

## **Fármacos modificadores de respuesta biológica e infección**

### **Aspectos preventivos y terapéuticos**

Laura Ureña Horno R2 Pediatría  
Tutor: Dr. Pedro Alcalá Minagorre

# Marco conceptual

---

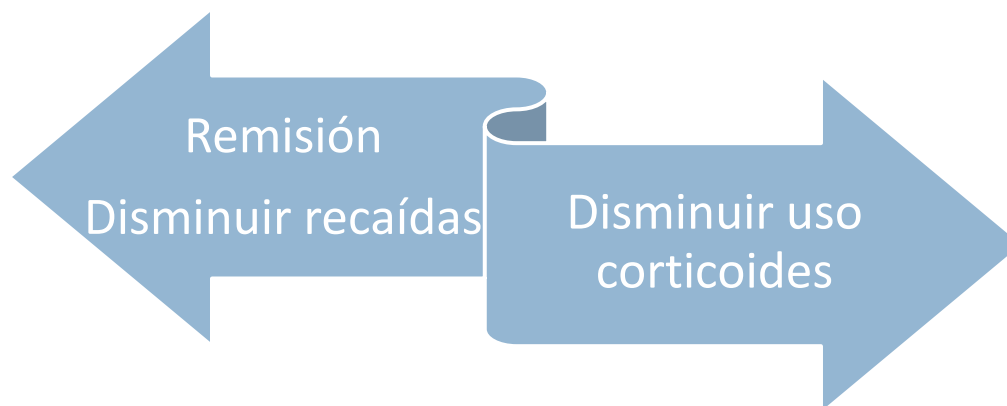
- ▶ Incremento de problemas pediátricos con enfermedad crónica
- ▶ Beneficio de terapia intensiva en los primeros años de desarrollo de la enfermedad
- ▶ Introducción de:
  - ▶ Fármacos modificadores de enfermedad
  - ▶ **Fármacos modificadores de respuesta biológica (BMR)**



# Fármacos modificadores respuesta biológica

---

- ▶ Capacidad de interacción y modificación del sistema inmune
- ▶ Restaurar respuesta inmune-inflamatoria
- ▶ Supresión/ potenciación de elementos efectores celulares y moleculares de manera selectiva



# Uso aprobado en pediatría



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Artritis idiopática juvenil  
Espondilitis anquilosante  
Lupus



Sd. nefrótico



Enfermedad inflamatoria intestinal



grupo español de dermatología pediátrica

Psoriasis



NEUMOPED

Sociedad Española de Neumología Pediátrica

Asma grave



PTI

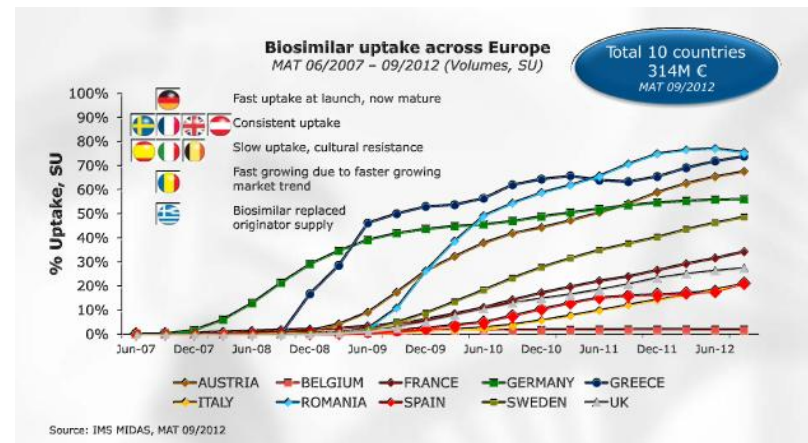
Trasplante células hematopoyéticas  
Linfomas no Hodgkin



Servicio de  
Pediatría  
DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

# Situación actual

- ▶ Aprobación de uso de BMRs en 1998
- ▶ 15 terapias biológicas aprobadas para pediatría (FDA )
- ▶ Aparición de biosimilares



## ▶ HGUA

1. Pacientes con patología digestiva/reumatológica
2. Infliximab: 4 pacientes enf. Crohn
3. Pacientes ectópicos que consultan en UPED HGUA

