



INFECCIONES EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Introducción

La terapia biológica consiste en el uso de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión para modular la función del sistema inmune. Están dirigidos a interferir citoquinas, receptores de linfocitos T o B y moléculas de adhesión, que han demostrado ser importantes en la patogenia de distintas enfermedades autoinmunes y han sido un gran avance en el tratamiento de múltiples patologías, cambiando el pronóstico; pero no están exentas de posibles complicaciones, entre las que destacan complicaciones infecciosas, muchas de las cuales son prevenibles por vacunación.

Al presentar afectación inmunológica y compromiso sistémico, se generan distintos grados de discapacidad funcional y disminución de la percepción de calidad de vida de los pacientes que las padecen. Constituyen una de las primeras causas de discapacidad, de invalidez temporal y definitiva, de afectación laboral y se sitúan dentro de los 10 primeros motivos de consultas en el primer nivel de atención de salud.

AGENTE	Manifestaciones Clínicas
Bacterias Intracelulares	
Legionella pneumophila	Neumonía
Listeria monocytogenes	Bacteriemia, Infec.SNC, artritis
Salmonella spp.	Diarrea, artritis
Granulomas	
Mycobacterium TBC	Formas Pulmonares/extrapulm
Histoplasmosis	Neumonía, cuadros diseminados.
Coccidioidomicosis	Neumonía, cuadros diseminados.
BACTERIAS	Enterobacterias: ITU, Bacteriemias. Staphylococcus Aureus: Bacteriemias, ITB. Streptococcus Spp: Bacteriemias, ITB. Salmonella Spp: Diarrea, Bacteriemia. Legionella: Neumonía Listeria Monocytogenes: Bacteriemia, Meningitis, Encefalitis. Nocardia: Neumonía, absceso cerebral, bacteriemia. Rhodococcus Equi: Neumonía, absceso, bacteriemia. Mycobacterium Tuberculosis: Tuberculosis. Clostridium Difficile: Diarrea.
VIRUS	Citomegalovirus: Compromiso respiratorio, digestivo, neurológico.

	<p>Herpes simplex: Diseminadas, infecciones crónicas, hepáticas crónicas.</p> <p>Varicela Zoster: Zoster diseminado.</p> <p>Parvovirus B19: Pancitopenia.</p> <p>VHB: Riesgo a reactivación por inicio o retiro de corticoides.</p>
HONGOS	<p>Cándida Spp: Piel, sistémica.</p> <p>Cryptococcus Spp: SNC, pulmonar, recaídas.</p> <p>Pneumocystis Jirovesi: Neumonía.</p> <p>Zigomycetes: Mucormicosis rinocraneofacial, pulmonar.</p>
PARÁSITOS	<p>Toxoplasma Gondii: Toxoplasmosis en SNC, corio-retinitis.</p> <p>Protozoario intestinales: Cryptosporidium spp, entamoeba histolytica, Giardia intestinalis (diarrea, disentería).</p>

Infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica

Existen diferentes agentes biológicos de acuerdo a su mecanismo de acción:

1) *Inhibidores del TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab)*

TNF- α : interfieren con vías de señalización de citoquinas y en la respuesta inmunológica normal a las infecciones. Al bloquearse su acción, la presentación clínica de las infecciones puede ser atípica con ausencia de fiebre.

-Infliximab: se asocia con más riesgo de infecciones, debido probablemente a que produce un bloqueo completo del TNF.

Infecciones más frecuentemente reportadas:

- *Infecciones por Micobacterias*

Mycobacterium tuberculosis: En presentación temprana, dentro de los primeros tres meses (reactivación) y tardía (primoinfección) a partir de los dos años. Manifestaciones clínicas suelen ser atípicas, con formas extrapulmonares en el 65%, diseminadas en el 25%. PPD puede ser negativa. Debido a ello, existe retardo en el diagnóstico y tratamiento y mayor morbimortalidad.

Micobacterias atípicas: 50% de formas extrapulmonares.

