



Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte II: Guía clínica chilena de Prevención de Infecciones Asociadas al Uso de Terapias Biológicas (PREVITEB)

Inés Cerón¹, Cecilia Vizcaya², Pilar Gamba³, Marcela Ferres², Teresa Bidart⁴, Tania López¹, María Paz Acuña^{5,6}, Ana María Álvarez⁷, Marcela Zubieta⁸, Marcela Rabello⁹, Luisa Durán^{10,11} y Ricardo Rabagliati¹

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Enfermedades Infecciosas del Niño. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Unidad de Medicina Interna e Infectología. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Infectología. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

⁵Unidad de Infectología. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

⁶Unidad de Infectología. Hospital Metropolitano de La Florida. Santiago, Chile.

⁷Servicio de Pediatría. Unidad de Infectología, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

⁸Unidad de Oncología Hospital Exequiel González Cortés. Fundación Nuestros Hijos. Santiago, Chile.

⁹Unidad de Infectología. Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

¹⁰Departamento de Medicina Interna, Unidad de Infectología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

¹¹Departamento de Medicina Interna, Unidad de Infectología, Hospital Militar de Santiago.

Los miembros del panel declaran no presentar conflictos de interés para el desarrollo de esta guía clínica.

El presente trabajo no recibió financiamiento alguno.

Recibido: 21 de junio de 2019.

Correspondencia a:

Inés Cerón Araya
imceron@med.puc.cl

Consensus of infectious complications in patients treated with selected biological therapies. Second part: Chilean Guidelines for Prevention of Infections associated to use of Biological Therapies (PREVITEB)

The use of biological therapies has meant a great improvement in the management of several conditions like autoimmune, neoplastic or others diseases. Although its use has implied significant improvements in the prognosis of these diseases, it is not exempt from complications: infectious diseases as one of them. The objective of this consensus was to evaluate, from an infectious viewpoint, the safeness of the most frequently used biological therapies and give recommendations for the prevention of infections in patients treated with these drugs. These recommendations were based on the highest quality evidence available for the selected biologics. The consensus counts of 2 manuscripts. This second part is a guideline that details these recommendations through screening strategies, prophylactic therapies and vaccines indications for bacterial, mycobacterial, viral, fungal and parasitic infections, both for adults and children.

Keywords: Infection risk; biological drugs; immunocompromised host; prevention; clinical guideline

Palabras clave: Riesgo de infección; terapias biológicas; hospedero inmunocomprometido; prevención; guía clínica.

Introducción

El presente manuscrito es parte del trabajo del Comité de Infecciones en Pacientes Inmunocomprometidos de la Sociedad Chilena de Infectología destinado a evaluar el perfil de seguridad, desde la mirada infectológica, de las terapias biológicas de uso más frecuente y entregar recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes tratados con ellas, basándose en la evidencia de mayor calidad disponible para los biológicos seleccionados.

Las terapias biológicas han sido un gran avance en el tratamiento de múltiples patologías de la esfera autoinmune y neoplásica, entre otras, cambiando el pronóstico de muchas de estas enfermedades; pero es sabido que no están exentas de posibles complicaciones, entre las que destacan complicaciones infecciosas, anafilácticas, etc. En la Parte I de este documento¹ se detallan en forma extensa las complicaciones infecciosas descritas para los medicamentos biológicos

seleccionados por su amplio uso en patologías frecuentes. En función de esto, es recomendable que previo al uso de agentes biológicos se identifiquen los riesgos de enfermedades infecciosas a los que se puede exponer cada paciente en particular, con el objeto de programar intervenciones profilácticas o terapéuticas de las condiciones más comunes que pueden complicar el curso del tratamiento.

Por ende, el objetivo de esta segunda parte del trabajo del panel consistió en definir recomendaciones para la prevención de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de los medicamentos biológicos seleccionados, mediante estrategias de cribado, estrategias profilácticas e indicación de vacunas, según corresponda, para infecciones causadas por bacterias, y en particular por micobacterias, virus, hongos y parásitos, tanto para adultos como para niños. Se debe advertir que, dentro de la heterogénea información existente, hay más datos para sustentar recomendaciones en la población adulta que en la pediátrica.



Metodología

Se encuentra ampliamente detallada en la Parte I del documento “Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados”¹. Los biológicos incorporados en esta guía son los pertenecientes a la familia de: anti-factores de necrosis tumoral (anti-FNT alfa), inhibidores de la co-estimulación de células T (anti CD28), depletores de linfocitos B (anti-CD20), inhibidores de moléculas de adhesión (anti-integrinas) y anticuerpo monoclonal anti-CD52, los que fueron seleccionados por el panel de trabajo que desarrolló esta guía por considerar que son los de mayor uso en la actualidad. Si bien la idea original del panel era realizar estas recomendaciones basadas en evidencia de alta calidad utilizando el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), la falta de información de respaldo para ciertos escenarios clínicos obligó al panel a realizar muchas de sus recomendaciones basadas en la opinión de expertos.

Recomendaciones de prevención según tipo de agente infeccioso

Las infecciones más representativas de este grupo se listan en la Tabla 1, asociadas a las terapias utilizadas. En esta tabla, se entrega una opción de cribado, quimioprofilaxis o vacuna según corresponda. La Tabla 2 resume las vacunas mencionadas en este documento.

Infecciones bacterianas

Entre las infecciones bacterianas a considerar, ya sea como agentes oportunistas debido al estado de inmunocompromiso o por la gravedad del cuadro que pueden generar en pacientes receptores de biológicos, se encuentran *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila* y *Nocardia* spp. Una asociación específica al uso de estos fármacos no está demostrada, con la excepción de *N. meningitidis*, que se presenta con frecuencia 1.000 a 2.000 veces superior en receptores de

Tabla 1. Recomendaciones específicas para la prevención de infecciones secundarias al uso de terapia biológica

Biológico	Riesgo potencial de:	Cribado	Quimioprofilaxis	Vacuna
Anti-FNT α : - Adalimumab - Infliximab - Etanercept - Certolizumab - Golimumab	TBC	PPD/IGRA Radiografía de tórax	En casos de TBC latente: isoniazida 5 mg/kg/día (máx 300 mg/día) por 9 meses (agregar piridoxina 25-50 mg/d)	n/a
	Hepatitis B	HBsAg anti-HBc total anti-HBs	En caso de hepatitis crónica, derivar al especialista. Fármacos antivirales: - Lamivudina - Entecavir	Vacuna hepatitis B en aquellos sin evidencia de infección previa
	Herpesvirus - VHS / VVZ	IgG VVZ si no hay historia de varicela	Considerar caso a caso, aciclovir o valaciclovir	Considerar vacuna VVZ si presencia de otros factores de riesgo de reactivación. Evaluación de riesgo-beneficio caso a caso
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	n/a	Si uso concomitante de corticosteroides, considerar profilaxis con SMX/TMP trisemanal Adulto: 800/160 mg/día vo Niño: SMX 25-50 mg/kg/día mg/kg/día – TMP 5-10 mg/kg/día, vo (máximo diario 1.600 mg de SMX y 320 mg de TMP)	n/a
	Micosis endémicas	No recomendado de rutina en nuestro país	n/a	n/a
	Parásitos - <i>Toxoplasma gondii</i>	IgG <i>Toxoplasma gondii</i>	Si IgG <i>Toxoplasma gondii</i> es (+), considerar: SMX/TMP diario Adulto: 800/160 mg/día vo Niño: SMX 25-50 mg/kg/día – TMP 5-10 mg/kg/día, vo (máximo diario 1.600 mg de SMX y 320 mg de TMP)	n/a
			Potencial riesgo en inmigrantes (reactivación) y viajeros (infección <i>de novo</i>). Educación preventiva a viajeros. Si antecedente de infección reciente o activa, se debe retrasar inicio del anti-FNT α hasta que esté resuelta la infección	