# Efectos adversos BMRs

*Tabla 3. Efectos adversos de la terapia biológica*

Efecto adverso	Comentarios
Reacciones locales	Eritema, prurito o dolor en el punto de la inyección. Frecuentes con anakinra, ETN y ADA
Reacciones infusionales	Reacciones anafilácticas, angioedema, alteraciones de la PA, cefalea, náuseas, sensación de mareo, etc. Frecuentes con IFX y RTX
Infecciones leves	Principalmente infecciones de vías respiratorias altas, ocasionalmente infecciones urinarias. Frecuentes con todos
Infecciones graves	Precisan hospitalización (neumonías, pielonefritis) o ponen en riesgo la vida del paciente (meningitis, encefalitis). Descrito un aumento del riesgo de tuberculosis. Las infecciones oportunistas son excepcionales
Elevación de transaminasas (> 3 veces el límite superior)	Descrito con todos los biológicos, más frecuente con TCZ
Citopenias	Descritas con todos los biológicos. Incluye neutropenia (TCZ y anakinra), leucopenia (RTX) y trombopenia (TCZ)
Autoanticuerpos	Descritos con terapia anti-TNF con menor frecuencia que en adultos, títulos bajos, sin repercusión clínica aparente
Enfermedad inflamatoria intestinal	Descrita ocasionalmente con ETN y anakinra
Uveítis	Descrito ocasionalmente, más frecuente con ETN
Enfermedad desmielinizante	Descrita excepcionalmente con todos los anti-TNF y abatacept
Psoriasis	Descrito excepcionalmente con todos los anti-TNF

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX infliximab; RTX rituximab; TCZ tocilizumab.



# Inmunodepresión en el paciente consumidor de BMRs



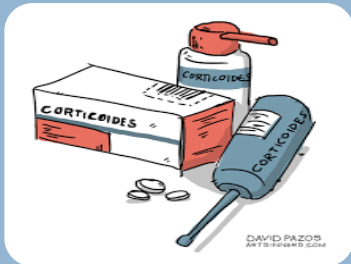
## Propia enfermedad

- Cascada inflamatoria e hipocomplementemia
- Afectación sistémica
- Hipoesplenismo



## Fármacos moduladores

- Leucopenia/linfopenia
- Inactivación de citocinas
- Autoanticuerpos (ANA, antiDNA)
- Lupus-like, vasculitis...



## Terapia coadyuvante

- Metotrexato
- Corticoides: linfopenia, disminución de inmunoglobulinas y citocinas

# BMR & Infección: Consideraciones previas

---

- ▶ ¿Está incrementado el riesgo de infección con BMR?
- ▶ Si es así, ¿en qué casos? ¿con qué fármacos y qué gérmenes?
- ▶ ¿Esta situación es previsible?
- ▶ En los casos de riesgo, ¿qué medidas puedo tomar antes del inicio de la enfermedad?
- ▶ Una vez iniciado, ¿qué actitud tengo que tomar ante la presencia de fiebre o sospecha de infección? ¿en qué casos?
- ▶ ¿Se puede tratar de protocolizar las distintas situaciones de riesgo?



# BMR & Infección: Consideraciones previas

---

- ▶ ¿Está incrementado el riesgo de infección con BMR?
- ▶ Si es así, ¿en qué casos? ¿con qué fármacos y qué gérmenes?
- ▶ ¿Esta situación es previsible?
- ▶ En los casos de riesgo, ¿qué medidas puedo tomar antes del inicio de la enfermedad?
- ▶ Una vez iniciado, ¿qué actitud tengo que tomar ante la presencia de fiebre o sospecha de infección? ¿en qué casos?
- ▶ ¿Se puede tratar de protocolizar las distintas situaciones de riesgo?



