocitos T CD4+ son los encargados de coordinar la respuesta inflamatoria del hospedador, reclutando y activando células efectoras inmunes adicionales (monocitos y macrófagos) que serán las responsables de eliminar a *P. jirovecii*. En la persona inmunocompetente, se consigue así eliminar la infección con mínima inflamación y daño pulmonar. Pero en el hospedador inmunocomprometido, se origina una respuesta hiperinflamatoria, incapaz de eliminar a *P. jirovecii* pero que ocasiona daño pulmonar comprometiendo el intercambio de gases. Se produce así la NPJ, la principal manifestación de esta infección.

Manifestaciones clínicas

P. jirovecii tiene un especial tropismo por el pulmón, siendo excepcional su diseminación al resto del organismo infectado. La neumonía intersticial es la principal enfermedad causada por *P. jirovecii*. Los síntomas más frecuentes son la aparición de tos seca, disnea, febrícula, taquicardia y taquipnea¹⁰. Destaca en la auscultación pulmonar la presencia de finos crepitantes, y en la radiografía de tórax un infiltrado intersticial tenue bilateral. La tomografía

computarizada de alta resolución (TCAR) tiene mayor sensibilidad para la detección de NPJ que la radiología simple, mostrando de forma característica áreas de opacidad en vidrio deslustrado de distribución peri-hiliar¹¹. Generalmente se detectan niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), descenso de la albúmina sérica y recuentos de CD4+ < 200/mm³. Debido al daño en el epitelio alveolar, se produce alteración en el intercambio de gases sanguíneos, objetivando hipoxemia y/o insuficiencia respiratoria en la gasometría arterial.

En los pacientes inmunocomprometidos sin VIH, la infección suele tener un curso más agudo, se manifiesta con menor sintomatología sistémica, pero más repercusión respiratoria (mayor grado de insuficiencia respiratoria y taquipnea), en el lavado broncoalveolar se detecta una concentración de organismos inferior, pero un recuento de neutrófilos superior⁵ y, en general, el cuadro suele ser de mayor gravedad, con estancias más prolongadas en unidades de cuidados intensivos y tasas más elevadas de mortalidad^{8,12}. La mayor mortalidad se ha asociado a cocientes PaO₂/FiO₂ bajos¹³, a la necesidad de ventilación mecánica¹⁴, presencia de hipoalbuminemia, sexo masculino, edad avanzada, y a la atención sanitaria en centros privados¹⁵.

Magnitud del problema

Se trata de una infección en muchas ocasiones letal⁵. La mortalidad es cercana al 100% en ausencia de tratamiento, y oscila entre 5 y 40% en pacientes tratados¹⁰. En la actualidad, la tasa de mortalidad debida a NPJ en pacientes sin VIH se encuentra entre 39,4 y 59,1%, cifra muy superior al 6-7% registrado en VIH¹⁴.

Las personas con mayor riesgo de NPJ son los pacientes con VIH, especialmente aquellos con recuentos de CD4+ < 200/mm³; los receptores de trasplantes de órganos y de células hematopoyéticas⁵; los niños prematuros que precisan ventilación mecánica; los pacientes con inmunodeficiencias primarias que afectan a la función de los linfocitos T¹⁶ y los pacientes que reciben quimioterapia oncológica o tratados con fármacos inmunosupresores¹⁷. El uso de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH junto a la profilaxis frente a *P. jirovecii* siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica¹⁸ han disminuido drásticamente la incidencia de NPJ en los países desarrollados en pacientes con SIDA, pasando de unas tasas del 70-80% antes de implantarse estas medidas, a menos de un caso por 100 personas-año. Por el contrario, se ha observado un incremento en la incidencia en pacientes inmunocomprometidos sin VIH: las tasas de incidencia estimada varían según la enfermedad, pero llegan a ser de 44,6 casos por 100.000 pacientes/año en receptores de trasplantes, > 45 casos por 100.000 pacientes/año en neoplasias hematológicas, 53,6 casos por 100.000 pacientes/año en miopatías inflamatorias, 71,9 casos por 100.000 pacientes/año en vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) y 93,2 casos por 100.000 pacientes/año en pacientes con panarteritis nodosa (PAN)¹⁹.