Alemtuzumab	Herpesvirus: VHS / VVZ	IgG VHS, VVZ	Profilaxis universal con aciclovir o valaciclovir	Si IgG VVZ (-), considerar, caso a caso, vacuna varicela zoster 4 semanas previo al inicio de biológico, evaluando riesgo vs beneficio
	CMV	IgG CMV	Estrategia <i>pre-emptive</i> : monitorización de carga viral de CMV en sangre e inicio de ganciclovir o valganciclovir según indicación de especialista	n/a
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	n/a	SMX/TMP trisemanal Adulto: 800/160 mg/día vo Niño: SMX 25-50 mg/kg/día – TMP 5-10 mg/kg/día, vo (máximo diario 1.600 mg de SMX y 320 mg de TMP)	n/a
	Parásitos - <i>Toxoplasma gondii</i>	IgG <i>Toxoplasma gondii</i>	Si IgG <i>Toxoplasma gondii</i> es (+), considerar: SMX/TMP diario Adulto: 800/160 mg/día vo Niño: SMX 25-50 mg/kg/día – TMP 5-10 mg/kg/día, vo (máximo diario 1.600 mg de SMX y 320 mg de TMP)	n/a
	- Enfermedad de Chagas	IgG <i>Trypanosoma cruzi</i> Si es (+), efectuar RPC <i>T. cruzi</i> en sangre	Si IgG <i>Trypanosoma cruzi</i> es (+), nifurtimox: Adultos 8-10 mg/kg/día por 90 a 120 días Niños 11 a 16 años 12,5 a 15 mg/kg/día por 90 días Niños < 10 años 15 a 20 mg/kg/día por 90 días	n/a
	Hepatitis B	HBsAg anti-HBc total anti-HBs	En caso de hepatitis crónica, derivar al especialista. Fármacos antivirales: - Lamivudina - Entecavir	Vacuna hepatitis B en aquellos sin evidencia de infección previa
	TBC	PPD/IGRA Radiografía de tórax	En casos de TBC latente: isoniazida 5 mg/kg/día (máx 300 mg/día por 9 meses (agregar piridoxina 25-50 mg/d)	n/a
Natalizumab	Virus JC	Serología no disponible en Chile	n/a	n/a
Rituximab	Hepatitis B	HBsAg anti-HBc total anti-HBs	En caso de hepatitis crónica, derivar al especialista. Fármacos antivirales: - Lamivudina - Entecavir	Vacuna hepatitis B en aquellos sin evidencia de infección previa
	Herpesvirus: VHS / VVZ	IgG VHS, VVZ	Si IgG VHS y/o VVZ es (+): profilaxis con aciclovir o valaciclovir, en caso de historia de herpes simplex o zoster recurrentes	
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	n/a	Considerar profilaxis si uso concomitante de otros inmunosupresores: SMX/TMP trisemanal Adulto: 800/160 mg/día vo Niño: SMX 25-50 mg/kg/día – TMP 5-10 mg/kg/día, vo (máximo diario 1600 mg de SMX y 320 mg de TMP)	n/a
Abatacept	TBC	PPD/IGRA Radiografía de tórax	En casos de TBC latente: isoniazida 5 mg/kg/día (máx 300 mg/día) por 9 meses (agregar piridoxina 25-50 mg/d)	n/a

TBC: tuberculosis; HBsAg: antígeno superficie virus hepatitis B; anti-HBc: anticuerpos anticore virus hepatitis B; anti-HBs: anticuerpos anti antígeno de superficie virus hepatitis B; VHS: virus herpes simplex; VVZ: virus varicela zoster; CMV: citomegalovirus.; SMX: sulfametoxazol; TMP: trimetropim; n/a: no aplica.


Tabla 2. Vacunas recomendadas para pacientes candidatos a iniciar terapia con biológicos

Vacuna	Nombre comercial	Esquema vacunación	Observaciones
Neumocócica conjugada 13 valente	Prevenar 13®	6 sem-6 meses: 3 dosis separadas por 2 meses 7-11 meses: 2 dosis separadas por 4 semanas 1 – 5 años: 2 dosis separadas por 2 meses 6- 18 años: 2 dosis > 18 años: 1 dosis	
Neumocócica polisacárica 23 valente	Pneumo 23® Pneumovax 23®	> 2 años: 1 dosis. Repetir 2ª dosis a los 5 años	Intervalo entre conjugada y polisacárida: 8 semanas. No indicada en < 2 años
Meningocócica tetravalente ACWY conjugada	Menveo® Nimenrix® Menactra®	< 1 año: 3 dosis separadas por 2 meses > 1 año: 2 dosis separadas por 3 meses	Menveo y Nimenrix se pueden utilizar desde los 2 meses Menactra desde los 9 meses
Meningocócica B conjugada	Bexsero®	2-5 meses: 3 dosis separadas x 1 mes 3-23 meses: 2 dosis separadas por al menos 2 meses 2 -10 años: 2 dosis separadas por no menos de 1 mes > 11 años: 2 dosis separadas por no menos de 1 mes	Refuerzos según edad de inicio de esquema
Varicela	Varilrix® Varivax®	> 1 año- 12 años: 2 dosis > 12 años: 2 dosis separadas por 4 semanas	No debe estar recibiendo inmunosupresores
Herpes zoster Virus vivo atenuado	Zostavax®	> 50 años: 2 dosis separadas por 2-6 meses	Vacuna viva atenuada No debe estar recibiendo inmunosupresores
Herpes zoster inactivada	Shingrix®	> 50 años: 2 dosis separadas por 2-6 meses	En estudio en grupos de inmunodeprimidos y edades Vacuna no disponible en Chile por el momento
Influenza	Múltiples marcas trivalentes o tetravalentes	> 6 meses - 8 años: Primera vacunación, 2 dosis separadas por 1 mes. > 8 años: 1 dosis	En < 8 años, a contar del segundo año de vacunación solo 1 dosis
Hepatitis B	Múltiples marcas	Indicada desde recién nacidos. 3 dosis. Basal, al mes, a los 6 meses. Si necesidad urgente de inmunidad, utilizar esquema abreviado 0,7,21 días y 12 meses	Se sugiere comprobar respuesta inmune con anticuerpos anti Ag de superficie VHB (anti-HBs) después de 3 meses de la última dosis. Si anti-HBs no reactivos, revacunar con 3 dosis

eculizumab (biológico de uso muy infrecuente no incluido en la revisión de este panel) que en la población general?²

En relación a uso de rituximab, especialmente en niños, la neutropenia puede durar desde 4 días a un año después de terminada la terapia y podría asociarse a sepsis por bacterias, entre ellas especialmente *Pseudomonas* spp.

Profilaxis antimicrobiana

Dada la naturaleza de las bacterias mencionadas, no se recomienda el uso de antimicrobianos profilácticos dirigidos a este tipo de agentes. En el caso de uso de rituximab, especialmente en niños, se podría evaluar, caso a caso, la necesidad de usar profilaxis anti-pseudomonas.

