

# Aspectos infectológicos del uso de terapias biológicas en pediatría

## Infectological aspects of the use of biological therapies in pediatrics

María Eugenia Castro-Moraga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra Infectóloga, Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

<sup>2</sup>Colaboradora académica, Departamento de Pediatría, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

### RESUMEN

El uso de terapias biológicas en pediatría constituye un importante avance en el manejo de una gran variedad de enfermedades. Sin embargo, su uso no está exento de riesgos, ya que al afectar de una u otra forma al sistema inmune, puede favorecer la incidencia de infecciones oportunistas y de reactivaciones de infecciones latentes. Por lo tanto, en este artículo se revisarán las principales acciones a realizar como preparación previa al uso de biológicos.

#### Palabras clave:

Reumatología pediátrica, biológicos, complicaciones infecciosas.

### ABSTRACT

The use of biological therapies in pediatrics constitutes an important advance in the management of a wide variety of diseases. However, its use is not without risk, since by affecting the immune system in one way or another, it can affect the incidence of opportunistic infections and reactivation of latent infections. Therefore, this document will review the main actions to be carried out in preparation prior to the use of biologics.

#### Keywords:

Pediatric rheumatology, biologics, infectious complications.

### Introducción

El uso de terapias biológicas constituye un gran avance en la medicina moderna. Su uso se ha expandido en diversas especialidades médica y en prácticamente todos los grupos etarios. Específicamente, el uso de anticuerpos monoclonales en pediatría ha encontrado un nicho importante para el tratamiento de diversas patologías, principalmente en el área de la inmunología, reumatología, hematología, gastroenterología y dermatología.

Las terapias biológicas se diseñan para actuar sobre un *target* específico como citoquinas, mediadores inmunológicos, moléculas de superficie celular como receptores específicos, y componentes de señales intracelulares involucradas en la fisiología

de la patología autoinmunes o inflamatoria a tratar. Sin embargo, el bloqueo de alguna de estas señales puede resultar en una respuesta inmune inadecuada, que como consecuencia puede asociarse a un aumento en la susceptibilidad a ciertas infecciones. El riesgo y los microorganismos involucrados dependen de la vía bloqueada o inactivada<sup>1</sup>.

Los datos epidemiológicos que informan sobre las complicaciones de los productos biológicos relacionadas con la infección en pacientes pediátricos son limitados, pero los datos actuales sugieren que existen diferencias en los tipos de patógenos en relación con las vías a las que se dirigen los agentes<sup>2,3</sup>.

En la Tabla 1 se indican las infecciones agudas principalmente descritas en pacientes pediátricos<sup>2</sup>.

Por lo tanto, es necesario que los médicos que indican terapias

Conflictos de interés: La autora declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: este manuscrito no cuenta con financiamiento.

#### Correspondencia:

María Eugenia Castro-Moraga.

Servicio de Pediatría, quinto piso, Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente, San Martín 1436, Concepción, Región del Biobío, Chile.

castro.maeugenia@gmail.com

Tabla 1. Biológicos de uso frecuente en pediatría y las principales infecciones agudas reportadas

Target	Terapia biológica	Infecciones descritas en pediatría
TNF- $\alpha$	- Infliximab Adalimumab Etanercept	IRA alta, neumonía, abscesos, VVZ, micosis endémicas <i>listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Purpura fulminans</i>
IL-1	- Anakinra Canakinumab	Herpes labial, varicela, IRA alta
IL-6	Tocilizumab	Varicela, celulitis, IRA alta, IRA baja
CD28	Abatacept	IRA alta
JAK	Tofacitinib	Infecciones virales (BK, CMV, adenovirus), infecciones bacterianas
CD20	Rituximab	Infecciones virales (virus BK, CMV, adenovirus), neumonía, empiema, mastoiditis, <i>Salmonella</i> spp., infección por <i>Candida</i> spp.
C5 (complemento)	- Eculizumab Ravulizumab	<i>Neisseria meningitidis</i>

