



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE PEDIATRIA**

**FRECUENCIA DE INFECCIONES ACTIVAS Y LATENTES EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON USO DE TERAPIA BIOLOGICA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

PRESENTA

GLORIA ADRIANA RAMIREZ SOSA
Residente de tercer año de Pediatría.
email: adriy0410@gmail.com

TUTORES

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas
Médico adscrito al servicio de Infectología Pediátrica UMAE HP CMN SXXI
mail: drdanielpacheco@gmail.com tel. 5556276900 ext. 22462

Dra. Patricia Yáñez Sánchez
Medico adscrito al servicio de Reumatología Pediátrica UMAE HP CMN SXXI
mail: patyanez2000@gmail.com tel.55626900 ext. 22457

Dra. Karla Miranda Barbachano
Medico adscrito al servicio de Gastroenterología Pediátrica UMAE HP CMN SXXI
mail: kamirandabarchano@gmail.com tel.55626900 ext. 22365

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SINODALES

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano

Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez

Dra. Sonia González Muñiz

INDICE

INDICE.....	1
RESUMEN	3
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACION	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	20
HIPOTESIS.....	20
OBJETIVOS.....	20
METODOLAOGIA	21
CRITERIOS.....	22
OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	23
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	27
ASPECTOS ETICOS.....	28
RESULTADOS	29
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES	39
PROPUESTA DE ALGORITMO.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
ANEXOS	46

RESUMEN

INTRODUCCION. Las enfermedades autoinmunes son procesos crónicos de gran coste e impacto negativo en la calidad de vida del paciente, dentro del tratamiento se incluye la terapia biológica, su uso se ha relacionado con reactivación de infecciones latentes como tuberculosis e infecciones secundarias a familia Herpes. En algunos estudios clínicos existen recomendaciones sobre el cribado necesario antes y durante el uso de terapia biológica; sin embargo, no existe guía internacional que evalúe por completo las infecciones latentes involucradas o la presencia de infecciones activas durante el tratamiento con este tipo de fármacos en pacientes pediátricos. **OBJETIVOS** Identificar la frecuencia de infecciones latentes y activas en pacientes pediátricos en tratamiento con terapia biológica. **TIPO DE ESTUDIO** observacional, longitudinal y descriptivo. **MATERIAL Y METODOS** Cohorte descriptiva, se obtuvieron los datos a partir del expediente electrónico y base de datos de laboratorio de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. **RESULTADOS** Se incluyeron 45 pacientes, 80% mujeres y en su mayoría adolescentes (75.5%); la artritis idiopática juvenil fue la enfermedad más frecuente (86.6%), el empleo de terapia biológica fue mayor a 12 meses en 73.3%. Se identificó tuberculosis latente, con prueba de tuberculina positiva (PPD) en 34%, anticuerpos IgG vs CMV en 52%. Se identificaron dos pacientes con anticuerpos IgM para CMV y dos para IgM VCA VEB, todos ellos sin traducción clínica. Las pruebas con mayor reactividad fue PPD (28.2%). En pacientes con artritis idiopática juvenil hubo reactividad al PPD en 80% y en niños con colitis ulcerativa crónica intestinal (CUCI) IgG CMV positiva en (80%). El esquema etanercept + metrotexato fue el más frecuentemente empleado (24.4%). **CONCLUSIONES** En nuestra población pediátrica con uso de terapia biológica, la principal infección detectada fue tuberculosis latente. La prevalencia de anticuerpos IgG para CMV fue elevada, pero sin detectar infecciones activas, apoyando la recomendación de no solicitar su búsqueda en pacientes asintomáticos. Considerando un mayor riesgo de complicaciones asociadas a reactivación/infección aguda de virus como Epstein-Barr, varicela zoster, y virus hepatotropos se recomienda solicitar su cribado. La frecuencia y tipo de infecciones asociadas a uso de terapia biológica en niños es diferente a la reportada en adultos y relacionada a las enfermedades endémicas prevalentes de cada región.

PALABRAS CLAVE. Terapia biológica, infecciones latentes, pediatría.

ANTECEDENTES

Las enfermedades autoinmunes son procesos crónicos que han adquirido mayor importancia en los últimos años debido a su gran coste e impacto negativo en la calidad de vida del paciente. Los fármacos que regulan la respuesta inmune han ganado relevancia en los últimos 50 años ya que modifican la historia natural de la enfermedad. El inicio oportuno del tratamiento favorece el retardo en las recaídas y repercute en la calidad de vida¹.

En pediatría, dentro de las principales enfermedades autoinmunes se encuentran la artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa crónica (CUCI), enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (LES); entre otras². En cuanto a los fármacos empleados; de manera general se pueden dividir en fármacos biológicos modificadores de la enfermedad, que dependiendo de su mecanismo o sitio de acción a su vez se clasifican en:

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), los cuales son medicamentos biológicos de primera línea (Etanercept, adalimumab e infliximab). El factor de necrosis tumoral es una molécula involucrada en la reacción aguda inducida por la inflamación y es capaz de reclutar otros mediadores pro-inflamatorios después de su producción desencadenando la respuesta inflamatoria autoinmunitaria; ejerce su acción mediante unos receptores de diferente peso molecular (p75 y p55) que se sitúa en la membrana celular y se desprenden como mecanismo regulador de la inflamación al inhibir competitivamente la unión del TNF a la membrana. Etanercept es una proteína de fusión recombinante que actúa como un receptor señuelo, une 2 receptores de p75 al fragmento c de una inmunoglobulina G humana, de manera que es capaz de unirse a dos moléculas de TNF y evitar su acción sobre los receptores de membrana. Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico y adalimumab es de origen humano.
- Inhibidor de linfocitos T (Abatacept). Es una proteína de fusión recombinante que actúa inhibiendo la activación de las células T, bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 de las células presentadoras de antígeno al CD28 del linfocito T. La finalidad es desactivar la respuesta inmuno/inflamatoria

acelerada, característica de la enfermedad, y reponer la homeostasis normal en el sistema inmune³.

- Depletores de las células B (Rituximab). Este anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la molécula CD20 de los linfocitos humanos, esta citotoxicidad es mediado por el receptor de las IgG FcγRIII. Además la lisis dependiente del complemento y la apoptosis pueden contribuir a la eliminación de las células B inducida por Rituximab⁴.
- Antagonistas de interleucina 6 (Tocilizumab). Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra el receptor, soluble y de membrana de la interleucina 6 (IL-6)⁵. A pesar de que han mostrado una buena efectividad y adecuada relación costo-beneficio⁶, aún existen interrogantes sobre su seguridad cuyo uso se ha relacionado con enfermedades neoplásicas, inmunológicas e infecciosas^{2,7}. Se han reportado índices de infecciones graves (100 pacientes-años 95% IC)⁸ de 5.2 para Tocilizumab siendo similar para el resto de agentes anti TNF; siendo las infecciones más frecuentes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis y diverticulitis.

Los fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad (metotrexato): Inhiben de forma reversible la síntesis de las proteínas purinas y pirimidinas actuando como falso sustrato de la dihidrofolato reductasa. En particular, el metotrexato intracelular en forma de poliglutamatos impide la síntesis de purinas al bloquear la 5-aminoimidazol-4carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC), la enzima terminal de esta ruta metabólica. Así mismo inhibe la síntesis de pirimidinas al bloquear la timidato sintetasa. Disminuye la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 12A, el interferón IFN-γ y aumenta la expresión de genes codificadores de proteínas antiinflamatorias como IL4 e IL10. Una de las hipótesis, que mayormente se relaciona con su efecto en las patología autoinmunes es derivada de su acción en forma de poliglutamatos sobre las enzimas citoplasmáticas; bloqueando la formación de formilcoadenosin-imidazol-carboxamida-ribonucleótido (FAICAR), al inhibir la acción de icoadenosin-imidazol-carboxamida-ribonucleótido (AICAR) lo que, por inhibición competitiva de la adenosina monofosfato desaminasa, provoca un acumulo de AMPc; la célula expulsa es AMPc donde se transforma en adenosina, uniéndose al receptor A2a del linfocito, favoreciendo la síntesis

de pKA, que a su vez bloquea la formación de NF- κ B y con ello la síntesis de citocinas proinflamatorias de acuerdo a Montesinos et al⁹.

Fármacos biológicos modificadores de la enfermedad y su relación con procesos infecciosos

La reactivación de infecciones latentes (comúnmente tuberculosis e infecciones por herpes zoster) son una de las complicaciones más importantes del uso de estos fármacos¹⁰. El efecto inmunosupresor se ha relacionado con el incremento en la frecuencia o reactivación de enfermedades infecciosas, aumento en la incidencia de las infecciones oportunistas y latentes ^{11,12}. Se han realizado múltiples revisiones en la literatura mundial para establecer aquellos patógenos que se deben considerar como infecciones latentes de comportamiento oportunistas en pacientes con terapia biológica¹³ mismas que se presentan en la tabla 1; se dividieron en dos grupos: definitivas, aquellas que pueden suceder a pesar de no tener datos de inmunosupresión pero puede sugerir alteraciones en la inmunidad del paciente y probables aquellas que se manifiestan con mayor frecuencia en el uso de terapia biológica¹⁴.

Tabla 1. Patógenos y/o presentaciones que deben sugerir alteraciones en la inmunidad de los pacientes en tratamiento con terapia biológica¹³.

Definitivo	Probable
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Paracoccidioidomicosis
<i>Citomegalovirus</i>	<i>Sporothrix schenckii</i>
Bartonellosis	<i>Cryptosporidium sp.</i>
Toxoplasmosis	Leishmaniasis
Coccidioidomicosis	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Histoplasmosis	<i>Campylobacter jejuni</i>
Aspergilosis (invasiva)	<i>Shigella spp.</i>
Candidiasis (invasiva)	Vibriosis
Herpes Zoster	<i>Herpes virus</i>
Tuberculosis	
Reactivación de Virus Hepatitis B	
Salmonelosis (invasiva)	

De acuerdo al mecanismo de acción, a estos fármacos se las ha relacionado con la aparición, reactivación o presentación severa de ciertas infecciones¹⁵.