Vacunas

Si bien no está mencionado en las guías internacionales que abordan la prevención de infecciones en pacientes usuarios de biológicos, a nuestro juicio, es recomendable el uso de vacuna anti neumocócica conjugada 13 valente y polisacárida 23 valente, según esquemas detallado en la Tabla 2, en consideración a que se trata de enfermos crónicos con distinto grado de inmunosupresión. Una

revisión sistemática que evaluó la respuesta serológica al uso de vacuna anti-neumocócica en pacientes con artritis reumatoidea (AR) demostró que era adecuada en receptores de anti-FNT alfa, pero no en receptores de rituximab³. Por otra parte, si bien eculizumab no fue objeto de una revisión extensa por parte de nuestro panel, a la luz de la evidencia disponible, nos parece prudente recomendar vacunación con vacuna anti-meningocócica tetravalente ACWY conjugada (esquema dependerá de la vacuna utilizada) y evaluar, caso a caso, la indicación de vacuna anti meningocócica del grupo B conjugada.

Alimentación

En consideración a los mecanismos de acción de los anti-FNT alfa, que tienen como consecuencia disminuir la actividad de los macrófagos para destruir agentes intracelulares, es importante considerar que los usuarios de estos medicamentos pueden tener mayor susceptibilidad a infecciones por otros agentes intracelulares, tales como *L. monocytogenes* y *L. pneumophila*⁴. Dado este potencial riesgo de infección por *L. monocytogenes*, es razonable recomendar ciertas restricciones de alimentos con riesgo



de transmisión de esta bacteria: evitar consumo de leche no pasteurizada; quesos inmaduros tales como Brie, Camembert, Fetta o Ricotta; productos del mar ahumados o crudos (incluyendo sushi, sashimi y ostras, entre otros); patés o pastas a base de carne frías (exceptuando aquellos que vienen en latas de conservas que no requieren refrigeración); ensaladas pre-envasadas que contengan jamón, pollo, huevo, atún o mariscos fríos; carnes y pollo fríos-procesados (en rodajas, cortados en cubitos y triturados) “listos para comer”; brotes de semillas crudos, tales como rábanos y alfalfa. Todos aquellos productos crudos, fríos o ahumados antes mencionados pueden ser consumidos en caso que se cocinen a altas temperaturas en horno convencional o cocina. No sirve calentar en microondas. En relación a las frutas, no es recomendable el consumo de aquellas que vienen pre-picadas y almacenadas en estas condiciones. Se debe preferir fruta fresca y picada en el momento.

Exposición a fuentes de agua estancada

El agua es el mayor reservorio natural de *Legionella* spp, ya sean ambientes acuáticos naturales o artificiales tales como fuentes de agua decorativas, sistemas de agua de diversas edificaciones, piscinas de spa, tinas calientes (“hot tubes”), entre otros. Dentro de los principales factores promotores del crecimiento de la bacteria en el agua se encuentran su temperatura elevada (25 a 42° C), el estancamiento y la sedimentación. Por otra parte, la transmisión a los humanos se produce por la inhalación de aerosoles derivados de fuentes de agua contaminadas. Dado que los pacientes usuarios de terapias biológicas pudieran tener un riesgo incrementado de adquirir legionelosis, recomendamos evitar la exposición a tinas calientes o spa en los que no se tenga certeza absoluta que cumplen adecuadamente con los programa de limpieza recomendados para este tipo de instalaciones (hitos más relevantes: mantención y monitoreo continuo de niveles libres de clorina (2-4 ppm) o bromina (4-6 ppm); monitoreo al menos dos veces al día de pH entre 7,2 y 7,8; mantención de sistemas de recirculación y filtración de acuerdo a recomendaciones del fabricante, entre otros)(5).

Infecciones por micobacterias

La tuberculosis (TBC) es una de las complicaciones más frecuentemente descritas en pacientes que reciben ciertas terapias biológicas, especialmente como reactivación de infección latente, aunque también como infección *de novo*. Tal como demuestra la evidencia revisada en la Parte I de este documento¹, las terapias biológicas que presentan mayor asociación con el desarrollo de TBC son los anti-FNT alfa. Es importante mencionar que la TBC asociada al uso de anti-FNT alfa se manifiesta más comúnmente como una enfermedad extra-pulmonar. Es

altamente recomendable la búsqueda de TBC latente en estos pacientes, previo al uso de terapias biológicas. En cambio, el desarrollo de TBC sería muy inhabitual con anakinra, rituximab y abatacept, por lo que este panel no recomienda búsqueda de TBC en pacientes en los que se planifica iniciar estas últimas terapias⁶. En caso que la situación epidemiológica de TBC en nuestro país mostrara un incremento en las tasas descritas (en último reporte correspondiente a datos del año 2017, la tasa país de tuberculosis fue de 15,6 por 100.000 habitantes⁷), esta recomendación pudiera ser reconsiderada a futuro.

Es importante recordar que las descripciones de mayor frecuencia de infecciones por micobacterias también incluyen las no-tuberculosas⁸.

Cribado de tuberculosis latente previo al inicio de terapia biológica

Historia clínica y examen físico

En la historia se debe investigar presencia de síntomas respiratorios, fiebre, sudoración, baja de peso, historia de viajes, residencia en países con alta endemia de TBC, exposición a TBC, antecedente de vacuna BCG.

Evaluación de laboratorio

Debe incluir PPD de 5UT por cada 0,1 mL y ensayos de liberación de interferón conocidos por su sigla IGRAS (del inglés: *Interferon Gamma Release Assays*) como son QuantiFERON TB[®] Gold y ELISPOT TB[®].

Se suele preferir un IGRA en población vacunada con BCG; sin embargo, la mayor sensibilidad de cribado se logra con la obtención de ambos exámenes, teniendo el cuidado de realizar primero IGRA y luego PPD, ya que en la secuencia contraria puede favorecer resultados falsos positivos de IGRA. En esta población, que frecuentemente ha usado tratamiento inmunosupresor previo, se considera positivo un resultado de PPD ≥ 5 mm.

Por otra parte, en población pediátrica la sensibilidad del PPD comparado con QuantiFERON TB[®] Gold en pacientes con TBC activa demuestra que la sensibilidad del primero es de solo 62,5 vs 100% de QuantiFERON TB[®] Gold⁹, lo que apoya el uso prioritario de IGRA por sobre el PPD. Otro dato relevante a tener en consideración es que, en una población de niños inmunocomprometidos bajo 5 años de edad, los resultados del QuantiFERON TB[®] Gold pueden ser indeterminados en alrededor de 4%¹⁰. Hay muy poca información en la literatura científica respecto al comportamiento de ELISPOT TB[®] en población pediátrica por lo que no hay evidencia, hasta el momento, para recomendar su uso.

Situaciones especiales

- En aquellos pacientes que viven en regiones de alta endemia de TBC o pacientes que por trabajo o estu-



dio tienen alta exposición a ésta, frente a resultados negativos, se recomienda repetir el cribado de manera anual mientras mantengan la indicación de continuar con el medicamento biológico.

- En pacientes que refieren contacto con un sujeto con bacteriología y/o reacción de polimerasa en cadena (RPC) positivas para *M. tuberculosis* o manifestaciones clínicas sospechosa de TBC, se aconseja realizar un ensayo de IGRA ocho semanas post contacto.