Adaptado de Danziger-Isakov L. Infections in Children on Biologics. Infect Dis Clin North Am. 2018.  
Abreviaturas: TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral-alfa; IL: interleukina; CD: marcador de diferenciación; JAK: Janus Kinasa; IRA: infección respiratoria aguda; VVZ: virus varicela zoster; CMV: citomegalovirus.

biológicas conozcan los riesgos de infecciones asociadas, ya sean agudas mediadas por agentes oportunistas como secundarias a la reactivación de infecciones latentes<sup>4</sup>. El Comité de Infecciones en Pacientes Inmunocomprometidos de la Sociedad Chilena de Infectología publicó en 2019 el “Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados”, con el fin de generar información de referencia, tanto para médicos de aquellas especialidades de adultos y niños, que indican este tipo de terapias<sup>5</sup>.

A continuación, se realizará una aproximación con un enfoque netamente pediátrico, con el fin de dar las principales recomendaciones del punto de vista infectológico a aquellos especialistas que indiquen estos tratamientos.

Cuando se determina el eventual uso de algunas de las terapias biológicas, se plantea que el paciente necesita de una “preparación” y un posterior seguimiento estricto y manejo de comorbilidades. Según el tiempo del estudio y la acción a realizar, se pueden definir en forma práctica los siguientes grupos de acción:

1. Previo al inicio de biológicos:

Puesta al día de inmunizaciones pendientes y preparación inmunológica con la administración de vacunas a modo de refuerzo y aumento de coberturas.

Búsqueda activa de infecciones latentes, en el consiguiente tratamiento y/o profilaxis según corresponda.

2. Post inicio de biológicos:

Seguimiento clínico y educación al paciente y sus familias sobre el riesgo de adquisición de infecciones.

Tratamiento de infecciones oportunistas.

Tratamiento de reactivaciones de infecciones latentes.

En este artículo, se revisarán las acciones médicas referidas previo al inicio del tratamiento con las principales terapias biológicas usadas en pediatría.

Inmunizaciones: puesta al día y preparación inmunológica

En términos generales, los individuos que reciben terapia inmunosupresora, convencional y/o biológica, tienen un mayor riesgo de presentar infecciones en comparación con un paciente sano, y éstas pueden presentar una gravedad mayor. Adicionalmente, hay que considerar que estos fármacos modifican de una u otra forma, la respuesta inmune y, por consiguiente, es posible que presenten una menor respuesta inmunológica a vacunas en comparación al resto de la población. Es por estos motivos que el escenario ideal es la administración de las vacunas previo al inicio del tratamiento sistémico.

El año 2018, el Ministerio de Salud publicó las “Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo”, en las cuales se señala la importancia de mejorar el esquema de vacunas en aquellos pacientes con inmunosupresión, dentro de los cuales se incluye a las terapias biológicas<sup>6</sup>. También en la misma línea, el Comité de Infecciones en Pacientes Inmunocomprometidos de Sociedad Chilena de Infectología publicó la “Guía clínica chilena de Prevención de Infecciones Asociadas al Uso de Terapias Biológicas (PREVITEB)”, donde se establecen las principales

recomendaciones para el estudio y manejo de pacientes adultos y pediátricos bajo estos tratamientos<sup>7</sup>.

En el caso de los pacientes pediátricos se debe verificar el estado del cumplimiento de las vacunas propuestas para su edad. Si bien nuestro país evidencia cifras que traducen una alta adherencia al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), se pueden dar las siguientes situaciones.

- El paciente puede tener un esquema de vacunación incompleto, ya sea porque para la edad al momento del diagnóstico aún no terminaba sus vacunas del PNI, o por incumplimiento parental voluntario o involuntario (por ejemplo, pacientes en situación de migración desde países con baja cobertura en vacunas). Por lo tanto, pueden necesitar esquemas abreviados para alcanzar la mayor protección posible.
- El paciente puede estar inmunizado con vacunas con menor cobertura que las actualmente disponibles. Esto ocurre especialmente en niños y adolescentes debido a cambios en algunas vacunas para ampliar el número de serotipos o la incorporación de nuevas vacunas. Por ejemplo, la vacuna de 13 serotipos se comenzó a administrar a nivel nacional el 2017, por lo que previo a eso, hay niños que dentro de su esquema de inmunizaciones recibieron la vacuna antineumocócica conjugada de 10 serotipos. Por lo tanto, en ellos es deseable aumentar la protección con una administración de la vacuna 13 Valente y posteriormente complementar con vacuna polisacárida de 23 serotipos.