Inhibidores del TNF- α . (etanercept, infliximab, adalimumab, entre otros.): El TNF- α es producido por los linfocitos T, células natural killer (NK), mastocitos y fagocitos; entre sus funciones se encuentran el aumentar la habilidad de los macrófagos para fagocitar a las micobacterias produciendo ácido nítrico¹⁶; inducir el catabolismo a nivel muscular, síntesis de reactantes de fase aguda a nivel hepático, favorecer al factor estimulante de colonias granulocíticas, aparición de fiebre, apoptosis de células tumorales, formación y mantenimiento del granuloma; así como, contra algunos organismos en específico como *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Molluscum contagiosum* entre otros.

En particular, infliximab se ha relacionado con la reactivación de infecciones latentes y aumentando discretamente el riesgo de infecciones graves¹⁶; usualmente se presenta durante los primeros dos meses del tratamiento reportando entre las infecciones más frecuentes¹⁷:

- Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) puede tener presentación bifásica, la cual ocurre dentro de los primeros tres meses del uso de la terapia biológica (primoinfección) y una tardía (reactivación). En pacientes con uso de terapia biológica, se ve incrementada su reactivación dos veces más que la población en general¹⁸. De acuerdo con la OMS en el 2015 se estima la prevalencia de TB en la población general de 13 millones de casos, mientras que en México se registran 58 enfermos nuevos y casi seis muertes por día¹⁹. Durante el abordaje de pacientes con uso de terapia biológica es de vital importancia realizar: historia clínica completa, información del sitio de nacimiento, riesgo de exposición a tuberculosis, uso de tratamiento antifímico previo y vacunación. Las manifestaciones clínicas suelen ser atípicas extrapulmonares (65%), diseminadas (25%). Para el diagnóstico se recomienda el uso de prueba de tuberculina, prueba que se basa en la hipersensibilidad retardada mediada por células a ciertos componentes antigénicos del bacilo, en extractos proteicos purificados derivado de tuberculina (PPD). Los linfocitos al estar en contacto con los antígenos de PPD liberan citocinas en la zona de inoculación y en un lapso de 48 horas se activan macrófagos, producen edema,

acúmulo de células mononucleares y depósitos de fibrina. Esta reacción se manifiesta como eritema e induración en un periodo de 48 a 72 horas tras la inoculación. Se realiza una aplicación intradérmica de 0.1 ml de PPD en la superficie dorsal del antebrazo, se lee 48-72 horas después, se mide transversalmente al eje mayor del antebrazo y se anota en milímetros, midiendo exclusivamente la induración, los valores positivos se presentan en el cuadro 1, estos de acuerdo con la asociación Americana de Pediatría.

Cuadro 1. Valores positivos de PPD en niños

<p>Induración \geq 5mm</p> <p>Niños en contacto cercano con un caso confirmado de tuberculosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Sin tratamiento Iniciando tratamiento aún con sintomatología Con tratamiento no supervisado <p>Niños sospechosos de padecer tuberculosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiografía de tórax con cambios radiológicos que sean compatibles con tuberculosis activa o previamente activa. Evidencia clínica de tuberculosis <p>Niños con infección por VIH y niños inmunosuprimidos por tratamiento con esteroides u otras drogas.</p> <p>Induración \geq 10mm</p> <p>Niños con alto riesgo de enfermedad diseminada</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños menores de cuatro años de edad Factores médicos de riesgo, como: enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, desnutrición. <p>Niños con mayor riesgo de exposición a casos de TB</p> <ul style="list-style-type: none"> Nacidos o hijos de padres nativos de regiones con alta prevalencia de TB: Latinoamérica, Asia, África Viajes a regiones con alta prevalencia Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, usuarios de drogas intravenosas, indigentes <p>Induración \geq 15mm</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños de 4 años o más sin factores de riesgo agregados.
--

Falso negativo en terapia inmunosupresora con corticoesteroides u otras drogas. La PPD puede ser administrada al mismo tiempo que se inicia la terapia sistémica con corticoesteroides y tanto los resultados positivos como negativos son seguros. Si la PPD se coloca posterior al inicio de la terapia inmunosupresora un resultado positivo es seguro, pero el resultado negativo puede ser real o falso. En caso de obtener una lectura negativa y al repetirlo 6 a 12 meses después es positiva se identifica conversión²⁰, en caso de volver a presentar resultado negativo, considerar

nuevo tamizaje en 1-3 semanas, de ser negativo se considera que la persona no presenta infección por tuberculosis. De ser positiva se considera efecto “booster”(de recuerdo o de refuerzo), que se produce cuando una persona ha estado en contacto con el bacilo y se la persona se considerara infectada²¹.

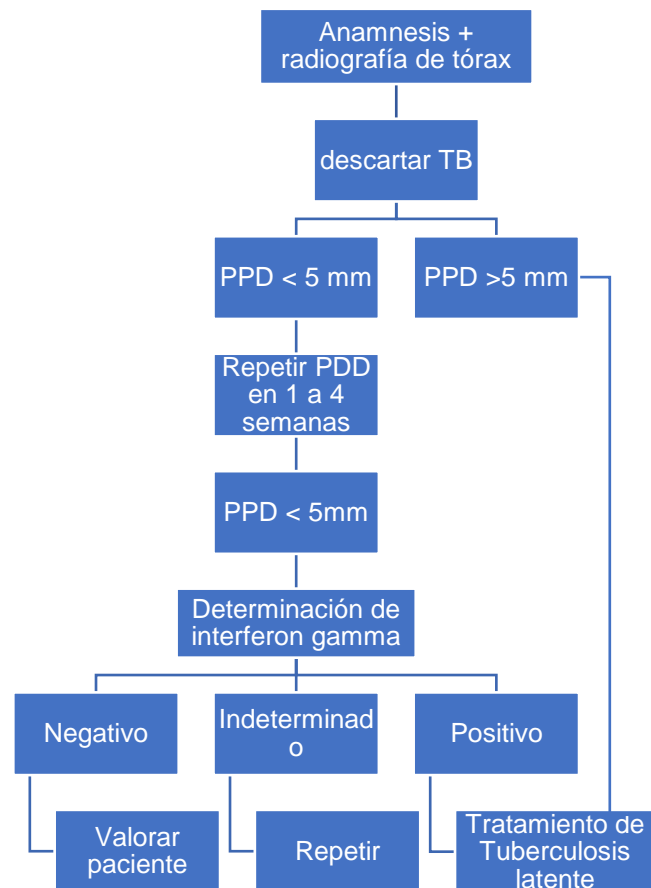
Dentro de la valoración se sugiere realizar radiografía de tórax, ultrasonido abdominal y examen físico detallado.

Idealmente si el PPD es negativo se debe de realizar una prueba IGRA (ensayo de liberación de interferón gamma) basados en la liberación de TNF γ luego de la exposición al antígeno de tuberculosis (QuantiFERON Gold in tube QFT-GIT y T-SPOT.TB). Puede ser útil para desenmascarar los casos de anergia.

Los fármacos anti TNF interfieren con la respuesta innata y adaptativa que es esencial para contener la infección en los granulomas. Infliximab es el agente que más se ha relacionado a TB debido a que produce un bloqueo completo, etanercept confiere un menor riesgo dentro de los anti TNF. Se encontró para el infliximab una tasa de incidencia media de TB de 284.5 por 100 000 personas año, para adalimumab 203 por 100 000 personas año y etanercept 85.5 por 100 000 personas año²²²³.

Para la valoración de los paciente con uso de terapia biológica, se propone el esquema 1²³:

Esquema 1. Tamizaje previo al uso de drogas inmunosupresoras. “Tomado de GUIA NACIONAL PARA EL MANEJO DE TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES”²³



En caso de PPD menor de 5 o determinación de interferón gamma (IGRA) se debe de valorar:

- Riesgo de exposición del paciente a TB previa o actual
- Situación actual de inmunosupresión por patología o fármacos
- Severidad de la inmunosupresión futura con lo cual se sugiere consulta con el infectólogo y/o neumólogo.

Se realiza quimioprofilaxis en las siguientes circunstancias:

- Resultado positivo en cualquiera de los dos pruebas: IGRA o PPD.
- Si el PPD fuera anérgico y el IGRA indeterminado (como consecuencia del inmunocompromiso del paciente).
- Radiografía de tórax o tomografía de tórax con imagen sugestiva

No se realiza quimioprofilaxis si:

- Ya recibió quimioprofilaxis previamente y no hay nueva noción de contacto.
- Si ya recibió tratamiento completo para tuberculosis y no hubo noción de contacto posterior no sería necesario realizar una profilaxis.

Es necesario suspender el tratamiento biológico si el paciente desarrolla tuberculosis latente, se inicia tratamiento con 9 meses de isoniazida o isoniazida más rifampicina por 3 meses o bien rifampicina por 4 meses en caso de ser resistentes o intolerantes a la isoniazida y reanudar la terapia biológica luego de dos meses del inicio del tratamiento antifímico o un mes después del inicio de profilaxis si este es el caso^{24 25}.

El tamizaje se debe realizar lo más precozmente al diagnosticar enfermedad autoinmune, reumatológica o inflamatoria intestinal, idealmente antes de iniciar la inmunosupresión. Si el paciente se encuentra ya en tratamiento con terapia biológica, tiene riesgo medio-alto de exposición a TB y el cribado inicial fue negativo, se recomienda seguir con un tamizaje periódico, se sugiere realizarlo cada 1 a 2 años; usando PPD y radiografía de tórax²³.

- Varicela. Las manifestaciones clínicas de la reactivación por varicela zoster (VVZ) en pacientes inmunosuprimidos pueden incluir queratitis, necrosis retinal, síndrome de Ramsay Hunt o formas graves diseminadas con compromiso de SNC, hepático y gastrointestinal que pueden manifestarse con pocas o sin lesiones cutáneas. De acuerdo a Che H y cols., quienes incluyeron 6 series norteamericanas, europeas y estudios clínicos comparativos de anti-TNF α y fármacos modificadores de la enfermedad en adultos con artritis reumatoide, evidencio el riesgo incrementado de reactivación de herpes zoster con anti-TNF α (RR 1,61 [IC 95%, 1,16-2,13], p =0,004)²⁶. Es importante registrar los niveles de IgG para identificar los pacientes seronegativos. Aquel paciente susceptible de primoinfección por VVZ o reactivación de VVZ debe ser evaluado para ver si puede o no recibir la vacuna anti-varicela o contra herpes zoster, respectivamente. Debido a que estas vacunas son de virus vivos atenuados es ideal realizarlo con antelación mayor a 4 semanas previo al inicio de la terapia biológica con la finalidad de llevar a cabo la vacunación oportuna previo al inicio de la terapia biológica así como la aparición de complicaciones⁷. Si

el paciente ya se encuentra con uso de terapia biológica no es recomendable la vacunación²⁶.