- *Infecciones Bacterianas*

Listeria spp: la meningitis fue la manifestación más frecuente 75%. La mayoría de los pacientes recibían otros inmunosupresores concomitantemente

Otras: Gram (+) y Gram (-): *Nocardia* spp, *Legionella* spp, *Salmonella* spp, *Bartonella* spp, *Brucella* spp.

Infecciones respiratorias bajas: La neumonía es frecuente en pacientes con enfermedades autoinmunes. El uso de anti-TNF α les agrega un riesgo adicional. Se han descritos casos de sepsis neumocócica severa y neumonía por *Legionella*.

Infección de piel y partes blandas: aumento en frecuencia de IPPB severas por nocardiosis cutánea, fascitis necrotizante por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* y sepsis por *S. aureus*.

Infecciones osteoarticulares: Artritis séptica por *S. aureus* y gérmenes inusuales (*Listeria* spp, *Salmonella* spp, *Roseomonas mucosa*).

• *Infecciones Micóticas*

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) más frecuentes son histoplasmosis, aspergillosis y candidiasis. La mayoría se presentó como neumonía (80% recibían Infliximab)

• *Infecciones Virales*

Influenza

Virus varicela zoster (VZV)

Virus herpes simple (VHS)

Citomegalovirus (CMV)

Papilomavirus humano (HPV): alta prevalencia de PAP anormales por HPV-18-16 en pacientes con enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal.

Virus hepatitis C (HCV)

Virus hepatitis B (HBV) y TNF: Importante controlar infección por HBV. Su bloqueo aumenta la replicación. En HBsAg+, la reactivación es del 37% mientras que es del 5% con solo HBcAc+.

Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV): Experiencia de tratamiento con anti-TNF en HIV+ es limitada.

- *Infecciones Parasitarias*

- *S. stercoralis*: podría existir riesgo de síndrome de hiperinfección.

- *Trypanosoma cruzi* (Chagas): Sin conocimiento en reportes, de reactivación.

Donde el Chagas es endémico se sugieren medidas de vigilancia, por el potencial riesgo de reactivación.

2) *Inhibidores de la co-estimulación de linfocitos T (CTLA4-Ig)*

Abatacept: se ha utilizado con éxito en el tratamiento de AR. Para TBC, si bien habría un riesgo incrementado, éste sería menor que con otros biológicos. En una revisión sistemática, no se evidenció incremento del riesgo de infecciones graves.

3) *JAK-STAT*

Con estas nuevas moléculas se ha reportado mayor incidencia de infecciones por Mycobacterias, por lo cual se necesita determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario).

Ruxolitinib se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones por varicela zoster (estaría indicada la vacunación, previo al inicio de la inmunosupresión),

Tofacitinib presenta leve aumento de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Determinar infección crónica VHB antes de iniciar terapia.

4) *Deplecionadores de Linfocitos B (Anti CD20)*

En Reumatología, *Rituximab* es utilizado para el tratamiento de AR que no responde a tratamientos tradicionales; pero la evidencia respecto al riesgo de infecciones en este contexto es bastante limitada. Cuando se comparó el esquema Metotrexato + anti-TNF α con o sin Rituximab no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de infecciones

- *Infecciones virales*

No se ha reportado aumento de reportes de infecciones en pacientes VIH positivos, ni en infectados con hepatitis C. Tampoco se han reportado reactivaciones de las infecciones causadas por virus del grupo herpes.

Reactivación de virus de la hepatitis B (HBV): Se han descrita pérdida de anticuerpos protectores anti-HBsAg y reactivación fulminante de HBV en pacientes en tratamiento con Rituximab, particularmente en aquellos con HBV crónica antes de iniciado el tratamiento. La reactivación ocurre más frecuentemente dentro de los 6 meses de iniciada la droga. Es estrictamente necesario conocer el estado serológico del paciente antes de iniciar el tratamiento con Rituximab, ya que en caso de ser negativo se recomendará la vacuna y si tiene marcadores positivos deberá vigilarse y/o indicarse antivirales según corresponda.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se han reportado casos asociada al uso de Rituximab, la mayoría en pacientes que presentaban enfermedades oncohematológicas. Muchos de estos pacientes habían recibido previamente o concomitantemente otras drogas inmunosupresoras. La mortalidad descrita fue del 90%.