Dentro de las enfermedades inmunoprevenibles, independientemente del tipo de terapia biológica, se recomienda aumentar las coberturas completando el PNI y adicionando vacunas complementarias, lo cual se detalla en la Tabla 2<sup>6,7</sup>.

### Inmunizaciones frente a Infecciones bacterianas

Los pacientes con este tipo de inmunosupresión tienen mayor riesgo de padecer infecciones bacterianas invasoras, por lo cual se benefician de un aumento de cobertura frente a bacterias como:

- *Streptococcus pneumoniae*: tal y como se describió en el ejemplo anterior, el objetivo es tener esquema completo con la vacuna conjugada con mayor cantidad de serotipos posibles. Y posteriormente, administrar la vacuna polisacárida frente a 23 serotipos<sup>7</sup>.
- *Neisseria meningitidis*: se recomienda protección tanto frente a los serotipos ACWY como para el serotipo B, ya que epidemiológicamente puede haber cambios en el predominio de una u otra. Particularmente, en el caso del uso de eculizumab o ravulizumab, ambos anticuerpos monoclonales inhibidores de la proteína C5 del complemento, resulta mandatorio su administración debido a su acción en la vía de activación del complemento y la consiguiente alteración de la función inmunitaria frente a microorganismos capsulados<sup>8,9</sup>.

### Vacunas vivas atenuadas

Con respecto a las vacunas vivas atenuadas, éstas se encuentran contraindicadas en pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento inmunosupresor debido a un potencial riesgo de reactivación<sup>6,10</sup>. Si alguna de estas vacunas estuviese indicada, se recomienda realizarlo al menos 4 semanas previo al inicio de la inmunosupresión o 4 semanas posterior a la suspensión de la terapia<sup>4</sup>. Sin embargo, en los últimos años se han publicado una serie de reportes de casos demostrando la seguridad en la administración de vacunas de virus vivo atenuado en pacientes usuarios de terapias biológicas<sup>11,12</sup>. Por lo tanto, si bien es una ventana de oportunidad para propender a aumentar aún más la cobertura de vacunas, se recomienda esperar más reportes y la publicación de evidencia robusta para poder recomendar con fuerza su administración.

### Títulos de anticuerpos protectores

Un punto muy importante para considerar, tanto pre como post inicio de inmunosupresión, es la respuesta inmunológica a vacunas y la necesidad de indicar refuerzos para alcanzar una protección óptima. Dentro de las enfermedades inmunoprevenibles, se identifica al virus hepatitis B como uno de los que presenta mayor riesgo de reactivación frente al uso de varias familias de biológicos. Razón por la cual, al inicio del tratamiento con biológicos, se estudia la presencia de marcadores de infección aguda y/o evidencia de infección crónica mediante antígenos y anticuerpos específicos en pacientes susceptibles. En el caso de los pacientes pediátricos, la vacunación contra virus hepatitis B es obligatoria en Chile desde el año 2005, por lo cual, se debe agregar al estudio la medición de anticuerpo anti-antígeno de superficie del virus hepatitis B, con el fin de identificar pacientes susceptibles y revacunar antes de iniciar la terapia biológica si fuese necesario, considerándose como “títulos protectores” un valor mayor a 10 UI/ml. Por ejemplo, en pacientes con colitis ulcerosa se ha descrito que suelen tener menor respuesta inmunogénica frente a esta vacuna, necesitando repetir esquemas de vacunación para lograr niveles adecuados<sup>13</sup>. El uso de un anti factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), confiere un alto riesgo de reactivación ante una infección crónica. Se debe evitar la susceptibilidad del sujeto a infectar del virus indicando esquema completo contra virus hepatitis B previo al inicio de la terapia biológica<sup>14</sup>.