- Citomegalovirus (CMV). Asociación con la reactivación por CMV con exacerbaciones en la enfermedad inflamatoria intestinal, la depleción de las células T desencadena con frecuencia reactivación y enfermedad por CMV y las diferentes manifestaciones clínicas.
- Hepatitis B. La reactivación es más frecuente en uso de tratamientos como infliximab, aún más si el tratamiento se relaciona con esteroides^{27,28}. Es necesario identificar previo al inicio de este tipo de fármacos, mediante serología el anticuerpo core de hepatitis B (HBcAb), antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y a reserva el uso de los niveles del antígeno E de hepatitis B¹⁵ para poder categorizar adecuadamente a los pacientes.
- Parasitosis intestinal. La prevalencia de este tipo de patógenos en el país es muy alta, entre los patógenos más frecuentemente reportados se encuentran *Entamoeba coli*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis* que se obtiene secundario a la contaminación de las aguas y alimentos. La importancia de buscarlo intencionadamente destaca por las complicaciones aumentando la mortalidad, esto relacionado con la función disminuida de la Th2²⁹, llevando un riesgo mayor de síndrome de hiperinfección. De los medicamentos que se reportan como profilaxis en pacientes inmunodeprimidos concluyen que el antihelmíntico más efectivo es la ivermectina por 2 días y repetirlo a las 2 meses, como profiláctico se sugiere cada 6 meses³⁰. En caso de detectar pacientes positivos a giardiasis se debe de tratar con metronidazol durante 5-7 días de persistir se puede repetir un segundo ciclo de metronidazol o uno de segunda línea como es el albendazol³¹.
- Enfermedad de Chagas. No ha sido considerado como un microorganismo oportunista y su asociación con enfermedades autoinmunes ha sido mínima. Se ha documentado experimentalmente, que el uso de anti-TNF en ratones con *Trypanosoma cruzii* incrementa el riesgo de cardiopatía. Por lo que la recomendación es investigar los anticuerpos IgG en regiones donde es endémico por el potencial de reactivación³².

Enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos que requieren tratamiento con terapia biológica

Dentro de las infecciones más frecuentes reportadas para pacientes con artritis reumatoide juvenil se encuentran: infecciones por herpes virus en los pacientes con antecedente de varicela, que posteriormente se reactiva como herpes zoster ³³; a pesar de que alrededor del 50% de los pacientes reportados presentaban vacuna contra varicela. Los siguientes en frecuencia son: tuberculosis, candidiasis, infecciones por virus del papiloma humano, infección por *Pneumocystis jirovecii* (frecuencia de presentación mayores al 3%).

De los pacientes con infecciones latentes documentadas, como tuberculosis y herpes zoster, la mayoría de los casos se reportan con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (en un 90.9 y 70.8% respectivamente) y metotrexato (90.9 y 56.9% respectivamente)³⁴.

En cuanto a las patologías gastrointestinales, destaca la enfermedad de Crohn que dentro de sus esquemas de tratamiento se menciona el uso de metotrexato, infliximab y adalimumab, en pacientes pediátricos se reporta un incremento en los procesos infecciosos, en aquellos que recibieron esquemas en los que los intervalos de administración fueron cortos, mostrando que hasta el 73.6% de los pacientes pediátricos que recibían el tratamiento cada 8 semanas mostraban algún tipo de infección activa respiratoria. En menor incidencia también se reportó la presencia de infecciones por herpes zoster, *Listeria monocytogenes*, virus Epstein Barr, *Legionella pneumophila*, *Salmonella spp*, *Clostridium difficile* y *Mycobacterium tuberculosis*.³⁵

En la **tabla 2** se muestra una serie de estudios en los que se relacionó el uso de terapia biológica en patologías reumatológicas y gastrointestinales autoinmunes y su relación con infecciones oportunistas y latentes, siendo la infección por Herpes zoster la más frecuente.

Tabla 2. Reporte de infecciones relacionadas con fármacos biológicos y sintéticos modificadores de la enfermedad, serie de registros y ensayos clínicos.

Autor	Lugar, año	Tipo de padecimiento	No. De pacientes incluidos	Tipo de terapia biológica	Tipo de infección detectada /No. De pacientes identificados
<i>Beukelman et. Al</i> ¹²	Birmingham, 2013	Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	8503 niños	Etanercept	Coccidioides / 3 Salmonela / 5 Herpes Zoster/32
<i>Hyams et. Al</i> ⁶⁶	Hartford, 2011	Enfermedad de Crohn	60 niños	Infliximab	Infecciones respiratorias agente no especificado / 22 Infección por herpes zoster / 1
<i>Woerner et al</i> ⁷	Suecia, 2013	AIJ	74 niños	Etanercept Infliximab Adalimumab Anakinra Tocilizumab	Listeriosis/2 Histoplasmosis/1 Hepatitis por CMV/1 Mononucleosis/2 Bronquitis/8 Gastroenteritis/7 Infecciones por virus varicela zoster/3
<i>CLIPPER trial</i> ⁸	EUA 2013	AIJ Artritis oligoarticular Entesitis	127 niños	Etanercept	Infecciones graves no especificadas / 13 Infecciones oportunistas no especificadas / 2
<i>Zuber Z, et al</i> ⁸	Polonia, 2011	AIJ	188 niños	Etanercept	Infecciones respiratorias graves / 16 Infecciones por herpes /38 Varicela / 8 Gastroenteritis agente no especificado/ 32 Infecciones del tracto urinario agente no especificado / 20 Infección por virus Herpes zoster / 3
<i>German BIKER</i> ³⁷	Alemania, 2008	AIJ	2000 niños	Etanercept Adalimumab	Infecciones bacterianas, agente no especificado/14

					Infecciones virales no especificadas / 10 Infecciones severas no especificadas/1
<i>STRIVE</i>	EUA,2012	AIJ	838 niños	Metotrexato 301 Adalimumab/537	Pielonefritis agente no especificado / 1 Varicela /2 Pielonefritis agente no especificado / 4 Neumonía agente no especificado / 2 Varicela / 1
<i>Tarkiainen M, et al.</i> ¹⁴	Rusia, 2011	AIJ	122 niños	Infliximab	Infecciones respiratorias superiores agente no especificado Monoliasis/2 Herpes Zoster/1
<i>Pharmachild.</i> ²⁸	Europa, 2017	AIJ	106 niños	Infliximab	Infecciones por Herpes zoster/ 72 Tuberculosis pulmonar / 6 Neumonía por <i>Candida albicans</i> / 4 Infecciones por citomegalovirus / 3
<i>Hyams J et al.</i>	EUA, 2011	Enfermedad inflamatoria intestinal	112 niños	Infliximab	Infección de vía aérea superior, agente no especificado / 22 Absceso tiroideo agente no especificado /6 Herpes zoster / 1
<i>RupertoN, et al.</i> ³⁸	EUA, 2010	AIJ	68	Abatacept	Dengue / sin dato Erisipela/ sin dato herpes zoster/sin dato

De acuerdo con la bibliografía consultada, se han hecho diferentes propuestas sobre el cribado necesario para la prevención de infecciones oportunistas y latentes, antes y durante el tratamiento en la **tabla 3** se presenta los estudios sugeridos.

Tabla 3. Cribado sugerido antes y durante el uso de terapia biológica para infecciones latentes y oportunistas de acuerdo con diferentes revisiones internacionales.

Pruebas sugeridas	Giancane, 2020**	Pérez-Díaz, 2016	AAP, 2016**	Andrisani, 2016	Abreu, 2016	Winthrop, 2015	Beukelman, 2013**
HBsAg		X	X	X	X	X	X
HBcAg		X	X	X	X	X	X
anti-VHC		X		X	X	X	X
ac-VIH		X		X	X		
anti-VHA		X			X		
EA-EBV	X	X	X	X	X		
IgM-VCA	X	X	X	X	X		
IgG-CMV					X	X	
IgM-CMV					X	X	
anti-VHS1 y antiVHS2	X				X		
IgG anti-VHS1	X				X	X	
IgM anti-VHS1	X				X	X	
IgG anti-VHS2	X				X	X	
IgM anti-VHS2	X				X	X	
IgG-VVZ	X		X	X	X	X	X
VDRL		X			X		
IgG anti-sarampión					X		
PPD	X	X		X		X	X
IgM anti-T. gondii		X					X
IgG anti-T. gondii		X					X
Trypanosoma cruzi		X					
Coproparasitoscópico		X					
Hongos		X	X		X		

**Estudios en poblaciones pediátricas. Abreviaturas: HBsAg, antígeno de superficie Hepatitis B; HBcAg, antígeno core hepatitis B; anti-VHC, anticuerpo contra hepatitis C; ac-VIH anticuerpo contra virus de la inmunodeficiencia humana; anti-VHA, anticuerpo contra virus hepatitis A; EA-EBV, antígeno temprano Epstein Barr; IgM-VCA, anticuerpo IgM contra antígeno de cápside viral del virus de Epstein Barr; IgG-CMV, anticuerpo IgG citomegalovirus; IgM-CMV, anticuerpos IgM citomegalovirus; anti-VHS1, anticuerpo herpes virus 1; anti-VHS2, anticuerpo herpes virus 2; IgG anti-VHS1, anticuerpos IgG virus herpes 1; IgM anti-VHS1 anticuerpos IgM virus herpes 1; IgG anti-VHS2, anticuerpos IgG virus herpes 2; IgM anti-VHS2 anticuerpos IgM virus herpes 2; IgG-VVZ, anticuerpos contra IgG virus varicela zoster; VDRL, prueba serológica para sífilis; IgG anti-sarampión, anticuerpo IgG contra virus sarampión; PPD derivado proteico purificado; IgM anti-T. gondii, anticuerpo IgM contra toxoplasma gondii; IgG anti-T. gondii, anticuerpo IgG contra *Toxoplasma gondii*.

Basado en lo anterior, no existe en la actualidad una guía internacional única acerca de las pruebas de cribado necesarios para el inicio y continuación de terapia biológica en la población pediátrica, sin embargo hasta el momento las recomendaciones son las mismas en población adulta como pediátrica.

La importancia del presente estudio se debe a que los fármacos modificadores de la enfermedad han mejorado el manejo y pronóstico de las enfermedades autoinmunes, a su vez es vital destacar los efectos adversos y complicaciones secundarios; los más frecuentes son cefalea, dolor abdominal, náuseas y fiebre al día siguiente de su uso. El riesgo de infecciones, aparición de tumores de piel y linfomas ³⁹¹⁸.