- *Infecciones bacterianas*

No hay reporte de aumento de incidencia de TB, igualmente está recomendada la realización de PPD para evitar la reactivación de la misma.

- *Infecciones micóticas*

Algunos trabajos mostraron mayor incidencia de infección por *P. jirovecii* en pacientes con linfoma tratados R-CHOP. Muchos de estos pacientes recibían corticoides u otros inmunosupresores, por lo tanto, el rol del Rituximab como agente predisponente a estas infecciones es discutido.

- *Infecciones parasitarias*

S. stercoralis: podría existir riesgo de síndrome de hiperinfección.

Trypanosoma cruzi (Chagas): En lugares donde el Chagas es endémico se sugiere medidas de vigilancia, por el potencial riesgo de reactivación.

5) Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad: Biológicos



Ustekinumab: . Actúa uniéndose a la subunidad p40 del receptor de IL-12 e IL-23, inhibiendo las vías de señalización de los linfocitos T helper 17 (Th17).

Tiene un riesgo global de infección bajo (especialmente del tracto respiratorio superior). El riesgo de tuberculosis es incierto, pero se debe determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario).

Tiene bajo riesgo de infección por VVZ / VHB. Determinar infección crónica VHB antes de iniciar terapia (seguida de profilaxis antiviral en pacientes HbsAg-positivo).

IL-17A

Secukinumab: anticuerpo monoclonal totalmente humano neutraliza selectivamente la IL-17A interrumpiendo la cascada inflamatoria. Desempeña una función clave en la patogenia de la artritis psoriásica, espondiloartritis axial y psoriasis en placas, ya que se concentra en las zonas lesionadas: tejido sinovial, articulaciones facetarias de médula ósea y placas de la piel respectivamente.

Tiene un riesgo global de infección bajo (especialmente del tracto respiratorio superior). El riesgo de tuberculosis es probablemente bajo (riesgo teórico de progresión de tuberculosis latente).

Riesgo incrementado de candidiasis mucocutánea leve a moderada (ligeramente superior para ixekizumab que para secukinumab).

Recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica

• Evaluación inicial

1. Historia clínica completa, donde se deberá tener en cuenta:

- Lugar de residencia, viajes recientes.
- Antecedentes de contacto efectivo con casos de tuberculosis.
- Inmunizaciones previas.
- Antecedentes de infección por virus de herpes simple y varicela zoster, hepatitis u otras infecciones.

2. Examen clínico anual: debe incluir radiografía tórax y PPD.

3. Laboratorio:

- Recuento de linfocitos totales y CD4 (para suspensión de profilaxis).
- HIV IgG (ELISA).
- VDRL. Se debe tratar en caso de ser positivo.
- Enfermedad de Chagas (IFI, ELISA, IHA). Para considerar positiva, se debe tener al menos dos testeos positivos (vigilar con PCR y Strout).
- Toxoplasmosis IgG. Recomendar evitar comer carnes y/o vegetales crudos, así como limpiar la excreta de gatos y las tareas de jardinería.
- VZV IgG.
- Sarampión IgG.
- HBV (HBsAg-core, Anti-HBsAg, HBsAc).
- HCV IgG.
- HAV IgG.
- *Anti-TNF α*

1. Tuberculosis

La evidencia científica actual establece que es obligatorio *excluir* en todo paciente previo a iniciar terapia biológica, la presencia de tuberculosis (TB) activa, o contacto reciente con enfermos con TB, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se recomienda recoger en la historia clínica los antecedentes de TBC y contactos recientes, y que se realice una *radiografía de tórax, prueba cutánea de la tuberculosis (PPD)*.