Estudio por imágenes

Es recomendable complementar la evaluación con radiografía de tórax, la que en caso de mostrar alteraciones obliga a descartar una TBC activa con estudio de expectoración mediante baciloscopia, y cultivo de Koch y, si está disponible, RPC para *M. tuberculosis*.

La radiografía de tórax es de utilidad en el diagnóstico, tanto de TBC latente como activa. Las cicatrices en el parénquima pulmonar son de utilidad, así como la presencia de patrones que indican TBC pasada o actual, tales como: la lesión de Ghon que representa el granuloma caseificante calcificado de la primoinfección tuberculosa; el complejo de Ranke que es la combinación de lesión de Ghon con una adenopatía calcificada mediastínica o hilar; y los focos de Simon que son nódulos apicales, a veces calcificados, que resultan de la diseminación hematogena de la infección inicial¹¹. La radiografía de tórax posee un elevado valor predictor negativo para TBC activa. Los falsos negativos alcanzan a 1% en hospederos inmunocompetentes, pero hasta 15% en inmunocomprometidos por infección con VIH. Los hallazgos de anormalidades, ya fuese en parénquima pulmonar, linfonodos o pleura, con o sin calcificaciones, en una radiografía única no permiten dar información precisa de actividad de la TBC. Es la evolución en el tiempo la que permite concluir sobre la actividad de la TBC. La ausencia de variaciones en un plazo de cuatro a seis meses, es compatible con lesiones inactivas. Los hallazgos en la radiografía de tórax que mejor se asocian al diagnóstico de TBC pulmonar son: opacidades en lóbulos superiores, cavitación, derrame pleural unilateral y adenopatía hilar/mediastínica¹². La ausencia de éstos tiene un valor predictor negativo de 91,5%.

Por su parte, la tomografía computada de tórax ayuda a distinguir TBC activa de la forma latente, reconocer enfermedad diseminada e identificar adenopatías mediastínicas, logrando dilucidar discordancias clínico-radiológicas; por lo que en casos individuales puede considerarse su uso en la discriminación de TBC activa vs latente¹¹.

Tratamiento de la tuberculosis latente

En los casos en que se diagnostique TBC latente, es decir paciente con PPD y/o IGRA positivos, sin imáge-

nes de TBC activa y sin baciloscopías de expectoración positivas, se deberá iniciar terapia de TBC latente con isoniazida 5 mg/kg/día en una dosis, máximo 300 mg, acompañado de piridoxina 25-50 mg al día¹³.

Respecto a la duración de la terapia de TBC latente, en un estudio multicéntrico en Turquía que analizó 10.434 pacientes receptores de biológicos, 73 de quienes presentaron TBC, el modelo de regresión logística mostró que tanto el uso de infliximab como el uso irregular o por menos de nueve meses de isoniazida, se asoció significativamente a riesgo de TBC (RR 3,15 95% IC 1,43-6,9 p = 0,004)¹⁴, lo que apoya completar el período de isoniazida por nueve meses.

La pregunta más recurrente es cuándo se puede iniciar el medicamento biológico de manera segura en un paciente con TBC latente. Existen pocos estudios que aborden este importante punto; sin embargo, la recomendación general es esperar al menos un mes entre el inicio de isoniazida y el inicio del medicamento biológico, de manera de dar tiempo a obtener el efecto inicial del anti-tuberculoso y asegurar la ausencia de efectos adversos. En casos de TBC activa, al menos debe haberse completado la fase diaria antes de iniciar la administración del medicamento biológico.

Resumen de recomendaciones en guías internacionales

Las distintas recomendaciones tienden a coincidir, pero con algunas variaciones. En una publicación reciente de Lannone y cols., se recopilaron las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de TBC latente previo al uso de terapia biológica, publicadas entre 2002 y 2012, elaboradas en 10 países de Europa, Norteamérica y Asia¹⁵. Prácticamente en todos los países se recomienda uso de PPD como método diagnóstico, en la mitad de los países se recomienda incluir adicionalmente IGRA, pero en algunos señalan que su indicación es para aquellos pacientes con antecedente de vacuna BCG. En nueve países se incluye la radiografía de tórax como parte del cribado y en un país se recomienda solicitarla sólo en caso de PPD o IGRA positivos. En resumen, en este estudio se evidencia la coincidencia en la búsqueda activa de TBC latente con uso de PPD y/o IGRA, con o sin apoyo de radiografía de tórax; sin embargo, los autores destacan las dificultades de adherir a las recomendaciones. Desde el punto de vista de terapia para una TBC latente, la mayoría coincide en prescribir nueve meses de isoniazida; en Australia se utiliza seis a nueve meses y en Reino Unido seis meses. Ahora bien, respecto a qué pacientes someter a estudio de TBC latente, todos coinciden en que está indicado en los usuarios de anti FNT alfa, pero en los Estados Unidos de América (E.U.A.) e Italia amplían la indicación a todos los medicamentos biológicos.



Infecciones virales

Virus de hepatitis B

La hepatitis B, como infección crónica, puede reactivarse ante el uso de medicamentos biológicos, siendo los pacientes de mayor riesgo los que poseen un antígeno de superficie de virus hepatitis B (HBsAg) positivo. Es importante tener presente que en aquellos pacientes que presentan anti-core de virus hepatitis B (anti-HBc) detectable con HBsAg negativo, si bien el riesgo es mucho menor, también existe el riesgo de reactivación. Frente al uso de determinadas terapias biológicas, el otro elemento a considerar en el riesgo de reactivación es si presentan o no anticuerpos anti HBsAg (anti-HBs). En un estudio prospectivo que evaluó el riesgo de reactivación de hepatitis B en 150 pacientes con HBsAg (-)/anti-HBc (+) que recibieron quimioterapia asociada a rituximab para tratamiento de linfoma, la reactivación de hepatitis B ocurrió en 9/116 (8%) de los pacientes con anti-HBs (+) vs 8/35 (23%) de aquellos con anti-HBs (-)¹⁶.

Categorización del riesgo de reactivación según tipo de medicamentos biológicos

La Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) ha intentado categorizar el riesgo de reactivación de hepatitis B en personas que reciben ciertos inmunosupresores, sugiriendo la siguiente clasificación¹⁷ (Figura 1):

- *Muy alto riesgo* (> 20% de riesgo de reactivación): Pacientes con HBsAg (+) y que reciben terapia con anti-CD20 (rituximab).
- *Alto riesgo* (11-20% riesgo de reactivación): Pacientes con HBsAg (+) y que reciben terapia con anti-CD52 (alemtuzumab).
- *Riesgo moderado* (1-10% riesgo de reactivación):
 - Pacientes con HBsAg (+) y que reciben terapia con anti-FNT alfa.
 - Pacientes con HBsAg (-) y anti-HBc (+) y que reciben terapia anti-CD20 (rituximab).
- *Riesgo bajo* (< 1% de riesgo de reactivación): Pacientes con HBsAg (-) y anti-HBc (+) que reciben terapia con anti-CD52 (alemtuzumab).
- *Riesgo muy bajo* (casos muy ocasionales): Reactivación de VHB ocurre muy raramente en pacientes con HBsAg (-) y anti-HBc (+) que reciben terapia con anti-FNT alfa.