Como se ha mencionado previamente, se demuestra la importancia de reconocer los efectos que los medicamentos tiene sobre la inmunidad humoral y celular ³³, y su relación con los procesos infecciosos. De acuerdo con Sihng et al⁴⁰ quienes realizaron un metaanálisis sobre el riesgo de infecciones en paciente adultos con artritis reumatoide y en tratamiento con terapia biológica; en donde se verificaron el uso dos a tres fármacos biológicos, esta comparativa demostró un incremento en las infecciones graves (6 por 1000 año para dosis estándar de fármaco biológico y 17 por 1000 por años para dosis altas).

Estudios como el presente se requieren para ampliar el conocimiento de los riesgos que conlleva el inicio del uso de terapia biológica, determinar el tipo y frecuencia de agentes infecciosos involucrados y con ello poder detectar oportunamente estos episodios en población pediátrica; a nivel nacional y en Latinoamérica no existen publicaciones relacionados con este tópico.

JUSTIFICACION

Existen múltiples publicaciones internacionales con recomendaciones médicas, previo al inicio de la terapia biológica, particularmente sobre la importancia y beneficio de detectar infecciones latentes en su mayoría en la población adulta, con la intención de implementar medidas profilácticas.

Nuestro Hospital es una Unidad Médica de Alta Especialidad, donde desde hace más de 10 años se han empleado terapia biológica, sobre todo en padecimientos autoinmunes de índole reumatológico o gastroenterológico.

Debido a lo anterior, es imperativo identificar oportunamente infecciones latentes y activas en pacientes con empleo de terapia biológica y aquellos candidatos a recibirla; con la finalidad de reducir el riesgo de infecciones previo y durante el tratamiento.

En pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes gastrointestinales y reumatológicas, que reciben tratamiento con fármacos biológicos a pesar de que se realiza el cribado antes del inicio de tratamiento y posteriormente anual, se carece de trabajos de investigación que establezcan la frecuencia de infecciones latentes y activas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento de las enfermedades autoinmunes ha aumentado debido a la mejoría en las técnicas y criterios de diagnóstico, así como avances importantes en el tratamiento, lo que ha permitido un aumento en la sobrevida de estos pacientes.

En el ámbito de la pediatría aún se encuentra poco estudiado el efecto de la terapia biológica y su relación con infecciones de tipo latente; como lo es la tuberculosis o la reactivación de ciertos virus como Hepatitis B y Herpes.

Hoy en día, no se cuenta con una guía de recomendaciones o un algoritmo de cribado específico a implementar previo al uso de esta terapia en paciente pediátrico, ni un estudio con la frecuencia de este tipo de infecciones en América Latina, a pesar de ellos se siguen las indicaciones de las guías de tratamiento de los pacientes adultos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el tipo y frecuencia de infecciones activas y latentes que se presentan en pacientes pediátricos con padecimientos autoinmunes (reumatología y gastroenterología) con terapia biológica atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS

En pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune y uso de terapia biológica se espera encontrar al menos un 20-35% de procesos infecciosos activos/latentes basado en un estudio previo donde se detectó una frecuencia de 35% de casos con tuberculosis latente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar la frecuencia de infecciones latentes y activas en pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad autoinmune, en los departamentos de gastroenterología y reumatología en tratamiento con terapia biológica, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 – junio 2020.

OBJETIVO ESPECIFICO

- Determinar la frecuencia de infecciones latentes y activas de acuerdo con la terapia biológica empleada y el tipo de padecimiento.
- Determinar la proporción de pacientes con adecuado cribado para estudio de infecciones latentes con empleo de terapia biológica; tomando en cuenta de los cribados recomendados en la literatura (**tabla 3**), las pruebas sugeridas a realizar en por lo menos el 50%

METODOLOGIA

Lugar de realización del estudio. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freud”. Departamentos de Infectología, Reumatología y Gastroenterología Pediátrica.

Diseño del estudio: Estudio de cohorte descriptiva, prospectivo y descriptivo

Material y métodos. Durante la investigación se tomó en cuenta la fecha de inicio de la terapia biológica, los estudios realizados y la reactividad mostrada en los mismos. Los datos se obtuvieron de las bases de datos de pacientes con uso de terapia biológica, de los departamentos de Reumatología y Gastroenterología de la UMAE HP CMN SXXI. De cada caso se describieron las variables demográficas, así como las relacionadas con terapia biológica: fecha de inicio de tratamiento, tiempo de diagnóstico, tipo y duración del tratamiento.

En todos los casos se verificó de manera individualizada si fueron realizadas las pruebas de tamizaje recomendadas: prueba PPD, IgG Hepatitis A, anticuerpos vs Hepatitis C, identificación del anticuerpo de Hepatitis B core, Antígeno de superficie Hepatitis B (HBsAg), IgG Herpes virus 1, IgG Herpes virus 2, prueba de identificación de enfermedades venéreas (VDRL), IgG para varicela zoster (VVZ), Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VEB), *Toxoplasma gondii*, Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y coproparasitoscópico.

Participantes: pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad autoinmune registrados en el servicio de Gastroenterología y Reumatología pediátrica, en tratamiento con terapia biológica.

Análisis estadístico. Estadística descriptiva, cálculo de frecuencias simples y porcentajes para variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

Cálculo de tamaño de muestra. Por tratarse de estudio descriptivo, se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos de población cautiva atendida con terapia biológica en esta unidad.

CRITERIOS

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune en seguimiento por los servicios de Gastroenterología y Reumatología de la unidad.
- Pacientes de cualquier género menores a 16 años 11 meses.

Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedades oncológicas, inmunodeficiencias primarias en tratamiento con terapia biológica.

Criterios de eliminación

- Paciente que no se presenten a su seguimiento en el periodo de Noviembre 2019 – Junio 2020.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable Demográfica	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Cada uno de los periodos en que se considera dividida la vida humana	Tiempo del nacimiento a la fecha, con base al expediente clínico expresan en años y meses, al momento de ingresar al estudio.	Cuantitativa continua	Años y meses
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina. Conjunto de seres pertenecientes a mismo sexo	Conjunto de caracteres sexuales que distinguen a hombres de mujeres, asentada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Terapia biológica (Fármaco biológico modificador de la enfermedad)	Terapia dirigida a diana biológica basada en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas, relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas y antagonistas de citocinas)	Tipo de fármaco empleado indicado para el manejo de la enfermedad autoinmune que se encontraba en uso al momento del estudio.	Cualitativa	Adalimumab Infliximab Etanercept Tocilizumab Rituximab
Tiempo de uso de terapia biológica	Periodo de tiempo que lleva en uso alguno tipo de terapia biológica	Periodo de tiempo que se identificó en el expediente electrónico como duración del tratamiento al momento de ingreso al estudio	Cuantitativa	Días Meses

Variable de interés				
PPD	Prueba cutánea de derivado proteico purificado, método diagnostico indirecto de infección por tuberculosis	Cualquier toma de tuberculina realizada en el periodo de noviembre 2019-junio 2020. Considerando: prueba reactiva > 5mm.	Cuantitativa	Reactiva No reactiva
HBcAg	Anticuerpo dirigido contra la nucleocápside del virus de hepatitis B o proteína core. Tomando en cuenta la fracción IgG e IgM	Cualquier determinación de HBcAg reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B, glicoproteína que se inserta en la superficie del virus de hepatitis B	Cualquier determinación de HBsAg reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
anti-VHA	Prueba serológica que detecta anticuerpos tipo IgM, específicos para el virus de la hepatitis A	Cualquier determinación de anti-VHA reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
anti-VHC	Prueba serológica que detecta anticuerpos anti-VHC	Cualquier determinación de HBsAg reportada en base de datos del laboratorio en el	Cuantitativa	Reactivo No reactivo

		periodo de noviembre 2019-junio 2020		
VDRL	Prueba serológica para realizar tamizaje o cribado, el que miden anticuerpos contra sífilis.	Cualquier determinación de VDRL reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
IgG VVZ	Prueba serológica que detecta anticuerpos IgG contra virus de varicela zoster	Cualquier determinación de IgG VVZ reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
IgG e IgM CMV	Prueba serológica en el que se detectan anticuerpos contra citomegalovirus,	Cualquier determinación de IgG e IgM vs CMV reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
IgM - VCA	Prueba serológica en la que se detecta el antígeno de cápside viral de Epstein Barr	Cualquier determinación de IgM vs VCA reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo

EA- EBV	Detección de antígeno temprano de Epstein Barr	Cualquier determinación de EA-EBV reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
anti-IgG <i>Toxoplasma gondii</i>	Prueba serológica para identificar anticuerpos IgG contra <i>Toxoplasma gondii</i>	Cualquier determinación de anti-IgG <i>Toxoplasma gondii</i> reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
anti-IgM <i>Toxoplasma gondii</i>	Prueba serológica para identificar anticuerpos IgG contra <i>Toxoplasma gondii</i>	Cualquier determinación de anti-IgM <i>Toxoplasma</i> reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo no reactivo
VIH	Prueba serológica que detecta anticuerpos frente a las proteínas del VIH	Cualquier determinación de frente a las proteínas de VIH reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020	Cuantitativa	Reactivo No reactivo
Coproparasitoscópico	Metodología de parasitología directa,	Cualquier tomo de coproparasitoscópico	Cualitativa	Reactivo No reactivo

	<p>donde se puede visualizar con microscopio <i>Enterobius vermicularis</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>T. saginata</i>, <i>T. solium</i>, <i>Ascaris lumbricoides</i>, hidátides evacuadas.</p>	<p>reportada en base de datos del laboratorio en el periodo de noviembre 2019-junio 2020</p>		
--	--	--	--	--

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se realizó el análisis de las bases de datos de los servicios de Reumatología y Gastroenterología pediátrica de UMAE CMN Siglo XXI Hospital de Pediatría en el periodo de noviembre 2019 a Junio 2020, identificando los pacientes que cuentan con diagnóstico de enfermedad autoinmune de las áreas ya mencionadas con uso de terapia biológica.