PPD: Se considera positiva a una reacción igual o mayor a 5 mm en el huésped inmunocomprometido y mayor a 10 mm en el inmunocompetente. La negatividad de esta prueba no descarta la tuberculosis latente, ya que muchos pacientes están bajo tratamiento inmunosupresor como corticoides, metotrexate; o padecen una enfermedad que per se da anergia como es el caso de la AR.

2. Virus herpes simple

En pacientes con antecedentes de herpes simple recurrente, se puede considerar la profilaxis mientras dure la inmunosupresión.

3. Virus varicela zoster



Se sugiere dosaje de anticuerpos IgG para evaluar necesidad de vacunación previa a la inmunosupresión.

4. Virus del papiloma humano (HPV)

Se deberá realizar examen ginecológico basal y controles posteriores anuales

5. Virus de hepatitis C (VHC)

Durante el tratamiento, se debe realizar seguimiento con Carga Viral RNA del virus de hepatitis C.

6. Virus de hepatitis B (VHB)

En base a las serologías realizadas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, se realizará el siguiente seguimiento:

- En pacientes con HBsAg positivo, se deberá solicitar carga viral.
- Si el paciente tiene HBsAg positivo con enfermedad activa se indica tratamiento y control de la enfermedad antes de iniciar anti-TNF.
- Si el paciente tiene HBsAg positivo y se encuentra asintomático, se deberá indicar profilaxis antiviral entre dos a cuatro semanas previas a anti-TNF y continuar por seis meses luego de discontinuarla.
- Si el paciente tiene HBcAc positivo con HBsAg y antiHBsAc negativos, no está recomendada la profilaxis de rutina. Se deberá realizar monitoreo con enzimas hepáticas y carga viral cada uno a tres meses.

7. Micosis

-Criptococosis: en aquellos pacientes con antecedentes de infección por *Cryptococcus* spp. se sugiere indicar profilaxis antifúngica secundaria durante el tratamiento con anti-TNF α .

- *Pneumocystis jirovecii*, se sugiere indicar profilaxis en:

- a) Pacientes con al menos dos inmunosupresores que incluyan el uso de corticoides.
- b) Pacientes con linfopenia (<600 /ml linfocitos) y CD4 <300/ml.

8. Parasitosis

- *S. stercoralis*: Se sugiere screening previo al inicio del tratamiento en todo paciente que va a ser sometido a inmunosupresión en nuestro país, ya que no sólo el noreste



argentino es área endémica, sino que las zonas de riesgo se han extendido. Se deberá realizar testeo a través de:

- Coproparasitológico seriado: realizar al menos tres muestras.
- Evaluar parasitológico en sondeo duodenal en pacientes con eosinofilia y coproparasitológico seriado negativo.
- Enfermedad de Chagas: Se sugiere testeo en todos aquellos que viven en Argentina o provenientes de otros países con Chagas endémico:
 - Serología (IFI-ELISA-HAI)
 - En caso de que dos o más reacciones sean positivas se sugiere monitoreo.

Monitoreo: Se debe realizar Strout semanal o PCR,

9. Recomendaciones en pacientes que serán sometidos a cirugía

El riesgo de infección del sitio quirúrgico no se incrementa en pacientes con AR tratados con anti-TNF α previo a la cirugía, aunque si mayor dehiscencia y sangrado de la herida por lo cual se sugiere discontinuar el anti-TNF antes de realizar una cirugía.

Vacunas

La inmunización es el pilar esencial para prevenir infecciones y no hay reactivación de las enfermedades inflamatorias posterior a la vacunación.

¿Cuándo vacunar?

El momento ideal para prescribir la vacunación es al momento del diagnóstico de la enfermedad de base y antes de que reciban el tratamiento inmunosupresor.

Las vacunas activas están contraindicadas en pacientes inmunocomprometidos por el riesgo de provocar la enfermedad.