Se han publicado recientemente guías para profilaxis de NPJ en pacientes con enfermedades hematológicas y trasplante de órganos¹². No existen sin embargo hasta la fecha, guías de profilaxis de NPJ en pacientes con EryAS en tratamiento inmunosupresor. Diversos autores se han pronunciado expresando la conveniencia de disponer de ellas^{20,21}, lo que ayudaría a unificar los criterios que en el momento actual son muy dispares^{22,23}.

Al igual que ocurre en otras patologías¹², el riesgo de NPJ en los pacientes con EryAS va a venir determinado por la combinación de diferentes factores: 1) la enfermedad; 2) los fármacos utilizados; y 3) las circunstancias particulares de cada individuo. A la hora de decidir la conveniencia de administrar profilaxis frente a *P. jirovecii*, es necesario además considerar la toxicidad potencial del

tratamiento empleado para ello²⁴. Se ha propuesto un «nivel de riesgo de NPJ» superior a 3,5% como punto de corte para considerar que el efecto beneficioso de la profilaxis supera al riesgo²⁵. Finalmente, debe tenerse en cuenta que muchos de estos factores sufrirán modificaciones a lo largo del tiempo, lo que hace necesaria la reevaluación continua del riesgo/beneficio durante el seguimiento de los pacientes²⁶.

Riesgo asociado con la enfermedad

La incidencia de NPJ varía notablemente de unas ERyAS a otras, siendo mayor en vasculitis granulomatosa con poliangeitis (VGP), PAN, lupus eritematoso sistémico (LES), y miopatías inflamatorias, lo que hace necesario un abordaje individualizado.

Vasculitis ANCA-asociadas

Las vasculitis ANCA-asociadas presentan la mayor tasa de incidencia de NPJ dentro de las ERyAS (8,9 casos por cada 1.000 hospitalizaciones/año en VGP, 120/10.000 pacientes/año)^{15,27,28}, siendo la tasa de mortalidad además muy elevada (47-62,5%)^{1,15}. El principal factor asociado al desarrollo de NPJ en pacientes con VGP es la linfopenia: valores de linfocitos por debajo de 800/mm³ previos al tratamiento, o inferiores a 600/mm³ tres meses después de iniciado, se asociaron al desarrollo de NPJ en un estudio retrospectivo²⁹. Debido a la elevada incidencia de NPJ en estos pacientes durante el tratamiento de inducción, la guía europea de manejo de vasculitis ANCA-asociadas recomienda la profilaxis con TMP-SMX en todos los pacientes tratados con ciclofosfamida (CFM), y menciona su utilidad en el mantenimiento de la remisión al reducir el riesgo de recidivas³⁰. Otros autores recomiendan la profilaxis durante la inducción aun con otros fármacos diferentes, como el rituximab, siempre que la dosis de corticoide sea superior a 10 mg, así como con recuentos de linfocitos inferiores a 300/mm³³¹.

Otras vasculitis

La incidencia de NPJ en PAN es de 6,5 casos por 1.000 hospitalizaciones/año¹⁵, con una mortalidad del 47,6%¹⁵.