Con la lista se solicitó autorización para la revisión de los expedientes electrónicos de los pacientes en seguimiento por los servicio previamente mencionados, durante la revisión se verificó si contaban con los estudios de laboratorios sugeridos en la bibliografía consultada con lo que se procedió al llenado la hoja de recolección de datos (anexo 1), con la base de datos electrónica de los departamentos de reumatología y gastroenterología así como laboratorio de UMAE CMN Siglo XXI Hospital de Pediatría.

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Ginebra, el código Internacional de Ética Médica y la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de acuerdo con: artículo 3ro, artículo 13ro, artículo 16to, artículo 17vo artículo 23ro, Capitulo III, Titulo V y VI.

El protocolo no representó riesgo para el paciente involucrado y de acuerdo con artículo No. 23 de la Ley General de Salud se puede dispensar del uso de un consentimiento informado. Se salvaguardó la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos al valorar el expediente clínico, bases de datos electrónica y base de datos de laboratorio clínico.

Se publicaron y difundieron los datos obtenidos en la investigación, manteniendo la integridad y exactitud de los resultados. El presente estudio no represento riesgo para los involucrados, y proporciona una base significativa para el mejor manejo de la terapia biológica en pacientes pediátricos.

RESULTADOS

De los expedientes electrónicos, base de datos de laboratorio y registros de los servicios de reumatología y gastroenterología de UMAE CMN Siglo XXI Pediatría en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a junio 2020 se incluyeron a 45 pacientes, con una media de edad al inicio del tratamiento de 10.1 años y al ingreso del presente estudio de 12.5 años. El grupo etario predominante fueron los mayores de 10 años, con una relación hombre-mujer de 1:4. El tiempo de administración en la mayoría de los casos fue mayor a 12 meses (73%) y en su mayoría correspondieron a pacientes con padecimiento de tipo reumatológico (**tabla 4**).

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes incluidos

Variable	N= 45 (%)
Sexo	
Masculino	9 (20)
Femenino	36 (80)
Grupo etario	
Preescolar	1 (2.2)
Escolar	10 (22.2)
Adolescente	34 (75.5)
Servicio tratante	
Reumatología	39 (86.6)
Gastroenterología	6 (13.3)
Tipo de enfermedad	
AIJ*	39 (86.6)
CUCI*	5 (11.1)
Enfermedad de Behçet	1 (2.2)
Tiempo de tratamiento	
<6 meses	2 (4.4)
6-12 meses	10 (22.2)
>12 meses	33 (73.3)
Tipo de tratamiento empleado	
Etanercept	9 (20)
Adalimumab	7 (15.5)
Tocilizumab	5 (11.1)
Infliximab	3 (6.6)
Etanercept + Metotrexato	11 (24.4)
Tocilizumab + Metotrexato	5 (11.1)
Adalimumab + Metotrexato	4 (8.8)
Infliximab + Metotrexato	1 (2.2)

En la **tabla 5** se presenta el total de estudios de laboratorio realizados en los pacientes y de estos el porcentaje de resultados reactivos encontrados para cada una de las variables. En el 85% de los casos las pruebas fueron realizadas tras diagnóstico del padecimiento y previo al inicio de la terapia biológica. La prueba realizada con más frecuencia fue PPD (97.7%), encontrando reactividad en 34% de las muestras. El 100% de los pacientes se solicitó HBcAg, HBsAg, anti-VHC. La prueba de VIH se solicita en el 100% de los pacientes de ambos departamentos, siendo negativo en la totalidad de los casos. A ningún paciente le fue solicitado durante VDRL y IgG VVZ.

Se observó en los resultados de anticuerpos IgG para citomegalovirus, se realizó en 93.3% de los pacientes, un porcentaje de reactividad del 52%; solo se identificaron dos muestras positivas para IgM. En tercer lugar se realizó en 86.6% de los pacientes la prueba anti VHS-1 y VHS-2 total, identificándose un 17.9 % de reactividad.

Table 5. Porcentaje de reactividad en pruebas realizadas

Tipo de reactivo	No. de pacientes reactivos α / evaluados**	Porcentaje de reactividad
PPD	15/44	34.0
anti VHS1 y VHS2 total	7/39	17.9
IgM anti-VHS1	3/37	8.1
HBcAg	0/45	0
HBsAg	0/45	0
anti-VHA	0/1	0
anti-VHC	0/45	0
VDRL	0/0	0
IgG-VVZ	0/0	0
IgM-CMV	2/42	4.7
IgG-CMV	22/42	52.3
Coproparasitoscópico	0/4	0
IgG anti-T.gondii	4/33	12.1
IgM anti- T.gondii	0/33	0
EA-EBV	5/42	11.9
IgM- VCA	3/43	6.9
IgM anti-rubeola	0/1	0

**Número de pacientes que cuentan con dicha determinación durante el periodo de estudio.

Abreviaturas: HBsAg, antígeno de superficie Hepatitis B; HBcAg, antígeno core hepatitis B; anti-VHC, anticuerpo contra hepatitis C; ac-VIH anticuerpo contra virus de la inmunodeficiencia humana; anti-VHA, anticuerpo contra virus hepatitis A; EA-EBV, antígeno temprano Epstein Barr; IgM-VCA, anticuerpo IgM contra antígeno de cápside viral del virus de Epstein Barr; IgG-CMV, anticuerpo IgG citomegalovirus; IgM-CMV, anticuerpos IgM citomegalovirus; anti-VHS1 y anti-VHS2, anticuerpo herpes virus 1 y anticuerpo herpes virus 2; IgG-VVZ, anticuerpos contra IgG virus varicela zoster; VDRL, prueba serológica para sífilis; IgG anti- sarampión, anticuerpo IgG contra virus sarampión; PPD derivado proteico purificado; IgM anti- T. gondii, anticuerpo IgM contra toxoplasma gondii; IgG anti- T. gondii, anticuerpo IgG contra toxoplasma gondii; IgG anti- rubeola, anticuerpo IgG contra rubeola; IgM anti- rubeola; IgM anti- rubeola, anticuerpos IgM contra rubeola. α anexo 7 valores de referencia de reactividad de acuerdo a laboratorio de HP CMN Siglo XXI.

Tabla 6. Pruebas reactivas encontradas de acuerdo con el tipo de enfermedad reumatológica o gastrointestinal.

Tipo de reactivo	AIJ n=39	CUCI n=5	Enf. Behçet n=1
PPD	11 (28.2%)	4 (80%)	NR
anti VHS1 y VHS2 total	5 (12.8%)	1 (20%)	NR
IgM anti-VHS1	3 (7.6%)	NR	NR
IgM-CMV	2 (5.1%)	NR	NR
IgG-CMV	19 (48.7%)	4 (80%)	NR
IgG anti-T.gondii	2 (5.1%)	2 (40%)	NR
EA-EBV	4 (10.2)	NR	NR
IgM- VCA	3 (7.6%)	1 (20%)	NR

Abreviaturas: AIJ artritis reumatoide juvenil, CUCI colitis ulcerativa crónica, Enf. Enfermedad. EA-EBV, antígeno temprano Epstein Barr; IgM-VCA, anticuerpo IgM contra antígeno de cápside viral del virus de Epstein Barr; IgG-CMV, anticuerpo IgG citomegalovirus; IgM-CMV, anticuerpos IgM citomegalovirus; anti-VHS1 y anti-VHS2, anticuerpo herpes virus 1 y anticuerpo herpes virus 2, PPD derivado proteico purificado; IgG anti- T. gondii, anticuerpo IgG contra toxoplasma gondii.

En la **tabla 6** se presenta la frecuencia de estudios reactivos de acuerdo con la enfermedad en estudio; para los pacientes con AIJ predomina el resultado reactivo para IgG CMV (48.7%), seguido de pruebas reactivas a tuberculina (28.2%), así mismo para los pacientes con CUCI IgG CMV (80%) y prueba de tuberculina (80%). Solo contamos con 1 paciente con enfermedad de Behçet el cual no mostró reactividad a ninguna de las pruebas realizadas. En relación con los medicamentos empleados, en el servicio de gastroenterología emplea en mayor frecuencia Infliximab (3 pacientes/6); se reporta con mayor número de resultados de laboratorio reactivos (6 pruebas) siendo IgG CMV la más frecuente, seguido de adalimumab como monoterapia (3 pruebas reactivas). Para los pacientes de reumatología, el esquema de medicamentos mayormente empleado es etanercept + metrotexato (11/39 pacientes) se reporta con mayor número de pruebas positivas (14 pruebas) el esquema etanercept + metrotexato y de este la prueba IgG CMV la de mayor frecuencia de reactividad posteriormente el uso de etanercept como monoterapia (11 pruebas) nuevamente con IgG CMV la más frecuente.

En la **tabla 7** se presentan los paciente con pruebas reactivas y el esquema de tratamiento empleado al momento del estudio, resaltamos nuevamente IgG-CMV en el cual se observó mayor porcentaje de reactividad para los esquemas: etanercept +

metrotexato 8/22 casos reactivos (36.3%), etanercept 4/22 casos reactivos (18.1%) e infliximab 2/22 casos reactivos(9.09%); seguido de casos reactivos para PPD con los esquemas: adalimumab 4/15 casos reactivos (26.6%), etanercept + metrotexato 3/15 casos reactivos (20%) y adalimumab + metrotexato 3/15 casos reactivos (20%). Los pacientes con prueba reactiva para herpes virus 1 y 2 total la reactividad reportada de acuerdo con el esquema fue: etanercept + metrotexato 2/7 casos reactivos (28.4%), etanercept 2/7 casos reactivos (28.4%).