En el caso de las vacunas inactivadas, si bien no hay riesgo de vacunar durante el tratamiento inmunosupresor, la respuesta suele ser menor.

Se recomienda vacunar a los pacientes al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Si no se pudo vacunar antes de iniciarlo, se deberá vacunar igual aunque la respuesta podría ser menor en los pacientes bajo anti-TNF α .

En el caso de pacientes bajo tratamiento con Rituximab, se recomienda vacunar a las seis a ocho semanas de iniciado y repetir a los seis a diez meses de la última dosis, dada la mala respuesta a todas las vacunas intratratamiento.

- Se ha reportado menor respuesta con Abatacept a la vacuna antineumocócica y con los anti-TNF para la cepa B de la vacuna antigripal. La combinación de agentes anti-TNF α y Metotrexato reduce la respuesta de la vacuna antineumocócica y antigripal.

Vacunas indicadas

1. Antineumocócica Conjugada 13 valente (PCV) y Polisacárida (PPSV): se indicará 1 dosis de PCV y a los 2 meses 1 dosis de PPSV, con un refuerzo a los 5 años de PPSV y otro luego de los 65 años de edad.

2. Antigripal: una dosis anual.

3. Hepatitis B: en los pacientes seronegativos, se recomienda el esquema clásico: 0, 1 y 6 meses. Se debe realizar control de anticuerpos a los 30 a 40 días con el fin de determinar la seroconversión (≥ 10 UI).

4. Hepatitis A: en los pacientes seronegativos se administrarán dos dosis separadas por 6 meses. 720 UI en menores de 18 años y 1440 UI en mayores de 18 años. No es necesario el control ulterior de anticuerpos.

5. Vacuna doble bacteriana (dT): esquema de 3 dosis y refuerzo cada 10 años.

6. Vacunación contra el virus del VPH en pacientes menores de 26 años.

7. Triple Viral: para varicela se considerará inmunizado a quien tenga antecedentes de enfermedad, y para sarampión y rubéola constancia de esquema completo (carnet de vacunas con dos dosis de triple viral* o doble viral**, separadas por más de 1 mes).

Las vacunas a virus vivos atenuados merecen consideración especial según situación e inmunosupresión de cada paciente.

8. Vacuna Herpes Zostér (HZ): En adultos menores de 50 años, en plan de iniciar un tratamiento y que padecen mayor riesgo de desarrollo de HZ, se recomienda vacunación. La vacuna inactivada de subunidades, recombinante, que contiene la glicoproteína E del virus de varicela zóster junto con el sistema adyuvante AS01, fue recientemente licenciada en el país, con esquema de 2 dosis separadas por 2 a 6 meses, pero en caso de inmunocomprometidos, pacientes que serán sometidos a tratamiento inmunosupresor o en lista de trasplante, se puede acelerar el esquema y aplicar la 2° dosis al mes de la anterior.

Bibliografía

1. Rosana Jordán, Alejandra Valledor. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Rev Arg Reumatol. 2014;25(2): 08-26.
2. Inés Cerón, Pilar Gamba, Cecilia Vizcaya, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte I. Rev Chilena Infectol 2019; 36 (5): 608-615.
3. Inés Cerón, Cecilia Vizcaya, Pilar Gamba, 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 Chilena Infectol 2019; 36 (5): 616-628
4. Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud y Familias. Año 2019; 34(3) <http://dx.doi.org/10.11119/BTA2019-34-03>.
5. Consenso de inmunizaciones en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes. Revista Argentina de Reumatología Vol. 33 Nº 1 Suplemento Consenso SAR-SADI Enero-marzo de 2022: 25-46 ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea).
6. Dr. Pablo Bonvehí, Dr. Francisco Nacinovich, Dra. Miriam Rozenek, Dra. Hebe Vázquez. Recomendaciones 2023 de Vacunación contra el Herpes Zoster. Comisión de Vacunas. Sociedad Argentina de Infectología. <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/itemlist/tag/HERPES%20ZOSTER>.