### Infecciones latentes: diagnóstico y manejo

A lo largo de la vida, los seres humanos adquieren diversas infecciones, algunas con resolución espontánea, pero hay otras que tienen la capacidad de establecer latencia en algunas células y presentar reactivaciones. Cuando se presentan alteraciones en

**Tabla 2. Inmunizaciones propuestas previo al inicio de terapia biológica**

Vacuna	Esquema propuesto por edad	Observaciones
Hepatitis B	PNI: 5 dosis; RN, hexavalente 2,4,6 y 18 mes de vida a) 0-1-6 meses Esquema acelerado: a) 0-7-21 días y refuerzo a los 12 meses	Medir títulos de anticuerpos anti-antígeno de superficie de hepatitis B previo al inicio de la terapia biológica y 3 meses post finalización de inmunización Títulos de anticuerpos protectores: > 10 UI/ml
Hepatitis A	PNI: dosis única a los 18 meses	Recomendación si habita o frecuente zona de alta endemia Esquema completo: 0-6 meses
Varicela (VVZ)	PNI: 2 dosis, al 18 y 36 mes de vida Esquema propuesto: 0-3 meses Esquema acelerado: 0-1 mes	Investigar antecedente de infección natural De estar presente, no está indicada Si el antecedente de infección natural es dudoso, medir IgG VVZ En general, al ser una vacuna viva atenuada, está contraindicada si ya usa terapia inmunosupresora
Influenza	Niños desde 6 meses a 35 meses: 0,5 mL. Niños de 36 meses y mayores: 0,5 mL Los niños que no tienen antecedentes de vacunación completa (2 dosis) requerirán una 2° dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas respecto a la primera dosis	Administración anual Considerar vacunación del clúster familiar (convivientes)
Meningococo ACWY	PNI: 1 dosis a los 12 meses de vida Con dosis previa: 1 dosis, repetir cada 3-5 años Sin dosis previa: 0-2 meses; luego repetir cada 3-5 años	
Meningococo B	PNI: 2 dosis, al 2 y 4 mes de vida 2- 5 meses: 0-1-2 meses + refuerzo* 3- 23 meses: 0-2 meses + refuerzo* 2 -10 años: 0-2 meses > 11 años: 0-1 mes	Incorporada al PNI el segundo semestre de 2023. Plan esquema 2+1
Neumocócica conjugada 13 Valente	PNI: 2, 4 (+ 6 mes en prematuros) y 12 mes de vida Esquema abreviado según edad de inicio: a) 6 sem-6 meses: 0-2-4 meses b) 7-11 meses: 0-1 mes c) 12 - 23 meses: 0-2 meses d) 2-5 años sin vacuna previa: 1 dosis e) Mayores de 5 años: 1 dosis	
Neumocócica polisacárida 23 Valente	En mayores de 2 años: 1 dosis, 8 semanas después de vacuna con 13 Valente	Repetir 1 dosis tras 5 años
Abreviaturas: PNI: Programa Nacional de Inmunizaciones; RN: recién nacido. * Refuerzo en el segundo año de vida.		

la respuesta inmune, como es lo que sucede con el uso de biológicos, los sujetos se vuelven más susceptibles a presentar estas reactivaciones, las cuales pueden tener expresión y gravedad variable, requiriendo muchas veces tratamiento específico. En la Tabla 3 se resumen las principales infecciones que generan latencia y que, por lo tanto, hay que estudiar previo al inicio de alguna terapia biológica<sup>4,7</sup>.