Tabla 7. Resultados de pruebas de laboratorio reactivas de acuerdo con el esquema de terapia biológica empleado

Estudio de laboratorio	Pruebas reactivas/Pacientes evaluados	Etanercept No. / %	Adalimumab No. / %	Tocilizumab No. / %	Infliximab No. / %	Etanercept + Metotrexato No. / %	Tocilizumab + Metotrexato No. / %	Adalimumab + metrotexato No. / %	Infliximab + metrotexato No. / %
PPD	15/44	1 / 6.6	4 / 26.6	1 / 6.6	1 / 6.6	3 / 20	2 / 13.3	3 / 20	Nr
anti-VHS1 y 2 IgM VHS1	7/39	2 / 28.4	1 / 14.2	NR	1 / 14.2	2 / 28.4	NR	1 / 14.2	NR
	3/37	NR	1 / 33.3	NR	NR	1 / 33.3	Nr	1 / 33.3	NR
IgM-CMV	2/42	1 / 50	NR	NR	NR	NR	1 / 50	NR	NR
IgG-CMV	22/45	4 / 18.1	4 / 18.1	1 / 4.5	2 / 9.09	8 / 36.3	1 / 4.5	1 / 4.5	1 / 4.5
IgG anti-T. gondii	4/33	NR	2 / 50	ND	1 / 25	ND	NR	1 / 25	NR
EA-EBV	5/42	2 / 40	SR	NR	1 / 20	1 / 20	1 / 20	NR	NR
IgM-VCA	3/43	1 / 33.3	1 / 33.3	NR	NR	NR	NR	1 / 33.3	NR

Abreviaturas: EA-EBV, antígeno nuclear temprano Epstein Barr; IgM-VCA, anticuerpo IgM contra antígeno de cápside viral del virus de Epstein Barr; IgG-CMV, anticuerpo IgG citomegalovirus; anti-VHS1, anticuerpo herpes virus 1 y herpes virus 2; PPD derivado proteico purificado; IgM anti- T. gondii, anticuerpo IgM contra toxoplasma gondii; IgG anti- T. gondii, anticuerpo IgG contra toxoplasma gondii. NR=no reactivo, ND = dato no disponible, Nr= prueba no realizada

De acuerdo con los resultados, se reportaron 3 pacientes con IgM positiva para VHS1, 2 pacientes con IgM CMV que a su vez uno solo de ellos se reportó con IgG-CMV positiva, sin embargo, no se encontró en ninguno de los dos pacientes carga viral para CMV y no se contó con reporte de sintomatología relacionada en el expediente electrónico.

De los casos con IgM antígeno cápside viral de Epstein Barr que se reportaron reactivos, no se encontró reactividad para antígeno nuclear de Epstein Barr, resultado no concluyente para infección activa y durante la revisión de los expedientes no se

identificó sintomatología relacionada. De las pruebas positivas para el antígeno nuclear de Epstein Barr, en ningún caso se encontró prueba positiva IgM para antígeno de cápside viral lo que indicaría una infección pasada.

De los pacientes identificados con tuberculosis latente en ambos departamentos, se dio seguimiento en la consulta externa de Infectología; mismos a los que se realizó quimioprofilaxis, la cual se llevó a cabo con isoniazida y rifampicina durante 6 meses. De acuerdo a lo recomendado en la literatura mundial²¹ se efectuó detalladamente el interrogatorio, exploración física, radiografía de tórax durante el empleo de la quimioprofilaxis. Se reportaron 3 casos de pacientes del servicio de gastroenterología que desarrollaron tuberculosis pulmonar los cuales completaron tratamiento antituberculoso y vigilancia en el departamento de Infectología.

DISCUSION

Hasta el día de hoy, el presente protocolo es uno de los primeros en describir a nivel nacional el comportamiento de infecciones latentes y activas en pacientes pediátricos con enfermedades de tipo autoinmune con uso de terapia biológica. El uso de este tipo de medicamentos se ha empleado en nuestra unidad por más de una década mejorando el pronóstico y calidad de vida; sin embargo, su uso no es del todo inocuo y se requiere sobre todo de la detección y tratamiento oportuno de reactivación de infecciones latentes o la aparición de infecciones de comportamiento oportunistas que pueden desarrollarse durante su uso.

Se encontró con mayor frecuencia pacientes del sexo femenino (80%), valor que es esperado por el predominio del sexo femenino en enfermedades autoinmunes⁴¹; siendo el servicio de reumatología quienes presentaron un mayor número de pacientes en tratamiento con terapia biológica. Se reportó artritis idiopática juvenil como la enfermedad más prevalente y el medicamento mayormente empleado en la unidad fue el esquema: etanercept + metrotexato (24.4%) seguido de etanercept como monoterapia (20%). Etanercept es uno de los primeros medicamentos en ser aprobado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil⁴², por lo que existen múltiples estudios acerca del riesgo de infecciones durante su uso. En similitud a nuestro estudio se reportó una mayor frecuencia de infecciones, para los esquemas: etanercept + metotrexato 23.4%, adalimumab 20.3% y etanercept 18.75%²⁸. Se requeriría un mayor tamaño de muestra y diferente diseño para poder establecer asociaciones entre modalidades de tratamiento y mayor riesgo de infecciones latentes, mientras tanto, es conveniente reforzar el cribado en todos los casos, especialmente en aquellos que emplean terapias combinadas.

Se identificó un 34% de pruebas PPD reactivas, siendo esta la infección latente mayormente identificada en paciente con uso de terapia biológica; resultado que se compara con estudios previos hechos dentro de la unidad por Covarrubias-Padilla y cols., donde se reportó un 35% de reactividad a esta prueba²⁵, los medicamentos mayormente relacionados: etanercept (50%) y Tocilizumab (7.1%)²⁵, en nuestro estudio se reportó un mayor número de casos positivos para los pacientes en tratamiento con

adalimumab (26.6%), etanercept + metotrexato (20%) y adalimumab + etanercept(20%). En nuestra unidad se realizó de manera rutinaria la prueba de PPD a paciente que requiere terapia biológica, lo que explica el cumplimiento del 97.7 % del tamizaje. Destacamos que desempeño entre PPD y quantiferon es semejante, con una concordancia entre ambos estudios del 100% previo al inicio de terapia biológica¹⁸, lo que hace de PPD una herramienta valida, vigente y útil en nuestro medio para el diagnóstico de tuberculosis latente; contar con un resultado positivo de PPD es suficiente para poder realizar el diagnóstico de tuberculosis latente e iniciar tratamiento profiláctico⁴³⁻⁴⁵.

En cuanto a la familia de herpes virus, hemos de resaltar la primoinfección por Epstein-Barr (VEB) debido al desarrollo de: mononucleosis, linfocitosis hemofagocítica y desordenes linfoproliferativos de células B; siendo reportado en adultos la relación entre la linfocitosis hemofagocítica y el uso de tratamientos inmunomoduladores, se ha encontrado una mayor relación con el uso de metotrexato ^{24,46}. En nuestro estudio la prueba para identificar presencia de virus de Epstein-Barr fue realizada en 93.3% de los pacientes incluidos, encontrándose reactivo en EA-EBV 11.9% y 6.9% para IgM-VCA. La infección aguda cursa como mononucleosis infecciosa en la mayoría de los pacientes; sin embargo, en personas con inmunocompromiso se pueden desarrollar presentaciones severas; en el presente no se detectó en aquellos pacientes con prueba IgM positiva sintomatología relacionada mencionada en los expedientes electrónicos. La IgM VCA es poco específica y otros virus herpes pueden inducir la formación de este anticuerpo, por lo que es importante la correlación clínica, en cuanto a la EA-EBV puede persistir de por vida. Debido que presenta un tiempo de latencia similar a otros virus de la familia herpes y que existe la remota posibilidad de desarrollar la enfermedad con presentación severa, se recomienda realizar la determinación serológica previo al inicio del tratamiento^{37,46}.

El estudio de laboratorio con mayor proporción de resultados positivos fue la determinación de IgG para Citomegalovirus prueba aplicada en un 93.3% de los pacientes, teniendo un porcentaje de reactividad de 52.3%. La seropositividad se ha reportado en niños inmunocompetentes en un 30-70%⁴⁷ y suele cursar como

asintomática. La infección aguda por CMV se asocia a altos niveles de replicación viral y diseminación en el cuerpo, lo que establece una latencia en las células permanentes del cuerpo y es el responsable de la persistencia de la infección⁴⁸. Una infección latente por CMV esta caracterizada por la persistencia del genoma viral en el episoma con la capacidad de reactivarse e iniciar la infección.

En caso de detectar valores elevados de anticuerpos IgG de manera aislada sin una correlación clínica, no se recomienda ni justifica el inicio de tratamiento antiviral profiláctico; se ha reportado que durante el periodo de latencia no hace efecto los tratamientos antivirales debido a la falta de replicación⁴⁹e. De identificar anticuerpos IgM con manifestaciones clínicas como colitis ulcerativa refractaria a esteroides, fiebre de origen desconocido, exantema, hepatitis y alteraciones en la agudeza visual⁵⁰, que sugieran infección por CMV; se recomienda el empleo de otros métodos diagnósticos más específicos y evaluar el inicio de tratamiento antiviral. La IgM específica de CMV se detecta típicamente en las primeras dos semanas después del desarrollo de los síntomas y puede persistir hasta 4 a 6 meses después. La IgG específica de CMV a menudo no es detectable hasta 2 o 3 semanas después de la aparición de la clínica y puede persistir toda la vida.

La infección o reactivación de citomegalovirus puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos, pudiendo provocar retinitis, neumonía, encefalitis e infecciones invasivas⁵⁰. Se ha reportado alta incidencia de infección por citomegalovirus en pacientes que reciben tratamiento con esteroides, reportando hasta un 32% en estudios prospectivos casos-contrroles²⁴. La reactivación se observa en menor medida en pacientes con terapia anti TNF- α .

En el estudio solo se identificó un paciente con IgM e IgG positiva para CMV, mismo que no contaba con carga viral reportada en los expedientes electrónicos, sin reporte de manifestaciones gastrointestinales, fiebre o presencia de exantema durante su valoración. En el caso de pacientes que reciben terapia biológica se recomienda su tamizaje cuando el paciente presenta fiebre de origen desconocido, asociado a características específicas como exantema o datos compatibles con retinitis. De

acuerdo con la EULAR, ESPHAGAN y Sociedad Italiana de Reumatología ⁵⁰ no se sugiere el cribado para infección por CMV.

Al igual que en la literatura consultada de un registro de 57 711 pacientes adultos⁵⁰ en tratamiento con terapia biológica solo se identificó un caso de reactivación severa por citomegalovirus, coincidimos en que la reactivación por CMV es posible sin embargo el riesgo de presentarlo es mínimo; es necesario hacer más estudios clínicos a mayor detalle para identificar las infecciones primarias o reactivaciones.

No fue posible identificar la incidencia de infección de varicela zoster (VVZ) en nuestra población debido a que los pacientes no cuentan con la determinación de anticuerpos IgG contra VVZ. En la literatura mundial en estudios de pacientes pediátricos destaca la presencia de reactivación de VVZ tratados con terapia biológica que conducen a la presentación severa de la infección por dicho agente^{12,24,25,28}. Infección que es prevenible mediante la vacunación, misma que no debe administrarse durante el curso de la terapia biológica.