En arteritis de grandes vasos, la incidencia es sorprendentemente baja³², pese al uso de altas dosis de corticoides y por tiempo prolongado. En ninguna de las recomendaciones europeas de manejo se hace mención a la profilaxis de NPJ³³⁻³⁵.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

No existe un criterio uniforme a la hora de indicar la profilaxis frente a NPJ en los pacientes con LES: la incidencia global de esta infección oportunista es inferior a la encontrada en vasculitis-ANCA y miopatías inflamatorias (5%¹, 1,2 casos por 1.000 hospitalizaciones/año¹⁵, 8 casos por 10.000 pacientes/año²⁸), pero las tasas de mortalidad son elevadas (20-45,7%)^{15,36}, lo que justifica sobradamente su abordaje. Numerosas publicaciones coinciden en los factores que predisponen al desarrollo de NPJ: enfermedad más activa, nefritis³⁶, uso de glucocorticoides (GC) a dosis elevadas, tratamiento con ciclofosfamida²³ y, de forma muy especial, linfopenia^{27,29,36}. Tomando como guía las recomendaciones de profilaxis en pacientes con VIH¹⁸, Lertnawapan et al.³⁶ recomiendan iniciar profilaxis con cifras totales de linfocitos inferiores a 750/mm³, o de CD4+ < 200/mm³.

Existe una especial preocupación en relación con el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en pacientes con LES: se han comunicado altas tasas de reacciones adversas, de 27,3-53%³⁷ (rash cutáneo, exacerbación del LES, hepatotoxicidad, mielosupresión), con mayor frecuencia en pacientes con positividad para

anti-Ro/SS-A³⁸, si bien son en general leves y no suelen requerir la interrupción del fármaco^{23,39}. No obstante, es un factor a tener en cuenta a la hora de recomendar la profilaxis frente a *P. jirovecii*. Sería deseable, por tanto, disponer de guías, recomendaciones o algoritmos²⁶ que facilitaran al clínico la toma de decisiones de forma individualizada: desafortunadamente, las guías europeas de manejo de LES, no incluyen ninguna recomendación relativa a este tema⁴⁰.

Miopatías inflamatorias

Los pacientes con miopatías inflamatorias presentan tasas de NPJ inferiores a las registradas en vasculitis ANCA-asociadas, pero superiores al LES, con cifras que varían según las series entre 2 y 10% de pacientes^{1,41}, y siendo la causa en 27 casos de cada 10.000 hospitalizaciones/año. Como ocurre en las anteriores, la tasa de mortalidad es muy elevada, entre el 33 y el 57,7%¹⁵. La linfopenia es de nuevo el factor predisponente, por lo que algunos autores recomiendan iniciar profilaxis con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 250/mm³⁴¹.

Artritis reumatoide

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) son en general considerados como de bajo riesgo para el desarrollo de NPJ¹⁵. Aunque el uso de fármacos inmunosupresores y biológicos incrementa el riesgo, las cifras se sitúan en un 0,1-0,3%, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 10 y el 28,6%⁴². Existe además el riesgo añadido de la combinación MTX/TMP-SMX. Por ello, aunque no se recomienda la profilaxis sistemática, algunos autores consideran que deben adoptarse ciertas medidas preventivas, como la detección de portadores de *P. jirovecii* para realizar tratamiento erradicador, evitando la posterior profilaxis⁴³.

Riesgo asociado con fármacos

Glucocorticoides

Los GC constituyen un arma esencial para el tratamiento de un gran número de ERyAS. La asociación entre los GC y el desarrollo de NPJ ha sido bien establecida, considerándose el principal factor de riesgo¹⁷. Diversos mecanismos interrelacionan para facilitar la infección: el uso prolongado de GC provoca un descenso en los linfocitos T CD4+, tanto en sangre como a nivel pulmonar⁴⁴ y, aunque no esta bien determinado, probablemente se afecta la función de los macrófagos alveolares, dificultando la fagocitosis y destrucción de *P. jirovecii*.

El riesgo de NPJ es dosis y tiempo-dependiente, teniendo el mayor riesgo dosis superiores a 60 mg/día de prednisona²⁴, si bien dosis diarias de 16 mg, por períodos de ocho semanas, pueden ser suficientes para inducir NPJ¹⁷. No obstante, parece ser necesario algún otro factor, ya que en ACG el riesgo es bajo pese a usar altas dosis de GC y por tiempo prolongado³². El tipo de enfermedad, el uso concomitante de ciclofosfamida y la presencia de linfopenia se han mostrado factores predisponentes añadidos para el desarrollo de NPJ²⁴. La profilaxis con TMP-SMX es altamente eficaz⁴⁵, aunque en algunos estudios este efecto protector sólo se demuestra cuando se utilizan dosis altas de corticoides²⁴.