A continuación, se mencionan consideraciones especiales con respecto a algunas infecciones:

### Tuberculosis (TBC)

La TBC es una de las complicaciones descritas con mayor frecuencia en pacientes que reciben terapias biológicas, espe-

**Tabla 3. Principales infecciones latentes con riesgo de reactivación tras uso de terapia biológica**

Infección latente	Estudio propuesto	Acción propuesta ante estudio positivo
Tuberculosis (TBC)	IGRA Radiografía de tórax	Tratar TBC latente: Isoniazida 5 mg/kg/día (máx. 300 mg/día) por 9 meses. (agregar piridoxina 25-50 mg/d)
Virus herpes-simplex (VHS) 1 y 2	IgG VHS-1 y VHS-2	Evaluar caso a caso Recomendado especialmente en pacientes con historia de herpes simplex a repetición y usuarios de rituximab Aciclovir profilaxis v.o: Dosis: 60-80 mg/kg/día, dividido en 2 a 3 dosis Niños > 40 kg: 400 mg cada 12 h
Virus varicela zoster (VVZ)	IgG VVZ en pacientes sin historia de infección natural o ante duda	Considerar uso de aciclovir caso a caso
Citomegalovirus (CMV)	IgG CMV	Estrategia pre-emptive: estudio periódico de carga viral con RPC Tratamiento con ganciclovir o valganciclovir en casos especiales (indicación del especialista)
Virus hepatitis B	HBsAg anti-HBc total anti-HBs	Si se pesquisa infección aguda o crónica, derivar a especialista para eventual indicación de tratamiento antiviral
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgG <i>Toxoplasma gondii</i>	Considerar inicio de cotrimoxazol (SMX/TMP) v.o en forma diaria: TMP 5-10 mg/kg/día (dosis diaria máx TMP 320 mg)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	IgG <i>Trypanosoma cruzi</i> RPC <i>Trypanosoma cruzi</i> en sangre	Iniciar nifurtimox v.o por 90 días: Niños < 10 años 15 a 20 mg/kg/día Niños 11 a 16 años 12,5 a 15 mg/kg/día

Adaptado de Cerón I, et al. Guía clínica chilena de Prevención de Infecciones Asociadas al Uso de Terapias Biológicas (PREVITEB). Rev. Chilena Infectol. 2019.

Abreviaturas: IGRA: ensayo de liberación de Interferon Gamma; HBsAg: antígeno superficie del virus hepatitis B; anti-HBc: anticuerpos anticore del virus hepatitis B; anti-HBs: anticuerpos anti-antígeno de superficie del virus hepatitis B; VHS: virus herpes simplex; VVZ: virus varicela zoster; CMV: citomegalovirus.; RPC: reacción de polimerasa en cadena; SMX: sulfametoxazol; TMP: trimetoprim.

cialmente la reactivación de infección latente, aunque también puede presentarse la infección primaria. La infección tuberculosa latente afecta al 23% de la población y constituye un reservorio de TBC, ya que 10% progresa hacia una TBC. La TBC latente se reconoce por pruebas como la tuberculina (PPD o TST) y los ensayos de liberación de Interferón gama (IGRAs). La sensibilidad de IGRAs (versión Quantiferon TB Gold plus) es 94% y del PPD 77%. La especificidad del Quantiferon TB Gold Plus es 97% y del PPD 68%, por lo cual se prefiere el primero como parte del tamizaje, tanto en pacientes adultos como pediátricos, teniendo en cuenta además que una condición de inmunosupresión puede bajar aún más el rendimiento del PPD<sup>15</sup>. Dentro de las terapias biológicas más usadas en pediatría, los que mayormente se asocian a esta condición son los anti TNF- $\alpha$ , por lo cual es un estudio que no puede faltar previo al inicio de este biológico<sup>16</sup>. Dentro de la presentación clínica, lo más frecuente es la presentación extrapulmonar y TBC diseminada

y, en general, el tiempo medio de presentación de enfermedad es más rápido con infliximab (12 semanas) versus adalimumab (30 semanas) y etanercept (46 semanas), lo que sugiere diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas o diferentes niveles de modulación del sistema inmune para cada medicamento<sup>17</sup>.