# BMR & Infección. Importancia del problema

INVITED REVIEW

## Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients With IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary

*\*Gigi Veereman-Wauters, <sup>1</sup>Lissy de Ridder, <sup>1</sup>Gábor Veres, <sup>§</sup>Sanja Kolacek, <sup>||</sup>John Fell, <sup>¶</sup>Petter Malmborg, <sup>¶</sup>Sibylle Koletzko, <sup>\*\*</sup>Jorge Amil Dias, <sup>§</sup>Zrinjka Misak, <sup>††</sup>Jean-François Rahier, and <sup>1</sup>Johanna C. Escher, on Behalf of the ESPGHAN IBD Porto Group*

### TREAT study

6290 adultos

Aumento de reactivación vírica

No factor de riesgo independiente

BMRs

### REACH study

- Eficacia de infliximab en pacientes con enf Crohn moderada-grave refractaria
- Aumento de infecciones graves en pacientes tratados con intervalos de tratamiento cortos ( 8% frente 5.7%)
- Infecciones respiratorias
- Documentados dos casos de sepsis grave
- Recomendación: ciclos IFX cada 8 semanas y no profilaxis antibiótica



# BMR & Infección. Importancia del problema

## Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: bacterial, viral and fungal infections (2015) Uptodate Review

### Metaanálisis (Lancet 2015 386:258)

- 106 pacientes con AR
- Infecciones graves (OR 1,31, IC95% 1,59-7,79) en pacientes con dosis altas
- No aumento de infecciones en dosis bajas

### Estudios observacionales (2012- 2015)

- Aumento de riesgo en los primeros 6-12m tras inicio
- 2,9-8,2% de pacientes requirieron ingreso
- Infliximab > adalimumab/etanercept

### German biologic registry (2011)

- Excluyen como factor de riesgo independiente el uso de prednisona
- OR 1,8 (IC95% 1,2-2,7)



# BMR & Infección: Importancia del problema



**Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and  
Cochrane overview (Review)**

Cochrane review 2011 (open-label >60.000 pacientes  
consumidores de BRMs)

- ▶ Tasa de infecciones graves (hospitalización/uso antibióticos IV/exitus);  
OR: 1,37; IC95% 1,04-1,82
- ▶ Certolizumab/anakinra (OR: 4,7)



**Servicio de  
Pediatría**  
DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

# BMR & Infección. Sociedades Pediátricas

## PRACTICE POINT

### Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks

Nicole Le Saux; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee



N Le Saux; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks. *Paediatr Child Health* 2012;17(3):147-150.

Les modificateurs de la réponse biologique pour réduire l'inflammation : pleins feux sur les risques d'infection

N Le Saux; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks. *Paediatr Child Health* 2012;17(3):147-150.

Biologic response modifiers are a novel class of drugs used by specialists to treat immune-mediated conditions such as juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease. Also known as 'cytokine inhibitors', they are proteins whose purpose is to block the action of cytokines involved in inflammation. The desired therapeutic effect is to reduce or control inflammation. Tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors are the prototypes, but newer agents in this class target other cytokines such as interleukin(IL)-6, IL-12, and IL-23, or the proteins that target cytokine receptors on lymphocytes. They typically act by inhibiting the normal inflammatory processes involved in the immune response, particularly for macrophages. These agents are often used in combination with other immunosuppressive drugs such as methotrexate or steroids. The immune-modulating effects can persist days to weeks after discontinuation. Evidence indicates that patients treated with biologic response modifiers are at higher risk of tuberculosis infection and may be at higher risk of fungal or other infections with intracellular pathogens. This practice point offers guidelines on the preventive strategies that should be used in patients who will be or who are taking these immune-modifying agents.

TABLE 2

#### Recommendations for patient work-up before initiation of biologic response modifier (BRM) therapy

Tuberculin skin test and/or blood-based assay for tuberculosis (the latter if 5 or more years of age)
Chest radiograph
Document vaccination status and verify that all recommended inactivated vaccines for age are up-to-date, including yearly injectable influenza vaccine
Document vaccination status and, if required, administer all live virus vaccines a minimum four weeks before initiation of BRM therapy
a list of contraindications please consult <i>The Canadian Immunization Guide</i> < <a href="http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng">http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng</a> >
Counsel household members regarding risk of disease and ensure vaccination for prevention of exposure to varicella and influenza A and B
Depending on risk of past exposure, consider serology for <i>Histoplasma</i> , <i>Toxoplasma</i> and other intracellular pathogens
Consider serology for hepatitis B, varicella-zoster and Epstein-Barr virus
Counselling with respect to:
• food safety < <a href="http://www.cps.ca/english/statements/ID/FoodborneInfections.htm">http://www.cps.ca/english/statements/ID/FoodborneInfections.htm</a> >
• maintenance of dental hygiene
• exposure to heavy concentrations of garden soil, pets and other animals
• high-risk activities (eg, excavation sites or spelunking and <i>Histoplasma capsulatum</i> )
• travel to areas endemic for pathogenic fungi (eg, southwestern United States and <i>Coccidioides</i> species), or to areas where tuberculosis is endemic