No hay datos suficientes en la literatura que permitan dar cifras concretas tanto de dosis como de tiempo de tratamiento a partir de los cuales indicar la profilaxis. Se han propuesto una dosis de prednisona de 16-20 mg/día o superior^{17,46} y un tiempo de tratamiento de ocho semanas, como límite a partir del cual indicar la profilaxis.

Pese a todos estos datos, curiosamente las recomendaciones EULAR sobre el uso de GC no hacen mención ni del riesgo, ni de la conveniencia de la prevención⁴⁷⁻⁴⁹.

Fármacos inmunosupresores

Aunque la CFM se ha implicado en el desarrollo de NPJ, con un relación dosis-dependiente²⁹, su efecto podría estar relacionado con otros factores inmunosupresores, como el uso de GC. No se recomienda por ello la profilaxis de forma sistemática, siendo preciso individualizar en función de la presencia de otros factores predisponentes.

El papel de otros fármacos inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, micofenolato) como factores predisponentes de NPJ no está claramente demostrado⁵⁰.

Fármacos biológicos

No existen actualmente recomendaciones específicas. El registro de tratamientos biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología encuentra una incidencia superior en pacientes tratados con rituximab respecto a los tratados con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (HR = 3,2; IC 95%: 1,4-7,5)⁵¹. Dada la baja incidencia en la mayoría de series (0,03-0,3%)⁴², no se recomienda la profilaxis sistemática a todo paciente en tratamiento biológico, pero sería de interés identificar a los subgrupos de riesgo especial que puedan beneficiarse de dicha profilaxis⁵².

Riesgo relacionado con factores individuales

Linfopenia

La linfopenia se ha mostrado como uno de los principales factores predisponentes de NPJ en pacientes con ERYAS^{13,15,27,29,29,41,50,53}. Las guías de práctica clínica en pacientes con VIH, indican iniciar profilaxis frente a *P. jirovecii* con niveles de CD4+ inferiores a 200/mm³¹⁸. Varios estudios encuentran recuentos inferiores a 250/mm³ en todos los pacientes que desarrollaron NPJ^{27,54}. Aunque la evidencia no es tan sólida, en pacientes con ERYAS diversos autores recomiendan iniciar profilaxis con el mismo criterio⁵⁵.

Las cifras de linfocitos totales previas al inicio del tratamiento se han mostrado también de utilidad como factor predictor: en VGP, la NPJ se asocia a cifras de linfocitos pretratamiento inferiores a 800/mm³²⁹; Porges et al.⁵⁶ encuentran que cifras inferiores a 350/mm³ identifican a todos los pacientes con LES tratados con GC y citotóxicos en riesgo de NPJ; y en un grupo heterogéneo de conectivopatías, Ogawa et al.⁵³ encuentran asociación con recuentos inferiores a 500/mm³ dos semanas previas al inicio de tratamiento con corticoides a dosis superiores a 30 mg/día. Si bien parece que la linfopenia absoluta como factor predisponente de NPJ es una realidad, nadie se aventura a dar una cifra como punto de corte a partir del cual indicar la profilaxis.