En nuestro estudio no se identificaron pruebas reactivas de virus de Hepatitis B; de acuerdo con la literatura mundial se ha encontrado frecuencias de HBsAG positivas 1-7.3%, HBcAb 2.8-7.1% resultados que no presentan un incremento en pacientes en tratamiento con terapia biológica^{10,27}. El TNF- α es un importante regulador de la replicación del VHB, por lo que es primordial estar realizando cribado durante el tiempo de uso del tratamiento. Se sugiere que todos los pacientes que sean seronegativos en HBsAG se vacunen previo al uso de terapia biológica^{10,15}.

Así mismo no se identificó positividad para VHC, que en la literatura mundial se reporta con una prevalencia del 7.4%⁵¹ similar tanto en pacientes con y sin uso de terapia biológica; no existe riesgo de reactivación y un resultado positivo no contraindica el inicio del tratamiento, sin embargo ante la alta frecuencia de caso se sugiere realizar el tamizaje.

No se puede corroborar la incidencia del virus de hepatitis A, no contamos con la prueba de laboratorio dentro de la unidad; dicha infección es de alta incidencia en nuestro país y la vacuna específica no forma parte del esquema nacional de vacunación, por lo que

consideramos es de suma relevancia incluirla dentro del cribado inicial en pacientes pediátricos que reciben terapia biológica.

CONCLUSIONES

- En nuestra población pediátrica con uso de terapia biológica la principal condición detectada fue tuberculosis latente en un porcentaje considerable.
- La prevalencia de anticuerpos IgG para CMV fue elevada, pero sin detectar infecciones activas, apoyando la recomendación de no solicitar su búsqueda en pacientes asintomáticos.
- Considerando un mayor riesgo de complicaciones asociadas a reactivación/infección aguda de virus como Epstein-Barr, varicela zoster, y virus hepatotropos se recomienda solicitar su cribado.
- La frecuencia y tipo de infecciones asociadas a uso de terapia biológica en niños es diferente a la reportada en adultos y relacionada a las enfermedades endémicas prevalentes de cada región.
- Debido a las condiciones de nuestro estudio no podemos determinar si existe relación entre la terapia biológica y la frecuencia de infecciones latentes en específico.
- No pudimos establecer la frecuencia de anticuerpos contra varicela zoster ya que no contamos con la prueba en la unidad, es necesario valorar el estado vacunal, así como el antecedente de infección ya que en la literatura es la segunda infección latente reportada.

PROPUESTAS

- Como grupo médico interdisciplinario para el manejo de pacientes que son candidatos o reciben terapia biológica y tomando en cuenta lo descrito previamente en conjunto con los hallazgos de este estudio recomendamos para nuestra población pediátrica el siguiente cribado:

Prueba sugerida	Realizar previo al inicio	Frecuencia de realización durante el uso de terapia biológica
PPD	X	Cada 6 – 12 meses
HBsAg	X	Cada 12 meses
HBcAg	X	Cada 12 meses
ac-VHC	X	Cada 12 meses
EA-EBV	X	Cada 6 meses
IgM-VCA	X	Cada 6 meses
ac-VIH	X	Cada 12 meses
IgG e IgM VHS1	X	Cada 12 meses
IgG e IgM VHS2	X	Cada 12 meses
IgG-VVZ	X En caso de no contar con vacuna previo al inicio del tratamiento	12 meses, en caso de no poder haber realizado la vacunación previa.

- No se recomienda el cribado inicial de ac-CMV, se realizaran las pruebas en caso de presentar sintomatología relacionada
- Los corticoesteroides son parte fundamental del tratamiento, en este estudio no tomamos en cuenta dicho manejo el cual contribuye de manera importante al riesgo de infecciones latentes, oportunistas y graves.
- Verificar de manera estricta la cartilla de vacunación previo al inicio del tratamiento y actualizar esquema de vacunación de acuerdo con las necesidades.
- De acuerdo con los pacientes valorados, se actualizaron los datos de aquellos pendientes de realización de alguna de las pruebas previamente sugeridas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pérez-Díaz CE, Uribe-Pardo E, Calixto OJ, Faccini-Martínez AA, Rodríguez-Morales AJ. Infections with biological therapy: Strategies for risk minimization in tropical and developing countries. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(12):1278–85.
2. Dele Davies H. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics.* 2016;138(2).
3. Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Mecanismo de acción de abatacept: Concordancia con su perfil clínico. *Reumatol Clin.* 2012;8(2):78–83.
4. Fernandez-Fresnedo, G. Lopez-Hoyos, M. Arias M. Rituximab en el tratamiento de las enfermedades glomerulares. *NefroPlus.* 2009;24–33.
5. Blanco Alonso R, Agudo Bilbao M. Inhibition of interleukin 6, a new therapeutic option in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2009;5(3):121–7.
6. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, et al. Infection risk in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, Corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med [Internet].* 2014;12(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0095-3>
7. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, Berthet G, Cannizzaro E, Hofer M, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol [Internet].* 2016;14(1):10–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0095-3>
8. Dixon, G. Watson, K. Lunt, M. Hyrich, K. Silman, A. Symmons D. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and Rheumatism.* 2006;2368–76.
9. Goicoechea García C. Farmacología del metotrexato. *Reumatol Clínica.* 2016;11(Supl.1):3–7.
10. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, Esteve M, Rodríguez-Carballeira M, Lacasa JM, et al. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: The importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(4):331–7.

11. Askling HH, Rombo L, Van Vollenhoven R, Hallén I, Thörner Å, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(2):134–42.
12. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG, et al. Brief report: Incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1384–9.
13. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases : consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. 2015;1–10.
14. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): A multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1605–12.
15. Winthrop KL, Calabrese LH. Let the fog be lifted: Screening for hepatitis B virus before biological therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1701–3.
16. Fica A. Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α . *Rev Chil Infectol.* 2014;31(2):181–95.
17. Bascones-Martinez A, Mattila R, Gomez-Font R, Meurman JH. Immunomodulatory drugs: Oral and systemic adverse effects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(1).
18. Sztajn bok F, Boechat NLF, Ribeiro SB, Oliveira SKF, Sztajn bok DCN, Sant'Anna CC. Tuberculin skin test and ELISPOT/T. SPOT.TB in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12(1):7.
19. Barba Evia JR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? *Rev Mex Patol Clínica y Med Lab.* 2020;67(2):93–112.
20. Ortega GS. Interpretacion De La Prueba De Tuberculina En Niños. 2008;(586):319–24.
21. Prevention C for DC and, Services USD of H and H. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. Available from: <http://www.amazon.co.uk/Latent-Tuberculosis-Infection-Providers-ebook/dp/B006JOTG8I>
22. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6):1–12.

23. Prevalentes CH para la LA y enfermedades. Guía nacional Tuberculosis. Minist Salud Uruguay. 2017;1–181.
24. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2017;49(12):1289–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.002>
25. Covarrubias-Padilla, Patricia. Pacheco-Rosas, Daniel Octavio. Yañez-Sanchez P. Frecuencia de tuberculosis latente en pacientes con artritis idiopática juvenil, candidatos a recibir o en tratamiento con agentes biológicos. Universidad Nacional Autónoma de México; 2018.
26. Cerón I, Vizcaya C, Gamba P, Ferres M, Bidart T, López T, et al. 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). *Rev Chil infectología*. 2019;36(5):616–28.
27. Gamboa JFH, Hurtado H JS, Rojas JH. Reactivación del virus de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2011;26(3):230–3.
28. Giancane G, Swart JF, Castagnola E, Groll AH, Horneff G, Huppertz H, et al. Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis : analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. 2020;2:1–15.
29. Braz AS, de Andrade CAF, da Mota LMH, Lima CMBL. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre diagnóstico e tratamento das parasitoses intestinais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2015;55(4):368–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.010>
30. Beltrán, A. Bustamante, J. Múnera, M. Orozco S. Perlas clínicas. Controversias: esteroides y desparasitación ¿una estrategia válida para todos los pacientes? *Univ Antioquia*. 2014;2:103–6.
31. Alexander, L. Niebel, J. Jones B. The rapid detection of *Cryptosporidium* and *Giardia* species in clinical stools using the Quick Check Immunoassay. *Parasitol Int*. 2013;62(6):552–3.
32. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, de Posada EJ, Aldasoro E, Oliveira I, et al. Immunosuppression and Chagas Disease: A Management Challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1).

33. Kawada JI, Iwata N, Kitagawa Y, Kimura H, Ito Y. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(4):565–70.
34. Ramanan A V., Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):197–200.
35. Veereman-Wauters G, De Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmberg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):830–7.
36. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):651–62.
37. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with jia treated with etanercept, results of the biologic register jumbo. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(8):1407–15.
38. Nicolino RLDQPR-PNSC. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial [Internet]. 2009. p. 383–91. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanet/article/PIIS0140-6736\(08\)60998-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanet/article/PIIS0140-6736(08)60998-8/fulltext)
39. Moreira VF, Garrido E. Farmacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal: indicación y cuidados. *Rev esp enfeRm dig*. 2015;107(6):389.
40. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–65.
41. Alberto R, Russo G. Artritis idiopática juvenil sistémica. *Autoinmunidad*. 2018;3(5):1–12.
42. Horneff G. Biologic-Associated Infections in Pediatric Rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(11).
43. Begazo Cruz AG. Inmunización y quimioprofilaxis en pacientes con artritis reumatoide. *Semin la Fund Esp Reumatol [Internet]*. 2013;14(2):36–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2013.02.001>
44. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of

- latent tuberculosis infection in healthcare workers in the united states. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(1):77–87.
45. Control C. Latent Tuberculosis Infection : A Guide for Primary Health Care Providers Treatment of Latent TB Infection Treatment. 2010;(1):1–8. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/treatment.htm>
46. Fujimoto K, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Kasahara I, Yamamoto S, Tsuji T, et al. Association of Epstein–Barr virus with regression after withdrawal of immunosuppressive drugs and subsequent progression of iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune diseases. *Hematol Oncol.* 2020;38(5):799–807.
47. Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: A review. *Pediatr Rheumatol.* 2010;8:1–7.
48. Alyazidi R, Murthy S, Slyker JA, Gantt S. The potential harm of cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill children. *Front Pediatr.* 2018;6(April):1–8.
49. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Front Microbiol.* 2019;10(MAY):1–13.
50. Mencarini, J. Spinicc, M. Bartalesi F. Risk of cytomegalovirus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases undergoing biological treatment: a real matter? *Reumatismo.* 2016;68(3):144–7.
51. Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Argentina Re.* 2014;25(2):08–26.