# BMR & Infección. Sociedades Pediátricas



## INFECTIOUS CONSIDERATIONS FOR PATIENTS **BEFORE** INITIATION AND **WHILE** RECEIVING BRMS

### General Precautions

The indications for intervening with biologics are often to reverse a serious clinical condition. Thus, deferring BRMs to provide protection against vaccine-preventable diseases often involves trading risks. Although, at times, it is clearly appropriate to defer BRMs so the patient can receive an immunization, it may not always be the case, and



**Servicio de  
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

# BMR & Infección: Consideraciones previas

---

- ▶ ¿Está incrementado el riesgo de infección con BMR?
- ▶ Si es así, ¿en qué casos? ¿con qué fármacos y qué gérmenes?
- ▶ ¿Esta situación es previsible?
- ▶ En los casos de riesgo, ¿qué medidas puedo tomar antes del inicio de la enfermedad?
- ▶ Una vez iniciado, ¿qué actitud tengo que tomar ante la presencia de fiebre o sospecha de infección? ¿en qué casos?
- ▶ ¿Se puede tratar de protocolizar las distintas situaciones de riesgo?



# Profilaxis previa al inicio de terapia con BMRs

Estado nutricional y terapia previa	Valorar desnutrición Uso de corticoides/metrotrexate
Infección por tuberculosis	Mantoux/Quantiferon/ Rx tórax
Vacunación previa	Estado vacunal Vacunas con virus atenuados (4 semanas)
Vacunación pre-tratamiento	Completar con virus varicela y gripe
Serología	Epstein Barr, Hepatitis B, Herpes virus
Historia familiar	Contactos de riesgo/completar inmunización familiar
Información general	Hábitos alimentarios/higiene

Protocolo específico servicio Gastroenterología infantil HGUA



# Actitudes preventivas y BMR.

---

## Situaciones específicas

- ▶ - Tuberculosis
- ▶ - Inmunización. Exposición a VVZ



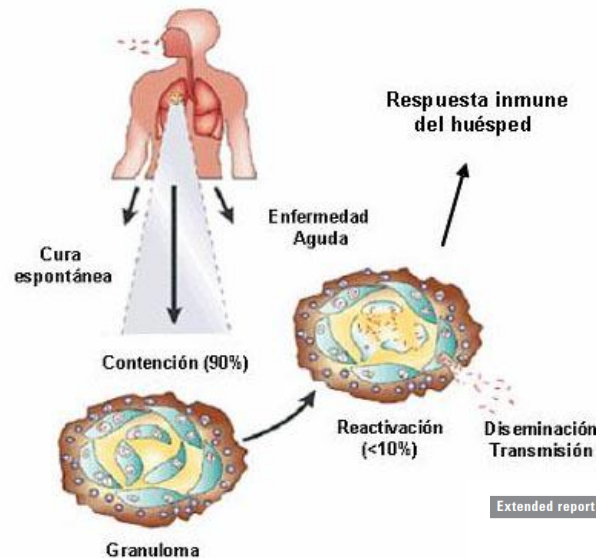
# Tuberculosis y BMRs

- Documentado aumento importante de reactivación de tuberculosis e infección de novo por micobacterias
- **SEIP** recomienda cribado a todos los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con inmunosupresores

## Specific Infections

### TB

Reactivation infections caused by organisms in the *Mycobacterium tuberculosis* complex have been associated with use of TNF inhibitors. TNF- $\alpha$  has been shown in mouse models to contribute to granuloma formation and to induce and maintain latency of TB