Aunque hay menos datos disponibles en niños, el riesgo de reactivación de la tuberculosis con infliximab y etanercept se ha demostrado en reportes de casos y en al menos un ensayo controlado aleatorio<sup>18</sup>. Es importante señalar que sólo el tener alguna afección autoinmune/inflamatoria confiere un mayor riesgo de enfermedad, siendo el doble de la tasa inicial para la población normal. En estos últimos años Chile volvió a caer en la categoría epidemiológica de “incidencia media” de TBC, por lo que se puede plantear incluso realizar tamizaje con IGRA a todos los pacientes portadores de este grupo de enfermedades que van a iniciar algún tratamiento inmunosupresor, sea biológico o no.

## Virus de la familia *Herpesviridae*: virus herpes simplex y virus varicela zoster

Las infecciones por el virus varicela zoster (VZV) (primarias o reactivadas) son una complicación frecuentemente reportada entre los pacientes que reciben terapias biológicas. Para los pacientes que reciben biológicos anti-TNF- $\alpha$ , la reactivación del VZV es la infección más común.

Sin embargo, en análisis de bases de datos en Estados Unidos y Reino Unido, se han descrito resultados contradictorios referidos a un potencial mayor riesgo de reactivación del VZV en pacientes que recibían biológicos en comparación con aquellos que recibían sólo fármacos convencionales modificadores de enfermedad, contrastado por otros que no encontraron un mayor riesgo de zoster con infliximab, etanercept o adalimumab<sup>19</sup>.

En relación con el riesgo de reactivación de virus herpes simplex, este no es tan claro. No obstante, se han descrito casos aislados de infecciones graves por este virus, como encefalitis<sup>20</sup> o afectación cutánea diseminada en paciente con artritis idiopática juvenil<sup>21</sup>.

## Parásitos

En relación con la infección por *Toxoplasma gondii*, ésta es una de las infecciones oportunistas más frecuentes, así como también se ha convertido en una de las enfermedades desatendidas, siendo una zoonosis de amplia distribución mundial. Se ha relacionado la reactivación de toxoplasmosis en pacientes con artritis reumatoide debido al tratamiento inmunosupresor, aunque rara vez se han implicado fármacos biológicos. Sin embargo, sí se han descrito reactivaciones a nivel del sistema nervioso central, toxoplasmosis cerebral específicamente en paciente usuaria de adalimumab y otros casos asociados principalmente a este anti TNF- $\alpha$  e infliximab, ya sea como monoterapia o asociados a otros inmunosupresores convencionales<sup>22</sup>.

La infección crónica *Trypanosoma cruzi* constituye un problema de salud pública mundial, con 8 millones de personas afectadas, con números que mencionan 56.000 infecciones nuevas al año y 12.000 muertes anuales por Enfermedad de Chagas. Esta enfermedad se relacionaba principalmente con la presencia del vector en zonas endémicas, sin embargo, con el aumento de la movilidad de la población en los últimos decenios, personas infectadas han migrado a entornos urbanos y la enfermedad se ha ido detectando con mayor frecuencia en otros países, transformándose en un problema de salud pública global. Nuestro país no es la excepción, entre los años 2012 y 2019 se confirmaron un total de 15.328 muestras de *Trypanosoma cruzi*, mostrando un aumento desde el año 2016 alcanzando el mayor número de muestras confirmadas en el año 2019 ( $n = 2.333$ )<sup>23</sup>, lo cual ha derivado entre otras medidas a implementar el tamizaje universal de Enfermedad de Chagas en embarazadas. Pero la presencia de personas asintomáticas fuera de este grupo de búsqueda activa

y su distribución más allá de zonas “clásicamente” endémicas, es que resulta muy relevante su estudio en todos los pacientes previo al inicio de tratamiento inmunosupresor, independiente de su ubicación geográfica de residencia, ya que se han descrito reactivaciones con el uso de infliximab<sup>24</sup>.