Dado que el antecedente clínico de la infección previa no siempre está presente, en muchos casos porque el cuadro agudo puede haber sido completamente asintomático, incluso en niños, es muy importante evaluar la condición de hepatitis B en todos los pacientes, antes del uso de terapias biológicas, realizando un cribado serológico con HBsAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBs y pruebas hepáticas. En aquellos pacientes en los que se estime que el riesgo de infección por virus de hepatitis B es

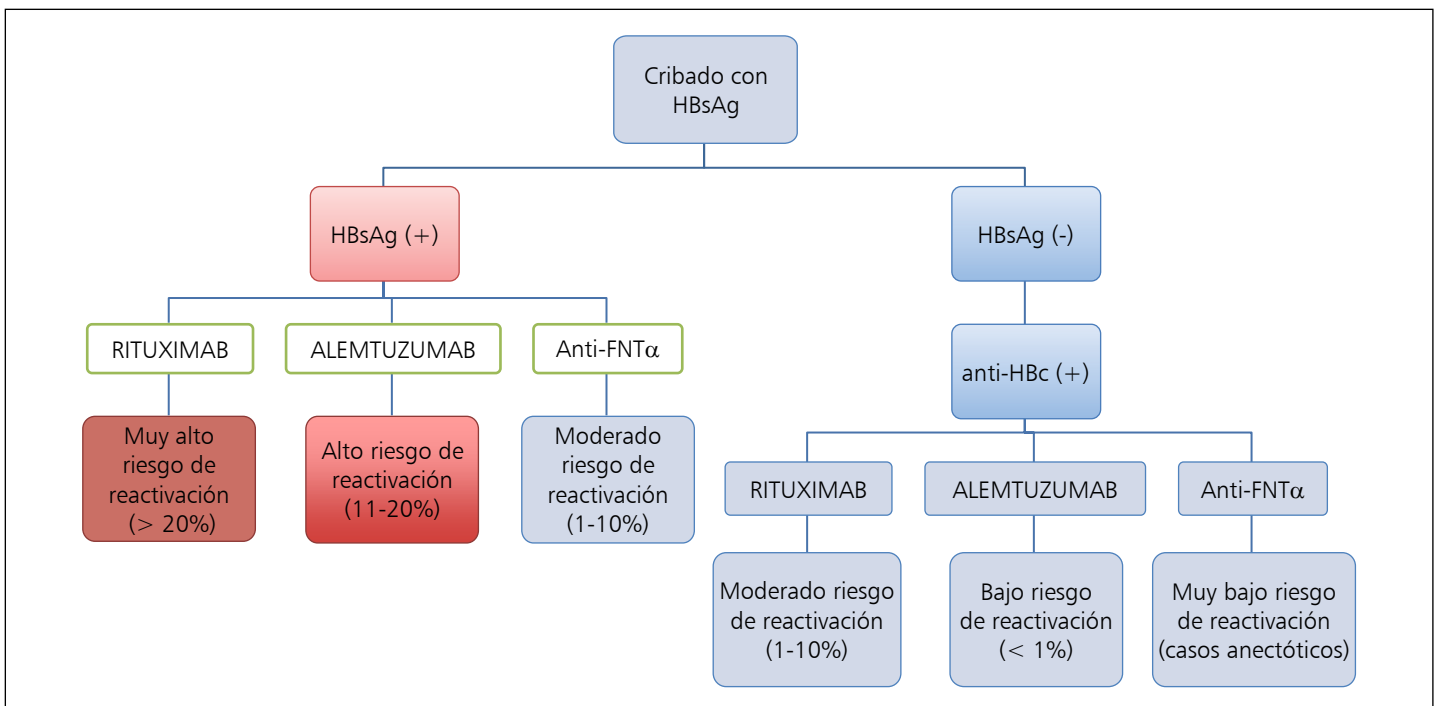


Figura 1. Diagrama de riesgo de reactivación de infección por virus de hepatitis B según resultados de cribado y tipo de biológico utilizado. HBsAg: antígeno superficie virus hepatitis B. Anti-HBc: anticuerpos Anticore virus hepatitis B.



Tabla 3. Interpretación de informes para cribado de infección por virus de hepatitis B

	Sin infección VHB = Susceptible	Infección aguda VHB	Infección crónica VHB	Infección superada e inmune VHB	Sin infección VHB = Inmune
HBsAg	-	+	+	-	-
Anti-HBc total	-	+	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	-	-
Anti- HBs*	-	-	-	+	+

VHB: virus hepatitis B; HBsAg: antígeno superficie virus hepatitis B; anti-HBc: anticuerpos anticore virus hepatitis B; anti-HBs: anticuerpos anti antígeno de superficie virus hepatitis B. *Se considera inmune contra HBV si anti-HBs es > 10 mUI/mL

elevado, se debe considerar repetir el cribado anualmente mientras el paciente se mantenga con terapia biológica. La Tabla 3 resume la interpretación de los resultados serológicos del estudio de cribado de hepatitis B.

Recomendaciones para la prevención de infección por VHB

- Vacunación convencional con tres dosis (0-1-6 meses) en caso de disponer de tiempo previo al inicio de la terapia biológica, con control de anticuerpos anti-HBs tres meses post vacunación.
- Vacunar a los susceptibles con esquema acortado (0, 7, 21 días) ante la premura de usar el medicamento biológico, controlando anticuerpos anti-HBs a los 1-2 meses post término de la vacunación, sin olvidar refuerzo de la vacuna a los 12 meses.

Recomendaciones para la prevención de una reactivación de la infección por VHB

- Pacientes con infección aguda y/o crónica deben ser evaluados por especialista para decidir terapia y posibilidad de inicio de una terapia biológica¹⁸.
- La terapia viral iniciada, previo o junto con el inicio de la terapia biológica, puede disminuir el riesgo de reactivación de VHB. La decisión de administrar antivirales preventivos depende del grado de riesgo antes señalado y debe ser evaluado por un especialista¹⁹.
- *Riesgo moderado a muy alto*: Se recomienda iniciar terapia antiviral previo o junto con el inicio de terapias biológicas. No hay datos claros para definir cuánto tiempo antes del inicio de la terapia biológica debiera iniciarse la terapia antiviral. Los expertos recomiendan usar como guía el valor de la carga viral VHB basal: si la carga viral basal es > 4 log¹⁰ IU/mL, se recomienda retardar el inicio de la terapia biológica hasta lograr carga viral VHB < 3 log¹⁰ IU/mL. En el caso que la enfermedad de base no permita tal retardo para el inicio de la terapia biológica, se deben evaluar los riesgos y beneficios de iniciarla precozmente versus esperar hasta lograr este objetivo de carga viral.

- Los antivirales de elección a utilizar son tenofovir o entecavir.
- En pediatría, para aquel niño que resultó inmune por infección natural, se sugiere evaluar con pruebas hepáticas y RPC para hepatitis B en sangre. Si ambos exámenes no son compatibles con infección activa, se recomienda dar profilaxis antiviral con lamivudina 3 mg/kg en una dosis diaria, máximo 100 mg. En pacientes con rituximab o alemtzumab, la profilaxis debe ser continuada al menos 12 meses después de terminar con el biológico. Y al menos seis meses post término de la terapia cuando se haya usado medicamentos de vida media más corta, como los anti-FNT alfa¹⁸.