Fármaco de elección para profilaxis

Diferentes fármacos han sido testados en la profilaxis de NPJ: TMP/SMX, pentamidina, atovaquona, dapsona, pirimetamina, y clindamicina⁵⁷. El mejor resultado se obtiene con TMP/SMX, y es por ello el fármaco recomendado como primera línea. La pauta de administración diaria es igual de efectiva que la administración tres días a la semana^{21,58}. Cuando TMP-SMX esté contraindicado, se recomienda como segunda línea pentamidina, atovaquona o dapsona²⁰ (tabla 1)

Tabla 1
Regímenes para profilaxis frente a NPJ

Primera línea TMP/SMX	Trimetoprim 80 mg + sulfametoxazol 400 mg oral diario, trimetoprim 160 mg + sulfametoxazol 800 mg oral 3 días/semana
Segunda línea Dapsona Atovaquone Pentamidina	2 mg/kg/día máximo 100 mg/día 750 mg/12 horas 300 mg/ 4 semanas (aerosol)

Tabla 2
Efectos secundarios de TMP-SMX

Frecuencia	Manifestación	Factores predisponentes
Infrecuente	Meningitis aséptica	VIH y ERYAS
	Delirio	Edad avanzada, daño neurológico previo, infección, trastorno metabólico
Frecuente	Necrólisis epidérmica tóxica y otras reacciones de hipersensibilidad	Antecedente personal o familiar
	Exantema cutáneo	Polimedicación
Frecuente	Nauseas, vómitos, diarrea	Insuficiencia renal; diabetes; dosis elevadas de TMP-SMX; edad avanzada; SIDA uso concomitante de: IECA, AINE, espironolactona
	Inhibición del sistema citocromo P450	
	Inhibición del transporte renal de fármacos	
	Hiperpotasemia	

Es importante tener en cuenta la interacción entre TMP-SMX y metotrexato, (MTX) siendo su asociación desaconsejable por poder provocar graves citopenias y mielosupresión, incluso con bajas dosis de MTX y corta duración (dos días) del tratamiento con TMP-SMX⁵⁹. Este efecto parece no verse con dosis profilácticas de TMP-SMX, pero ha de tenerse en cuenta. Los principales efectos secundarios relacionados con el uso de TMP/SMX están relacionados en la tabla 2^{60,61}.

La duración de la profilaxis es un tema controvertido. En vasculitis ANCA-asociadas se propone interrumpir cuando se suspenda la inmunosupresión, cuando la dosis de corticoide sea inferior a 20-10 mg de prednisona/día, o cuando desaparezca la depleción de linfocitos B tras haber usado RTX²¹. Antes de interrumpir, valorar otros factores: linfopenia, leucopenia, recuento de CD4+, dosis de corticoide.

Conclusiones

Es indudable que la incidencia de NPJ está incrementada en pacientes con determinadas ERYAS, frecuentemente con desenlaces nefastos. Es además indiscutible la eficacia de la profilaxis en su prevención. Sin embargo, no está claramente definido en qué circunstancias es razonable aplicar dicha profilaxis. Esta incertidumbre queda reflejada en el resultado de diferentes encuestas realizadas a clínicos, donde se objetiva la disparidad de criterios^{22,23}.

Green et al.²⁵ establecen como punto de corte un riesgo de NPJ superior al 3,5% para que el balance riesgo/beneficio sea favorable. Según estos autores, entrarían en esta categoría los pacientes con VGP, mientras que el resto de ERYAS (miopatías inflamatorias, LES, PAN, esclerodermia, AR) no debería recibir profilaxis al tener

Tabla 3
Factores de riesgo para el desarrollo de NPJ en pacientes con ERyAS. Modificado de Wolf et al.²¹

Establecidos	Probables	Posibles
Linfocitos T CD4+ bajos Linfopenia	Glucocorticoides Ciclofosfamida Rituximab Metotrexato Anti-TNF Azatioprina	Edad joven Sexo varón Descendencia hispana Descendencia asiática Asistencia médica privada Enfermedad pulmonar intersticial Descendencia caucásica