Extended report

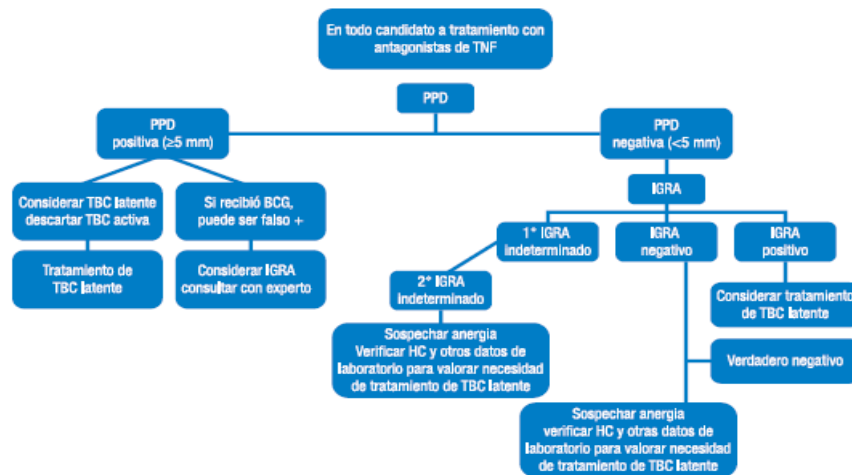
Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)

W G Dixon,<sup>1</sup> K L Hyrich,<sup>1</sup> K D Watson,<sup>1</sup> M Lunt,<sup>1</sup> J Galloway,<sup>1</sup> A Ustianowski,<sup>2</sup>  
B S R B R Control Centre Consortium, D P M Symmons,<sup>1</sup> on behalf of the BSR  
Biologics Register

(7)

# Cribado y profilaxis de tuberculosis en pacientes candidatos a BMRs

- ▶ Examen físico/historia familiar
- ▶ Mantoux/ **Quantiferón repetir cada 12 meses**
- ▶ Rx tórax
- ▶ Infección latente: TAC

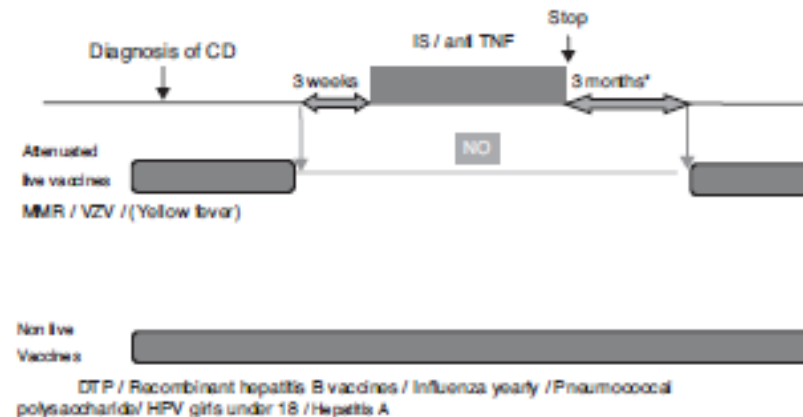


**Isoniacida 6-9m/  
Isoniacida+rifampicina 3m**  
No iniciar tratamiento con antiTNF  
alpha al menos un mes tras inicio de  
tratamiento con isoniacida

Figura 1. Algoritmo PPD/IGRA. Adaptado de la J of Rheumatology 2011(7),1234.

# Virus varicela zóster y BMR

- ▶ Pauta de vacunación 4 semanas previas a inicio de tratamiento
  - ▶ En caso de aparición suspender tratamiento e iniciar Inmunoglobulina específica y aciclovir
  - ▶ Uso de inmunoglobulina inespecífica
- ▶ [http://www.serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2015/02/Protocolo-USO-INMUNOGLOBULINAS-INESPEC%C3%8DFICAS\\_SP-HGUA-20161.pdf](http://www.serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2015/02/Protocolo-USO-INMUNOGLOBULINAS-INESPEC%C3%8DFICAS_SP-HGUA-20161.pdf)



# BMR & Infección: Consideraciones previas

---

- ▶ ¿Está incrementado el riesgo de infección con BMR?
- ▶ Si es así, ¿en qué casos? ¿con qué fármacos y qué gérmenes?
- ▶ ¿Esta situación es previsible?
- ▶ En los casos de riesgo, ¿qué medidas puedo tomar antes del inicio de la enfermedad?
- ▶ Una vez iniciado, ¿qué actitud tengo que tomar ante la presencia de fiebre o sospecha de infección? ¿en qué casos?
- ▶ ¿Se puede tratar de protocolizar las distintas situaciones de riesgo?