Familia *Herpesviridae*

Virus varicela zoster, virus herpes simplex, citomegalovirus

Las infecciones por virus de la familia *Herpesviridae* son ampliamente difundidas en la población y pueden adquirirse a cualquier edad, aunque la mayor parte de los sujetos las contraen muy temprano en la vida. Los pacientes tratados con terapias biológicas pueden verse enfrentados a una infección primaria o a una reactivación por tratarse de virus que se mantienen en estado de latencia, siendo ésta la situación más frecuente. Virus varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV) y virus herpes simplex (VHS), deben ser considerados especialmente en estos pacientes con miras a evitar morbilidad y mortalidad. En relación a virus de Epstein Bar, no hay descripción de riesgo específico en la literatura científica disponible, por lo que este panel no hará recomendaciones en relación a este virus. A continuación, se presentan aspectos clínicos, datos de riesgos y medidas profilácticas que pueden implementarse considerando cada agente biológico en particular.

Virus herpes simplex

No es tan claro que haya un riesgo aumentado de reactivación de infección por VHS en el contexto de uso



de terapias biológicas, pero eventualmente, podrían darse algunos casos, e incluso, manifestarse excepcionalmente de forma atípica, asemejándose clínicamente a una candidiasis mucosa o mucositis por quimioterapia. En tales casos, la reactivación se caracteriza por ser más invasora y con excreción viral más prolongada. Incluso, se han reportado casos de hepatitis fulminante por VHS, 70% de las cuales carecen de lesiones cutáneas concomitantes; pero estos casos están en contexto de uso simultáneo de otros inmunosupresores por lo que el riesgo atribuible al medicamento biológico no es claro. Ante la sospecha clínica de infección diseminada, debe instaurarse tratamiento precoz con aciclovir endovenoso, dada la alta mortalidad asociada²⁰.

Prevención de una reactivación

No recomendamos, en general, quimioprofilaxis con aciclovir y/o valaciclovir o terapia supresora de VHS, salvo en caso de administrarse ritumixab y alemtuzumab en paciente con historia de herpes simplex a repetición, en los que sí debería considerarse profilaxis de rutina. Para otras terapias biológicas, debiera considerarse de manera individualizada, caso a caso, y sopesando el riesgo de eventos adversos e impacto en aparición de resistencia virológica en pacientes con historia previa de recurrencias frecuentes de lesiones orales y/o genitales. En la medida que los medicamentos biológicos se masifiquen, podremos determinar grupos de mayor riesgo en los que sea conveniente focalizar esta estrategia.

Virus varicela zoster

Las manifestaciones clínicas de la reactivación de infección por VVZ en pacientes inmunosuprimidos pueden incluir compromiso del trigémino con queratitis y necrosis retinal, síndrome de Ramsay Hunt o formas graves diseminadas con compromiso del SNC, hepático y gastrointestinal, que pueden manifestarse con pocas o sin lesiones cutáneas. Esto puede llevar a un diagnóstico tardío y elevada mortalidad²¹.

El riesgo de reactivación de herpes zoster en pacientes sometidos a terapia biológica es dispar. Depende, entre otros, de la potencia inmunosupresora del agente biológico. Alemtuzumab tiene un alto potencial de riesgo de reactivación, dada la intensa depleción de linfocitos T y B que provoca, pero las series reportan, en general, un bajo número de casos de reactivación^{22,23}. Esta baja representatividad del riesgo puede estar dada porque los protocolos de utilización en general incluyen uso profiláctico de aciclovir o valaciclovir²⁴. En el caso de los anti-FNT alfa, la literatura científica es contradictoria en la determinación del riesgo. De hecho, hay grandes series norteamericanas que no evidencian incremento del riesgo²⁵ mientras que en series europeas sí se ha visto aumento

de este riesgo^{26,27}. La revisión sistemática de Che H y cols., por su parte, que incluyó grandes series norteamericanas, europeas y estudios clínicos comparativos de anti-FNT vs. fármacos antireumáticos modificadores de enfermedad para tratamiento de AR, evidenció riesgo incrementado de reactivación de herpes zoster con anti-FNT alfa (RR 1,61 [IC 95%, 1,16-2,13], p = 0,004)²⁸.

Medidas para la prevención de infección/reactivación de VVZ

La atención del paciente que están en tratamiento con monoclonales debe incorporar sistemáticamente el antecedente anamnésico y registro de varicela en el pasado. En caso de que el antecedente de varicela clínica sea incierto o negativo se recomienda efectuar el estudio serológico con IgG específica anti-VVZ.

Quimioprofilaxis antiviral

En pacientes tratados con alemtuzumab, se debe considerar siempre el uso de profilaxis con aciclovir o valaciclovir hasta dos meses post suspensión de alemtuzumab²⁴ o hasta que el recuento de CD4 sea ≥ 200 células/mL. En el caso de usuarios de anti-FNT alfa, la decisión de profilaxis antiviral se podría plantear caso a caso, considerando el uso concomitante de otros inmunosupresores, enfermedad de base, etc. Para los otros medicamentos biológicos revisados en esta guía, el riesgo es menor y no recomendamos profilaxis antiviral.

Uso de inmunoglobulina

Pacientes expuestos a varicela que no tengan anticuerpos anti VVZ y en quienes la vacuna esté contraindicada, deberían ser tratados con inmunoglobulina contra virus varicela (VariZIG intramuscular o IGIV) dentro de 10 días post exposición y deberían ser observados cuidadosamente las siguientes cuatro semanas, instaurando terapia antiviral inmediatamente post desarrollo de cuadro compatible con varicela.

Vacunación (Tabla 2)

Todo aquel paciente susceptible de primoinfección por VVZ o reactivación de VVZ debe ser evaluado para ver si puede o no recibir la vacuna antivariélica o contra herpes zoster, respectivamente. Estas son vacunas de virus vivo atenuado, por lo que, si se decide vacunar, lo ideal es hacerlo con una antelación mayor a cuatro semanas previo al inicio de la terapia biológica. Si, por el contrario, el paciente ya se encuentra inmunosuprimido (por terapia biológica y otro tipo de inmunosupresión), no es recomendable la vacunación. En esa línea, tanto el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de Atlanta, E.U.A., como la EMA (European Medicines Agency) recomiendan no vacunar a personas en tratamiento con medicamentos que afectan el sistema inmune, incluyendo



corticosteroides. Recientemente, (octubre de 2017 por la FDA en E.U.A. y mayo de 2018 por la EMA), se ha aprobado una nueva vacuna inactivada recombinante basada en un liofilizado de glicoproteína E (gE) de VVZ asociada a un adyuvante, que demostró una reducción de 91 a 97% de episodios de herpes zoster en adultos inmunocompetentes de 50 o más años²⁹⁻³¹. Se ha estudiado su uso en pacientes adultos con cáncer que se sometieron a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, en quienes la administración de tres dosis de vacuna a partir de dos meses post trasplante logró respuesta humoral y celular específica a la gE persistente hasta un año con posterioridad a completar el esquema³². En pacientes adultos inmunosuprimidos por infección con VIH, la aplicación de tres dosis de la vacuna también demostró respuesta inmune humoral y celular que persistió por más de 18 meses³³. Ambos estudios sugieren que esta vacuna es segura y logra una respuesta inmune en pacientes inmunosuprimidos, que se extiende sobre un año post vacunación, pudiendo ser una vacuna promisoriosa para la prevención de herpes zoster también en este grupo de pacientes.

Finalmente, en personas susceptibles de contraer varicela que tienen contacto frecuente y estrecho con pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (principalmente contactos intradomiciliarios), se recomienda la vacunación contra VVZ.