un balance desfavorable. Park et al.²⁴ encuentran en su estudio un número necesario para hacer daño (NNH) global de 131 (55-∞), frente a un número necesario para prevenir un caso de NPJ (NNT) de 52 (33-124). Estratificando por enfermedades, el NNT en pacientes con LES (43 (28-85)) o PAM (3 (1,6-39,4)) era inferior al NNH, lo que justificaría la profilaxis. No así en el resto de las enfermedades. Pero la realidad es mucho más compleja, ya que el riesgo de NPJ no va a depender solo del tipo de enfermedad, sino de su asociación con otros factores predisponentes. Una revisión retrospectiva de 21 casos de NPJ en pacientes con ERyAS ocurridos a lo largo de 20 años en un centro americano refuerza la teoría de una etiología multifactorial, con participación de diversos factores (dosis altas de corticoides, uso de otros fármacos inmunosupresores, presencia de linfopenia, o coexistencia de enfermedad pulmonar intersticial)⁶². Ninguno de los 21 pacientes había recibido profilaxis.

Las propuestas de profilaxis de diferentes autores son muy diversas:

- Wolfe et al.²¹ clasifican los factores de riesgo de NPJ en tres categorías: establecidos, probables y posibles (tabla 3). Proponen iniciar profilaxis:
 - Siempre, en VGP durante el tratamiento de inducción.
 - En otras vasculitis ANCA-asociadas y en PAN: durante el tratamiento de inducción o dosis alta de corticoides, siempre que exista linfopenia (< 500 células/mm³) o recuento de CD4+ bajo (< 200/mm³).
 - En LES y miopatías inflamatorias: cuando se administren dosis altas de corticoides, exista además linfopenia o recuento de CD4+ bajo y, en LES, tratamiento inmunosupresor o, en miopatía inflamatoria, enfermedad grave.
- Ogawa et al.⁵³ Chew et al.⁶³ y Yale et al.¹⁷ basan el inicio de profilaxis en la dosis de corticoide administrado, y proponen su inicio con dosis superiores a 10-30 mg de prednisona.
- Stamp et al.²⁰ administran profilaxis a todo paciente tratado con inmunosupresores o con antecedentes de NPJ, y en pacientes con linfopenia persistente y recuentos de CD4+ inferiores a 200/mm³.
- Demoruelle et al.⁶⁴ proponen reservar la profilaxis a pacientes con conectivopatía que cumplan dos o más de los siguientes criterios:
 - esteroides ≥20 mg/día más de cuatro semanas
 - ≥ dos fármacos modificadores de enfermedad (FAME)
 - recuento total de linfocitos ≤ 350/mm³
 - enfermedad pulmonar parenquimatosa
- Gupta et al.²³ proponen, en pacientes con LES tratados con CFM, administrar profilaxis solo a aquellos que presenten algún factor de riesgo añadido: leucopenia grave, linfopenia grave, dosis alta de corticoides, hipocomplementemia, enfermedad renal activa o índices de actividad (SLEDAI) elevados.
- Li et al.²⁷ proponen, administrar profilaxis a los pacientes con ERyAS que reciban altas dosis de inmunosupresores (por ejemplo, pulsos de metil-prednisolona) y tengan recuentos de CD4+ inferiores a 250/mm³.
- Sowden et al.⁵⁵ proponen determinar CD4+ tras un mes de inmunosupresión solo en los pacientes que cumplan los siguientes

tres criterios: dosis de prednisolona o equivalente superior a 15 mg/día, duración de tratamiento previsto superior a tres meses y cifras totales de linfocitos < 600/mm³. En los casos con recuentos de CD4+ < 200, se iniciaría profilaxis si el riesgo anual de *P. jirovecii* es mayor de 9%.

- Mansharamani et al.⁵⁴, sugieren usar como punto de corte un recuento de CD4+ menor de 300/mm³ para iniciar profilaxis.
- Mori y Sugimoto⁴³ administran un comprimido de TMP-SMX (80 mg TMX más 400 mg SMX) al día durante 5-7 días, o dos comprimidos tres días a la semana durante una semana, a todos los pacientes con AR previo al inicio de tratamiento.