## Conclusión

El uso de terapias biológicas es un tratamiento cada vez más usado en pediatría, por lo cual resulta muy importante dar a conocer y reforzar los principales aspectos relacionados la ocurrencia de infecciones como un evento no deseado. Se debe analizar el riesgo de cada individuo según su patología e inmunosupresores a utilizar para proponer una adecuada preparación de biológico, que considere el estudio de infecciones latentes, inmunizaciones de PNI y/o especiales tanto para el individuo como para la familia según corresponda. Y posteriormente, un seguimiento acorde al biológico utilizado. También es necesario hacer un llamado a los profesionales que indican estos tratamientos a reportar los eventos infecciosos detectados en la práctica clínica, con el fin de aumentar el conocimiento que se tiene en este grupo etario y de mejorar constantemente las recomendaciones, y no sólo contar con evidencia extrapolada desde lo reportado en la población adulta.

## Referencias

1. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:19-27.
2. Danziger-Isakov L. Infections in Children on Biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Mar;32(1):225-236.
3. Toussi SS, Pan N, Walters HM, et al. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1318-1330
4. Cervera C, Aguado JM. (2022) Infectious Complications in Biologic and Targeted Therapies. Springer, 1st ed. 2022 edition (November 19, 2022) [eBook].
5. Cerón IGP, Vizcaya C, Rabagliati R, Ferres M, López T, Acuña MP, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte I. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (5).
6. Programa Nacional de Inmunizaciones, Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. Santiago, Chile: 2018. [Internet] Disponible en <https://vacunas.minsal.cl/>
7. Cerón IGP, Vizcaya C, Rabagliati R, Ferres M, López T, Acuña MP, 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, vol.36, n.5, pp.616-628.
8. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. Curr Opin Infect Dis 2016.
  9. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66 (27): 734-7.
  10. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. J Cutan Med Surg. 2019;23(1):50-74.
  11. Bettoni da Cunha-Riehm C, Hildebrand V, Nathrath M, Metzler M, Suttorp M. Vaccination with live attenuated vaccines in four children with chronic myeloid leukemia while on imatinib treatment. Front Immunol. 2020;11:628.
  12. Pandit A, Leblebjian H, Hammond SP, Laubach JP, Richardson PG, Baden LR, et al. Safety of live-attenuated measles-mumps-rubella and herpes zoster vaccination in multiple myeloma patients on maintenance lenalidomide or bortezomib after autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(7):942-5.
  13. Singh AK, Jena A, Mahajan G, Mohindra R, Suri V, Sharma V. Meta-analysis: hepatitis B vaccination in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2022; 55: 908-920.
  14. Mishra A. et al. Efficacy of hepatitis B vaccination in patients with ulcerative colitis: a prospective cohort study. Intest Res. 2022;20(4):445-451.
  15. Peña M. Carlos. Tuberculosis latente: diagnóstico y tratamiento actual. Rev. chil. enferm. respir. 2022; 38( 2 ): 123-130.
  16. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) targeted biologics and recently licensed TNF-alpha inhibitors: data from clinical trials and national registries. J Rheumatol Suppl 2014; 91: 56-64.
  17. Imperato AK, Smiles S, Abramson SB. Long-term risks associated with biologic response modifiers used in rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol. 2004;16(3):199-205.
  18. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):718-722.
  19. Davies HD and AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. Pediatrics. 2016;138(2):e20161209
  20. Bradford RD, Pettit AC, Wright PW, et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Clin Infect Dis. 2009;49(6):924-927.
  21. Justice EA, Khan SY, Logan S, Jobanputra P. Disseminated cutaneous herpes simplex virus-1 in a woman with rheumatoid arthritis receiving infliximab: a case report. J Med Case Reports. 2008;2:282.
  22. de Almeida, GB, Cristóvão M, Pontinha C, Januário G. Cerebral Toxoplasmosis as an Uncommon Complication of Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis: Case Report and Review of the Literature. Brain Sci. 2022, 12, 1050.
  23. Vigilancia de laboratorio de la infección por *Trypanosoma cruzi*, ISP Chile, 2012 - 2019. Disponible en <https://www.ispch.cl/>
  24. Vacas A, et al. Reactivation of Chagas-Mazza disease during treatment with infliximab. An Bras Dermatol. 2017;92(6):891-900.