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades

Actividades	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	
Desarrollo del protocolo	█	█	█	█	█															
Validación de protocolo					█	█	█	█	█	█	█									
Obtención de datos								█	█	█	█	█								
Interpretación de los datos											█	█	█	█						
Graficación y análisis de los resultados													█	█	█	█				
Discusión																█	█	█	█	█
Presentación																				█

Anexo 2. Tabla de recolección de datos

No.	Iniciales	Edad	Sexo	Servicio	Tipo enf	Inmunospresor	Tipo_px	PPD	No. De pruebas R/N	AC anti Herpes 1-2 No. De pruebas R/N	AcCoreHB No. De pruebas R/N	HBsAg No. De pruebas R/N	IgGHA No. De pruebas R/N	IgHC No. De pruebas R/N	VDRL No. De pruebas R/N	ACIgGVZ No. De pruebas R/N	IgMCMV No. De pruebas R/N	IgGCMV No. De pruebas R/N	VIH No. De pruebas R/N	Coproparasitoscop No. De pruebas R/N	AcIgGToxo No. De pruebas R/N	AcIgMToxo No. De pruebas R/N	

Anexo 3. Codificación de las variables en tabla de recolección

Abreviatura del campo	Nombre de la variable	Opciones
Nombre	Siglas del paciente	Ejemplo: Gloria Adriana Ramírez Sosa GARS
Edad	Edad en meses del paciente	Años
Sexo	Sexo	1: Masculino 2: Femenino
Servicio tratante	Servicio tratante	1: Gastroenterología 2: Reumatología
Tipo_enf	Tipo de enfermedad	1: Artritis Idiopática juvenil 2: Colitis ulcerativa crónica intestinal 3: Enfermedad de Behçet
Tratamiento	Tratamiento empleado	1: Etanercept 2: Adalimumab 3: Tocilizumab 4: Etanercept/Metotrexato 5: Tocilizumab/Metotrexato 6: Adalimumab/Etanercept 7: Infliximab/ Etanercept 8: Infliximab
Inicio del tx	Año de inicio de tratamiento	Ejemplo: 2017
PPD	Prueba cutánea de derivado proteico purificado	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
Anti VHS 1 y VHS2	Anticuerpos dirigidos contra virus herpes tipo 1 y 2	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
Anti VHS 2	Anticuerpos dirigidos contra IgG virus herpes tipo 2	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
Anti VHS 1	Anticuerpos dirigidos contra IgM de Herpes tipo 1	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
HBcAg	Anticuerpo dirigido contra la nucleocápside o proteína core de hepatitis B fracción	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B	1: Realizada 2: No realizada

		No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
Anti-VHA	Anticuerpo IgM para virus de hepatitis A	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
Anti- VHC	Anticuerpo antivirus de Hepatitis C	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
VDRL	Cribado de identificación de anticuerpos contra sífilis	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgG VVZ	Anticuerpos contra virus de varicela zoster	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgM CMV	Anticuerpo IgG contra Citomegalovirus	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgG CMV	Anticuerpo IgM contra Citomegalovirus	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
VIH	Anticuerpos contra proteínas del virus de la inmunodeficiencia humana	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
Coproparasitoscópico	Examen de identificación de parásitos intestinales	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgG anti-T. gondii	Anticuerpo IgG contra Toxoplasma gondii	1: Realizada 2: No realizada

		No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgM anti-T. gondii	Anticuerpos IgM contra Toxoplasma gondii	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
EA. EBV	Anticuerpos contra IgM contra Epstein Barr	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgM - VCA	Anticuerpos contra IgG contra Epstein Barr	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgG anti- Rubeola	Anticuerpos contra IgG contra Rubeola	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva
IgM anti- Rubeola	Anticuerpos contra IgG contra Rubeola	1: Realizada 2: No realizada No. De pruebas realizada 1: Reactivo 2: No reactiva

Anexo 4. Resumen de tamizaje/inmunizaciones sugeridas antes y después del uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. [Adaptado de: Dele

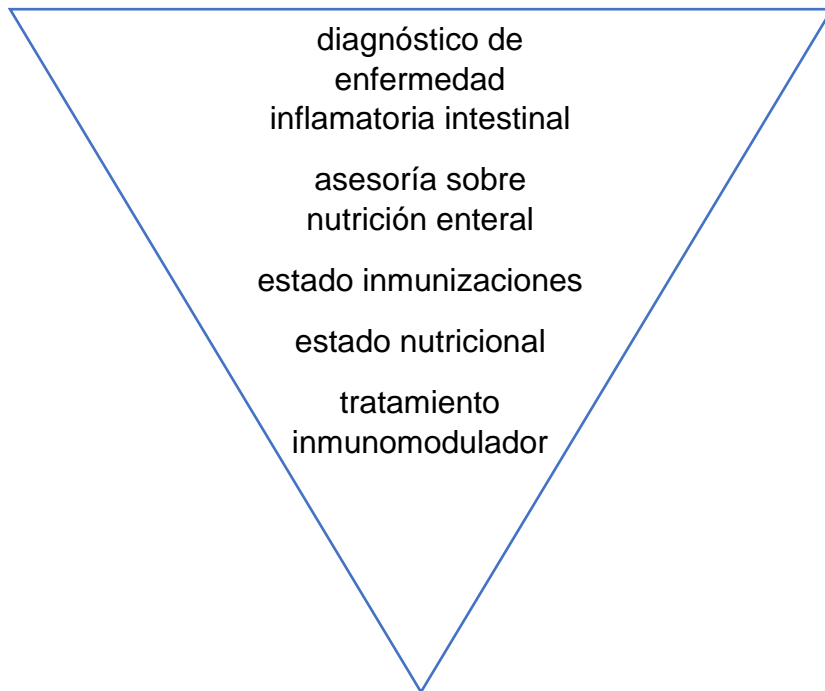
Davies H. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. Pediatrics. 2016;138(2)].

Tabla. 1 resumen de tamizado/ inmunizaciones antes y después del uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

- Cribado/inmunizaciones sugerido previo al inicio del fármaco biológico modificador de la enfermedad
 - Verificar vacunación previa, realizar detección de anticuerpos cuando sea necesario (no se recomienda detección de rutina para varicela)
 - Interrogar acerca de posible exposición y riesgo epidemiológicos para histoplasmosis y coccidioidomicosis
 - Interrogar sobre la historia de infección por herpes simple
 - Considerar prueba serológica para virus de Epstein Barr
 - Búsqueda de infección por hepatitis B pasada, determinar la necesidad de vacunación
- Inmunizaciones de rutina
 - Seguir las recomendaciones de Asociación Americana de Pediatría, Centro de Control y prevención de enfermedades, Guías academia americana de médicos familiares.
 - Administrar vacunas inactivadas 2 semanas previo al uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad.
 - Considerar la seguridad de administrar vacunas con virus vivos atenuados, si es necesario administrarlo 4 semanas previo al uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad.
- TB
 - Búsqueda de tuberculosis latente y manejar de acuerdo con resultados
- Cribado/inmunizaciones sugeridas durante el tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad
- Inmunizaciones de rutina
 - Vacunas de rutina inactivadas, polisacáridos, recombinantes
 - Vacuna contra influenza
 - Omitir vacunas de virus vivos atenuados, al menos que sea necesario y bajo la supervisión de un infectólogo
- Inmunizaciones de contactos intradomiciliarios
 - Seguir recomendaciones de la Asociación Americana Pediatría sobre los contactos intradomiciliarios
- Riesgo de listeriosis
 - Evitar leche o sus derivados no pasteurizados y carne cruda
- Estados febriles e infecciones respiratorias severas durante el uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad
 - Considerar suspender el uso y buscar infecciones activas incluyendo bacterias, micobacterias e infecciones oportunistas
- Cribado/inmunizaciones sugeridas al término del empleo de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad
- Inmunizaciones de rutina
 - Vacunas de rutina inactivadas, polisacáridos, recombinantes
- ¿Administrar vacunas de virus vivos atenuados al termino de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad u otros inmunosupresores?
 - Consultar al Infectólogo

**Estas son solo sugerencias. Cada situación deberá ser guiada dependiendo del estado clínico y la asesoría de un Infectólogo.

Anexo 5. Propuesta de estrategia al diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal ³⁵ [Adaptado de: Veereman-Wauters G, De Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary. J Pediatr Gastroenterol Nutr.]



Anexo 6. Recomendaciones para la prevención de infección oportunistas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal³⁵ Adaptado de: Veereman-Wauters G, De Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary. J Pediatr Gastroenterol Nutr.]

Tabla. 3 recomendaciones específicas para prevenir infecciones oportunistas en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal

1. Verificar y corregir el estado nutricional
2. Considerar alimentación enteral exclusiva como punta a la inmunosupresión
3. Actualizar las inmunizaciones recomendadas previo al inicio de inmunosupresión
4. Vacunación contra virus herpes zoster (al menos que exista antecedente de varicela o serología positiva)
5. Cribado para tuberculosis previo al uso de biológicos
6. Prescribir vacunación anual contra influenza
7. Proporcionar información sobre alimentación adecuada
8. Verificar los riesgos al viajar: advertir sobre los riesgos de inmunizaciones con virus vivos atenuados mientras se encuentra inmunosuprimido
9. Proporcionar esquema de vacunación completo en el expediente clínico
10. Apegarse a las recomendaciones de la Organización Europea de Crohn y Colitis acerca de la prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas.

Anexo. 7 Valores de referencia de reactividad de acuerdo al laboratorio de UMAE Pediatría CMN Siglo XXI

Abreviatura del campo	Resultado reactivo	Resultado NO reactivo
PPD	>5 mm	< 5 mm
Anti VHS 1 y VHS2		
HBcAg	>1.0	<0.1
HBsAg	>1.0	<0.9
Anti-VHA		
Anti- VHC	≥1.0	<1.0
VDRL		
IgG VVZ		
IgM CMV	≥ 1.0	<0.5
IgG CMV	≥1.0	<0.5
VIH	>1.0	<1.0
IgG anti-T. gondii	>3.0	<1.59
IgM anti-T. gondii	≥1.0	<0.79
EA. EBV	>40.0	<10
IgM - VCA	>1.0	<0.9
IgG anti- Rubeola	>10 u/mL	<5.0 u/mL
IgM anti- Rubeola	>1.10 u/ML	<0.9 u/ML