Citomegalovirus

La depleción de las células T desencadena con frecuencia reactivaciones y enfermedad por CMV, y con ello, distintas manifestaciones clínicas como neumonía, enteritis, encefalitis, retinitis, hepatitis, colangitis, nefritis y depresión medular.

El mayor riesgo de reactivación está dado con el uso de alemtuzumab. La reactivación de CMV ocurre en aproximadamente 10 a 25% de los pacientes con leucemia linfática crónica cuyo tratamiento es basado en alemtuzumab; cuando se utiliza en terapia de consolidación, esta cifra aumenta aún más³⁴.

Medidas para disminuir riesgo de reactivación de CMV durante la terapia con alemtuzumab

El conocimiento del status serológico de CMV previo al inicio del tratamiento con medicamentos inmunomoduladores como los agentes biológicos es relevante. Una estrategia es la profilaxis antiviral universal con ganciclovir o valganciclovir o la estrategia *pre-emptive* con ganciclovir/valganciclovir guiada por medición seriada de carga viral de CMV en sangre, lo que ha reducido la incidencia de enfermedad por CMV de 30 a 9%³⁵. Cualquiera de las estrategias elegidas, debe prolongarse hasta dos meses posteriores al término de la terapia con alemtuzumab³⁴.

Virus JC

En los receptores de natalizumab se ha descrito leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a este virus.

No hay exámenes de cribado disponibles.

Ante la sospecha de desarrollo de la complicación por clínica e imágenes se puede realizar RPC para virus JC en líquido cefalorraquídeo.

Virus respiratorios

Incluyen las infecciones por virus influenza, virus respiratorio sincicial, adenovirus, metapneumovirus y parainfluenza, entre otros. Al igual que en pacientes inmunocomprometidos por otras causas, la forma de presentación de estas infecciones respiratorias virales puede variar desde cuadros leves a fallas respiratorias catastróficas con extenso compromiso pulmonar.

En el caso de influenza, recomendamos tratamiento habitual con oseltamivir 75 mg c/12 h vo en población adulta y ajustada según peso en población pediátrica, durante 5 días. En casos graves, con falla respiratoria, se debiera evaluar caso a caso el beneficio de prolongar el antiviral por 10 días.

En el caso de infecciones graves por virus respiratorio sincicial y adenovirus, no hay estudios sobre la efectividad de terapias antivirales en esta población específica. La decisión de administrar antivirales (rivabirina o cidofovir, respectivamente) debiera ser evaluada por un especialista y definida caso a caso.

No existe otra estrategia de prevención más valiosa que la de vacunación anti influenza anual al paciente, familiares cercanos y personal de salud que se hace cargo del cuidado de estos pacientes. La vacunación se debe asociar a medidas educativas de los pacientes sobre higiene respiratoria, a fin de disminuir la posibilidad de contagio.

Infecciones por hongos

En consideración a los mecanismos de acción de los anti-FNT alfa, que tienen como consecuencia disminuir la actividad de los macrófagos para destruir agentes intracelulares, es importante considerar que los usuarios de estas terapias pueden tener mayor susceptibilidad a infecciones por agentes intracelulares tales como *Pneumocystis jirovecii*, *Coccidioides* spp., *Histoplasma* spp y *Aspergillus* spp.⁴.

Pneumocystis jirovecii

Como se mencionó anteriormente, existe un riesgo incrementado de neumonía por *P. jirovecii* en usuarios de anti-FNT alfa, lo mismo que con el uso de alemtuzumab. El sistema de reportes adversos de la FDA registró 84 ca-



sos de infección por *P. jirovecii* en usuarios de infliximab, entre los años 1998 y 2003³⁶. El riesgo se incrementa por el uso de inmunosupresores concomitantes, situación que se repite, en menor intensidad, con rituximab³⁷. Por otra parte, la depleción profunda y prolongada de linfocitos B, T y células NK que provoca el alemtuzumab, y que puede extenderse hasta por nueve meses a partir de la suspensión del tratamiento, incrementa el riesgo de múltiples infecciones, entre esas *P. jirovecii*.

Recomendaciones de prevención de infección

- **Cribado:** No se han desarrollado exámenes para este fin
- **Quimioprofilaxis:** Uso de sulfametoxazol (SMX)/ trimetopim (TMP): 800/160 mg vo, trisemanal en adultos y SMX 25-50 mg/kg/día-TMP 5-10 mg/kg/día, vo en niños (máximo diario: 1.600 mg de SMX y 320 mg de TMP). Debe ser considerado en usuarios de anti-FNT alfa con uso concomitante de otros inmunosupresores o corticosteroides equivalente a prednisona 20 mg/día o más. Tanto en usuarios de anti-FNT alfa exclusivo como de rituximab, se debe analizar la conveniencia, caso a caso. En usuarios de alemtuzumab, la profilaxis debe mantenerse durante todo el tratamiento y hasta dos a seis meses post suspensión o hasta que el recuento de LTCD4 esté por sobre 200 céls/mL³⁸.

Hongos endémicos

Si bien en nuestro país no existen casos autóctonos de histoplasmosis, coccidioidomicosis o paracoccidioidomicosis, se deben tener presentes estas infecciones en inmigrantes o en viajeros que retornan sintomáticos de países donde estos hongos son endémicos.

Existe la posibilidad de reactivación o de infección *de novo*, la primera más probable en inmigrantes y la segunda en viajeros. No se recomiendan medidas farmacológicas de prevención, pero se debe educar a los viajeros sobre riesgos.

En nuestro país existen limitaciones para diagnosticar la infección latente con serología, en cambio, para la infección activa se puede utilizar cultivo, RPC, histología y adicionalmente se puede considerar el uso del marcador panfúngico 1,3 B-D-glucano.

Infecciones por parásitos

En comparación con otras infecciones, existe muy poca información para este grupo de patógenos, por lo que es difícil formular recomendaciones específicas.

Toxoplasma gondii

Existiría riesgo potencial de reactivación, pero no es tan claro. En un estudio realizado en Brasil en que

se buscó activamente corioretinitis por *T. gondii* en pacientes con espondilitis anquilosante que iniciaban uso de medicamentos biológicos, siendo infliximab el agente más frecuente, se realizó seguimiento de un año a 34 pacientes, comparándolos con los que recibieron terapia convencional. En el seguimiento no hubo casos de reactivación de toxoplasmosis³⁹.

Recomendaciones para la prevención de infección:

Cribado

Medición de serología IgG *Toxoplasma gondii*.

Quimioprofilaxis

Considerar en aquellos individuos que presenten serología IgG + para *T. gondii* con SMX/TMP 800/160 mg diario; mientras que en niños la dosis a utilizar es de SMX 25-50 mg/kg/día – TMP 5-10 mg/kg/día, vo (máximo diario: 1.600 mg de SMX y 320 mg de TMP).

Enfermedad de Chagas

Infección endémica en nuestro país, se recomienda realizar cribado con IgG para *Trypanosoma cruzi*. En caso de resultar positiva se debe descartar parasitemia con RPC para *T. cruzi* en sangre.

El fármaco recomendado en caso de serología o RPC positiva es nifurtimox.

No existe información que sustente recomendación del tiempo que se debe posponer el inicio del biológico en estos escenarios, por lo que debe ser evaluado, caso a caso, en conjunto con el especialista.