En el momento actual, no hay datos para decidir cuál de todas estas pautas es la más efectiva en la práctica clínica, ni existen estudios diseñados para encontrar factores predictivos de desarrollo de NPJ en pacientes con ERyAS⁶⁵. Teniendo en cuenta su gravedad y la posibilidad de prevenirla, y en espera del desarrollo de estudios que aporten datos más sólidos y concluyentes, sería deseable disponer de recomendaciones que ayuden al clínico a identificar las situaciones de riesgo y aplicar la profilaxis de la forma más eficiente, lo que sin duda tendría una repercusión muy favorable en nuestros pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2007;26:663-70, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0441-9>.
2. Faria R, Pereira C, Alves R, Mendonça T, Farinha F, Vasconcelos C. Chapter 15 - Opportunistic Infections and Autoimmune Diseases. En: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Rose NR, editores. *Infection and Autoimmunity (Second Edition)*. Amsterdam: Academic Press; 2015. p. 251-77. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444632692000180>.
3. Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun*. 2001;2:442-50, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6363804>.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93, <http://dx.doi.org/10.1002/art.10524>.
5. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin N Am*. 2010;24:107-38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2009.10.010>.
6. Hof H. *Pneumocystis jirovecii*: A peculiar fungus posing particular problems for therapy and prophylaxis. *Mycoses*. 2012;55:1-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02159.x>.
7. Huang HB, Peng JM, Du B. Echinocandins for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV patients: A case report. *Exp Ther Med*. 2018;16:3227-32, <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2018.6587>.
8. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis Pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350:2487-98, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra032588>.
9. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1-166.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases: *Pneumocystis pneumonia* 2017 Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/pneumocystis-pneumonia/index.html>.
11. Vogel MN, Vatlach M, Weissgerber P, Goeppert B, Claussen CD, Hetzel J, et al. HRC7-features of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and their evolution before and after treatment in non-HIV immunocompromised patients. *Eur J Radiol*. 2012;81:1315-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.02.052>.

12. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Intern Med J. 2014;44:1350–63, <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12599>.
13. Chen M, Tian X, Qin F, Zhou J, Liu J, Wang M, et al. Pneumocystis Pneumonia in Patients with Autoimmune Diseases: A Retrospective Study Focused on Clinical Characteristics and Prognostic Factors Related to Death. PLoS One. 2015;10:e0139144, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139144>.
14. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. Chest. 2000;118:704–11, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.3.704>.
15. Ward MM, Donald F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. Arthritis Rheum. 1999;42:780–9, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M).
16. Walzer PD, Schultz MG, Western KA, Robbins JB. *Pneumocystis carinii* pneumonia and primary immune deficiency diseases of infancy and childhood. J Pediatr. 1973;82:416–22, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(73\)80114-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(73)80114-3).
17. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. May Clin Proc. 1996;71:5–13, <http://dx.doi.org/10.4065/71.1.5>.
18. U.S. Department of Health and Human Services, AIDSinfo. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Pneumocystis Pneumonia 2019 Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/321/pneumocystis-pneumonia>.
19. Fillatre P, Decaux O, Jouveau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. Am J Med. 2014;127:e11–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.010>.
20. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for *P. jirovecii* pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? J Rheumatol. 2010;37:686–8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091426>.
21. Wolfe RM, Peacock JE Jr. Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented? Curr Rheumatol Rep. 2017;19:35, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-017-0664-6>.
22. Cettomai D, Gelber AC, Christopher-Stine L. A survey of rheumatologists' practice for prescribing pneumocystis prophylaxis. J Rheumatol. 2010;37:792–9, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090843>.
23. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature. J Clin Rheumatol. 2008;14:267–72, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817a7e30>.
24. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211796>.
25. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc. 2007;82:1052–9, <http://dx.doi.org/10.4065/82.9.1052>.
26. Tejera Segura B, Rua-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, Del Campo V, Wincup C, Isenberg D, et al. Can we validate a clinical score to predict the risk of severe infection in patients with systemic lupus erythematosus? A longitudinal retrospective study in a British Cohort. BMJ Open. 2019;9:e028697, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028697>.
27. Li J, Huang XM, Fang WG, Zeng XJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. J Clin Rheumatol. 2006;12:114–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000221794.24431.36>.
28. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillevin L, Magadur G, De Bandt M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. J Rheumatol. 1994;21:246–51.
29. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, Hachulla E, Guillevin L, Huong Du LT, et al. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's granulomatosis. Ann Rheum Dis. 1995;54:991–4, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.12.991>.
30. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>.
31. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. Eur J Clin Invest. 2015;45:346–68, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12410>.
32. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in giant cell arteritis: A case series. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:761–5, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20435>.
33. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009;68:318–23, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.088351>.
34. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020;79:19–30, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
35. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. Rheumatology. 2010;49:1594–7, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq039a>.
36. Lertnawapan R, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2009;29:491–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0721-6>.
37. Suyama Y, Okada M. Can we prescribe TMP/SMX prophylaxis without any concerns equally for all patients with rheumatic disease? Ann Rheum Dis. 2019;78:e17, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213027>.
38. Suyama Y, Okada M, Rokutanda R, Min C, Sassaé B, Kobayashi D, et al. Safety and efficacy of upfront graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study. Modern Rheumatology. 2016;26:557–61, <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2015.1112467>.
39. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:358–65, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283476cd8>.
40. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78:736–45, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.
41. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, Chérin P, Benveniste O, Tiev K, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. Semin Arthritis Rheum. 2011;41:48–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.08.003>.
42. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51:2120–30, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes244>.
43. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients: risks and prophylaxis recommendations. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015;9:29–40, <http://dx.doi.org/10.4137/CCRPM.S23286>.
44. Walzer PD, LaBine M, Redington TJ, Cushion MT. Lymphocyte changes during chronic administration of and withdrawal from corticosteroids: relation to *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Immunol. 1984;133:2502–8.
45. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, Limsuwan T, Ngamjanyaporn P, Janwityanujit S. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. Semin Arthritis Rheum. 2011;41:497–502, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.05.004>.
46. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome: who should receive prophylaxis? Mayo Clin Proc. 1996;71:102–3, <http://dx.doi.org/10.4065/71.1.102>.
47. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013;72:1905–13, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203249>.
48. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2007;66:1560–7, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.072157>.
49. van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MAM, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. Ann Rheum Dis. 2010;69:1913–9, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124958>.
50. Tadoros S, Teichtahl AJ, Ciciriello S, Wicks IP. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in systemic autoimmune rheumatic disease: A case-control study. Semin Arthritis Rheum. 2017;46:804–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.009>.
51. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018;57:997–1001, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key023>.
52. Bryant PA, Baddley JW. Opportunistic Infections in Biological Therapy Risk and Prevention. Rheum Dis Clin North Am. 2017;43:27–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.005>.
53. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/pl00021707>.
54. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV Infection. Chest. 2000;118:712–20, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.3.712>.
55. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. BMC Infect Dis. 2004;4:42, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-4-42>.
56. Porges AJ, Beattie SL, Ritchlin C, Kimberly RP, Christian CL. Patients with systemic lupus erythematosus at risk for *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Rheumatol. 1992;19(8):1191–4.
57. Avino LJ, Naylor SM, Roeger AM. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. Ann Pharmacother. 2016;50:673–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028016650107>.
58. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005590.pub3>.

59. Bourré-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010;37:1416–21, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090153>.
60. Smilack JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:730–4, <http://dx.doi.org/10.4065/74.7.730>.
61. Ho JM, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ*. 2011;183:1851–8, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.111152>.
62. 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.
63. Chew LC, Maceda-Galang LM, Tan YK, Chakraborty B, Thumboo J. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:72–5, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000215>.
64. Demoruelle MK, Kahr A, Verilhac K, Deane K, Fischer A, West S. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:314–23, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21857>.
65. Herrou J, De Lastours V. Predictive factors of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:e23, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214718>.