# Proceso febril o sospecha de infección & BMR

---

A pesar de las medidas preventivas...

↑ infecciones graves en pacientes con BMR

1. ¿Qué pacientes que toman BMR están inmunodeprimidos?
2. Situaciones especiales
3. ¿Cómo manejamos una infección en pacientes con BMR?



# ¿Qué pacientes que toman BMR están inmunodeprimidos?

**¿ En qué situaciones consideramos a un paciente pediátrico inmunodeprimido?**  
**Protocolo Unidad patología infecciosa Vall d'Hebron 2010**

- Paciente oncológico con neutropenia
- Receptor de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Receptor de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (en linfoma, leucemia, mieloma o regímenes de acondicionamiento intensos)
- Receptor de trasplante de órgano sólido
- Paciente con inmunodeficiencias primarias (combinada grave, linfopenia T-CD4 o síndrome hiperIgM)
- Dosis de glucocorticoides sistémico > 20mg de prednisona (o 2mg/kg/d) durante más de un mes**
- Tratamiento con alemtuzumab y eculizumab**
- Tratamiento con rituximab y neutropenia confirmada**
- Tratamiento con anakinra/ inhibidores TNFalpha y sospecha de infección grave**
- Paciente malnutrido con dos fármacos inmunosupresores**
- Paciente que toma 3 fármacos inmunosupresores**



# Infección durante tratamiento con BMRs: consideraciones específicas

---

Paciente pediátrico que recibe tratamiento con BMRs

¿Qué BMRs toma el paciente y qué efecto inmunosupresor induce?

Déficit combinado humoral/celular (1)	Neutropenia	Inactivación cascada complemento
Anti TNF alpha Anti IL1 y 6 BMRs+ corticoides	Rituximab	Eculizumab



# Abordaje infección en paciente con BMR

---

## ▶ Definir si está inmunodeprimido

Paciente pediátrico en tratamiento con **antiTNF alpha+ corticoides/ 2 o más inmunosupresores**

## ▶ Descartar brote/ agravamiento enfermedad de base o proceso infeccioso

Pruebas complementarias:

- Bioquímica (PCR y procalcitonina en primeras 6 horas)
- Hemograma
- Rx tórax
- Aspirado nasofaríngeo

## ▶ Pruebas complementarias

**Infección leve:** manejo ambulatorio

**Infección grave:** protocolo específico de antibioterapia empírica



# Infecciones prevalentes en pacientes consumidores de BMRs

## Notificación de efectos adversos post-comercialización (FDA)

### ▶ Aumento de infecciones virales/fúngicas

1. VVZ
2. Epstein Barr
3. Hepatitis B
4. Histoplasmosis
5. *Pneumocystis jirovecii*

### ▶ Infecciones moderadas-graves que involucran vía respiratoria, gastrointestinal y tejido cutáneo

1. *Streptococcus pneumoniae*
2. *Streptococcus pyogenes*
3. Nocardia, Legionella y Salmonella

Rev Arg Reumatol. 2014;25: 08-26

# Paciente pediátrico inmunodeprimido con fiebre.

## Manejo HGUA

---



### 1. Infección leve- manejo ambulatorio (\*)

- Amoxicilina-clavulánico 80mg/kg
- Amoxicilina+cotrimoxazol

### 2. Infección grave

- Cefotaxima IV o Vancomicina IV
- Valorar asociar cotrimoxazol 150mg/m<sup>2</sup>/día cada 12/ 24 horas

► <http://www.serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2015/02/SENSIBILIDAD-ANTIMICROBIANA-PEDIATRIA-2016.pdf>