Dosificación de nifurtimox:

- Adultos 8-10 mg/kg por 90 a 120 días.
- Niños 11 a 16 años 12,5 a 15 mg/kg por 90 días.
- Niños < 10 años 15 a 20 mg/kg por 90 días.

Strongiloidiasis

Frente a sospecha clínica, se debe realizar estudio parasitológico con búsqueda de huevos de *Strongyloides stercoralis*. Esto es especialmente válido en inmigrantes de países de Latinoamérica donde esta infección es prevalente.

Resumen

La incorporación de terapias biológicas ha significado un gran avance en el manejo de diversas patologías de origen autoinmune, neoplásico u otros. Si bien su uso ha implicado mejoras significativas en el pronóstico de estas enfermedades, no está exento de complicaciones, entre éstas, las infecciosas. El objetivo de este consenso fue evaluar el perfil de seguridad, desde la mirada infectológica, de las terapias biológicas de uso más frecuente y



dar recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes tratados con ellas, basándose en la evidencia de mayor calidad disponible para los biológicos seleccionados. El consenso cuenta de dos manuscritos. Esta segunda parte corresponde a la guía clínica que

detalla estas recomendaciones mediante estrategias de cribado, terapias profilácticas e indicación de vacunas, según corresponde, para infecciones bacterianas, y por micobacterias en particular, virus, hongos y parásitos, tanto para adultos como para niños.

Referencias bibliográficas

- 1.- Cerón I G P, Vizcaya C, Rabagliati R, Ferres M, López T, Acuña M P, et al. Consensus of infectious complications in patients treated with selected biological therapies: first Part. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (5): XXX.
- 2.- McNamara L A, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil J R. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66 (27): 734-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6627e1.
- 3.- Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66 (7): 1016-26. doi: 10.1002/acr.22246.
- 4.- Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(1): 19-27. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.023.
- 5.- Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever). Considerations for public hot tub operators Centers for Disease Control and Prevention. Page last reviewed: April 30, 2018 [Available from: cdc.gov/legionella/wmp/hofTub-operators.html].
- 6.- Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) targeted biologics and recently licensed TNF-alpha inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 56-64. doi: 10.3899/jrheum.140103.
- 7.- Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2017. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Departamento de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud. Chile; 2018. https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/2018.10.05_TUBERCULOSIS-2017.pdf.
- 8.- Winthrop K L, Baxter R, Liu L, Varley C D, Curtis J R, Baddley J W, et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (1): 37-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200690.
- 9.- Wong K S, Huang Y C, Hu H C, Huang Y C, Wen C H, Lin T Y. Diagnostic utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in pediatric tuberculosis disease in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50 (3): 349-54. doi: 10.1016/j.jmii.2015.07.012.
- 10.- Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, Boddi V, Galli L, Biggeri A, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a literature review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25 (2): 335-43. doi: 10.1177/039463201202500203.
- 11.- Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 32-40. doi: 10.3899/jrheum.140100.
- 12.- Pinto L M, Dheda K, Theron G, Allwood B, Calligaro G, van Zyl-Smit R, et al. Development of a simple reliable radiographic scoring system to aid the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2013; 8 (1): e54235. doi: 10.1371/journal.pone.0054235.
- 13.- Herrera T, Farga V, Torres Z, Pickett V, et al. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. Programa nacional para el control y la eliminación de la tuberculosis. Santiago, Chile 2014. https://www.minsal.cl/sites/default/files/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf.
- 14.- Kisacik B, Pamuk O N, Onat A M, Erer S B, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Characteristics predicting tuberculosis risk under tumor necrosis factor-alpha inhibitors: report from a large multicenter cohort with high background prevalence. *J Rheumatol* 2016; 43 (3): 524-9. doi: 10.3899/jrheum.150177.
- 15.- Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 91: 41-6. doi: 10.3899/jrheum.140101.
- 16.- Hsu C, Tsou H H, Lin S J, Wang M C, Yao M, Hwang W L, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* 2014; 59(6): 2092-100. doi: 10.1002/hep.26718.
- 17.- Reddy K R, Beavers K L, Hammond S P, Lim J K, Falck-Ytter Y T, American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148 (1): 215-9; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039.
- 18.- Guía clínica manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB). Chile. 2013. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/GUIA-CLINICA-HEPATITIS-B_web.pdf.
- 19.- Lok ASBP. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy 2018 [updated December 2017. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy?search=hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usagetype=default&display_rank=1.
- 20.- Haag L-M, Hofmann J, Kredel L I, Holzem C, Kühl A A, Taube E T, et al. Herpes simplex virus sepsis in a young woman with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2015; 9(12): 1169-73. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv149.
- 21.- Wade J C. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;368-7. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.368.
- 22.- Martin S I, Marty F M, Fiumara K, Treon S P, Gribben J G, Baden L R. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (1): 16-24. doi: 10.1086/504811.
- 23.- Keating M J, Flinn I, Jain V, Binet J L, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99 (10): 3554-61. doi: 10.1182/blood.v99.10.3554.
- 24.- Campath [package insert]. Cambridge, MA. Genzyme, Cambridge, MA (2005).
- 25.- Winthrop K L, Baddley J W, Chen L, Liu L, Grijalva C G, Delzell E, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 2013; 309 (9): 887-95. doi: 10.1001/jama.2013.1099.
- 26.- Galloway J B, Mercer L K, Moseley A, Dixon



- W G, Ustianowski A P, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (2): 229-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201108.
- 27.- García-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Descalzo M A, Rosello R, Hernandez M V, Gómez-Reino J J, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (10): 1751-5. doi: 10.1136/ard.2009.125658.
- 28.- Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014; 81 (3): 215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
- 29.- Cunningham A L, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S J, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016; 375 (11): 1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
- 30.- Lal H, Cunningham A L, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S J, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372 (22): 2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184.
- 31.- Symoniak M R, Farrokh P, Gandhi M A, Slish J C. Herpes zoster subunit vaccine for the prevention of herpes zoster. *Am J Health Syst Pharm* 2018; 75 (12): 861-9. doi: 10.2146/ajhp170399.
- 32.- Stadtmauer E A, Sullivan K M, Marty F M, Dadwal S S, Papanicolaou G A, Shea T C, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2014; 124 (19): 2921-9. doi: 10.1182/blood-2014-04-573048.
- 33.- Berkowitz E M, Moyle G, Stellbrink H J, Schurmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; 211 (8): 1279-87. doi: 10.1093/infdis/jiu606.
- 34.- Morrison V A. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (5): 365-70. doi: 10.3816/CLM.2009.n.071.
- 35.- Tam C S, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do K-A, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112 (4): 975-80. doi: 10.1182/blood-2008-02-140582.
- 36.- Kaur N, Mahl T C. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (6): 1481-4. doi: 10.1007/s10620-006-9250-x.
- 37.- Alexandre K, Ingen-Housz-Oro S, Versini M, Sailler L, Benhamou Y. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated with rituximab for systemic diseases: Report of 11 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2018; 50: e23-e4. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.014.
- 38.- Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly J, Alanio A et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397-404. doi: 10.1093/jac/dkw157.
- 39.- Rodrigues K F, Faria e Arantes T E, Muccioli C, Neto J L, Pinheiro M M. Incidence of Toxoplasma retinochoroiditis in patients with ankylosing spondylitis after using TNF-alpha blockers. *Parasitol Int* 2013; 62 (3): 272-5. doi: 10.1016/j.parint.2013.02.003.