# Situación especial: Rituximab

---

1. Neutropenia febril (rituximab): protocolo unidad oncología pediátrica HGUA <http://www.serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2015/06/Protocolo-FIEBRE-EN-EL-PACIENTE-ONCOLOGICO-SP-HGUA-2015.pdf>
  - ▶ Anticuerpos antineutrófilos circulantes
  - ▶ Grado depleción no relacionado con gravedad de infecciones
  - ▶ Iniciar tratamiento antibiótico con cefepime si las cifras de neutrófilos  $<1500$
  - ▶ Tratamiento: Estimulador colonia macrofágica(5mcg/kg)

GUIA IDSA 2010 DE PRACTICA CLINICA PARA EL USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES NEUTROPENICO.



# Situación especial: Rituximab

## 1. Neutropenia febril (rituximab) oncología pediátrica HGU

<content/uploads/2015/06/Protocolo-FIEBRE-EN>

- ▶ Anticuerpos antineutrófilos
- ▶ Grado depleción no relacionado
- ▶ Iniciar tratamiento antibiótico si neutrófilos  $<1500$
- ▶ Tratamiento: Estimulador de colonias

### (4) Factores clínicos de riesgo

Inestabilidad hemodinámica

Síntomas gastrointestinales que dificulten tratamiento oral

Alteración del estado de conciencia

Hipoxemia o enfermedad pulmonar subyacente

Insuficiencia hepática ( transaminasas x 5)

Insuficiencia renal ( $ClCr < 30\text{ml/min}$ )

GUIA IDSA 2010 DE PRACTICA CLINICA PARA EL USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES NEUTROPENICO.

# Situación especial: Eculizumab

---

## Pacientes en tratamiento con Eculizumab

(Protocolo Unidad infecciosa Hospital Vall d'Hebron 2015)

- ▶ Cefotaxima 200mg/kg/día IV repartidos cada 6-8 h
- ▶ Si sospecha de afectación SNC
  - ▶ Cefotaxima 300mg/kg/día IV +/- vancomicina 60mg/kg/día repartidos cada 6 horas.

En caso de alergia confirmada a  $\beta$ -Lactámicos

Levofloxacino < 5años: 10 mg/kg/12h IV >5años: 10 mg/kg/ 24h IV (D máx 500mg/24h)



# Temas pendientes

---

## Retos

- ▶ Escasos pacientes (pero ↑ en el futuro)
- ▶ Diferentes tratamientos y diferentes riesgos
- ▶ Ausencia de guías específicas
- ▶ Pacientes con alto riesgo de infección, que exigirán un manejo rápido y estandarizado
- ▶ ¿Se beneficiarían estos pacientes del tratamiento protocolizado en el síndrome febril sin foco?



# Conclusiones

---

- ▶ La terapia con BMRs ha mejorado la progresión de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en pediatría
- ▶ Grado variable de inmunodepresión y se ha asociado su uso con un incremento de infecciones graves por gérmenes oportunistas
- ▶ Evaluar el estado de inmunización del paciente contra tuberculosis, varicela y otras enfermedades oportunistas
- ▶ Las guías pediátricas recomiendan la vacunación con virus atenuados 4 semanas antes de iniciar tratamiento con BMRs



## Conclusiones II

---

- ▶ Se ha descrito un aumento importante de riesgo infeccioso en pacientes con BMRs no disponemos en la actualidad de protocolos específicos de manejo de estos pacientes
- ▶ El manejo protocolizado de estos pacientes ayudará a manejar infecciones graves asociadas a la inmunodepresión



# Bibliografía

---

1. Dele Davies H. Infectus complications with the use of biologic response modifier in infants and children. Pediatrics. 2016; 138: e1-e21.
2. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, Koletzko S, Dias JA, Misak Z, Rahier JF, Escher JC, ESPGHAN IBD Porto Group. Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients o Group Commentary. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 830-7.
3. Wintherop K. Tumor necrosis factor alpha inhibitors: bacterial, viral and fungal infections. Uptodate.(13/02/2017)[www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors](http://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors)
4. Le Saux N, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks. Paediatr Child Health. 2012; 17:147-50.
5. Jordán, R, Valledor, A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. Rev Arg Reumatol. 2014; 25: 8-26.

