

 Hospital Universitario 12 de Octubre Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatria	PROT-INFEPED-004 Actuación en paciente que inicia tratamiento con anti-TNF alfa	Realizado: Dr. A. Muñoz Revisado: Dra. S. Villaverde, Dr. J. de Inocencio, Dr. E. Salcedo, Dr. L. Prieto Aprobado: Unidad de Enfermedades Infecciosas	Ed. 1
			Fecha: Oct/2022
			Hoja 1 de 6

ACTUACIÓN EN PACIENTE QUE INICIA TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA

Historia del documento

Fecha	Descripción de los cambios
01-06-2022	Primera versión

1.-OBJETIVO

Recomendaciones de screening infeccioso y vacunación en pacientes que van a iniciar tratamiento con anti-TNF alfa en las diferentes unidades asistenciales del Servicio de Pediatría.

2. ÁMBITO DE ACTUACIÓN

Unidad de Infectología pediátrica, Unidad de Reumatología pediátrica, Unidad de Digestivo pediátrico.

3. POBLACIÓN DIANA

Pacientes menores de 18 años que van a iniciar tratamiento con anti-TNF alfa.

4. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Los fármacos anti-TNF alfa (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab) se emplean en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias en la edad pediátrica. Actualmente están aprobados para la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis idiopática juvenil y psoriasis, entre otras patologías.

Los pacientes que reciben estos fármacos presentan un riesgo incrementado de padecer infecciones virales, bacterianas y fúngicas, asociado no solo a la administración de dichos fármacos, sino también al uso concomitante de corticoides y a otros aspectos relacionados con la patología de base del paciente. Algunos datos indican que el riesgo de infección asociado con el uso de anti-TNF alfa es mayor en el periodo inmediatamente posterior al inicio de la terapia.

Protocolo_004_01-06-2022

Los protocolos son específicos para su aplicación en nuestra unidad, por lo que no nos responsabilizamos de su uso en otros contextos, ya que cada unidad debe elaborar sus propios protocolos, teniendo en cuenta las características específicas de cada entorno. Los protocolos son orientativos y siempre deben individualizarse en cada paciente.

 Hospital Universitario 12 de Octubre Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatria	PROT-INFEPED-004 Actuación en paciente que inicia tratamiento con anti-TNF alfa	Realizado: Dr. A. Muñoz Revisado: Dra. S. Villaverde, Dr. J. de Inocencio, Dr. E. Salcedo, Dr. L. Prieto Aprobado: Unidad de Enfermedades Infecciosas	Ed. 1
			Fecha: Oct/2022
			Hoja 2 de 6

El TNF alfa es importante para la activación de macrófagos, la diferenciación de monocitos en macrófagos, el reclutamiento de neutrófilos, y la formación y función de granulomas. Por ello, en estos pacientes cobran especial relevancia aquellas infecciones que impliquen la reactivación de patógenos intracelulares en período de latencia. Respecto a la inhibición de la formación de granulomas, se favorece el desarrollo de enfermedad tuberculosa en aquellos pacientes que presentan infección tuberculosa latente (ITBL) y la diseminación de la enfermedad en los casos de tuberculosis activa. Existe riesgo de reactivación de infecciones virales latentes tales como el VHB y Virus Varicela-Zoster (VVZ). También podría presentar un mayor riesgo de infección por otros patógenos intracelulares (*Listeria monocytogenes*) e infecciones fúngicas en caso de neutropenia secundaria.

5. SCREENING INFECCIOSO EN EL PACIENTE QUE VA A INICIAR ANTI-TNF ALFA

Se recomienda realizar en nuestro servicio previamente al inicio de tratamiento con fármacos anti-TNF alfa:

- **Screening de Infección Tuberculosa Latente (ITBL):** Se recomienda realizar siempre mediante la combinación de Mantoux e IGRA, preferiblemente en un mismo tiempo, independientemente de los factores de riesgo individuales. Se valorará el screening anual de forma individualizada en pacientes de riesgo (pacientes procedentes o que viajen a zonas de alta endemia, situación de hacinamiento o niños que estén en contacto con adultos con un mayor riesgo de padecer TB). El estudio radiológico debe reservarse para los casos en los que alguna de dichas pruebas sea positiva (descartar enfermedad) y en los casos en los que se requiera inicio de terapia urgente y existe un riesgo elevado de enfermedad TB.

- **Screening de infección crónica por virus y estado vacunal:**

- Screening de infección crónica por VHB: solicitar HBsAg y anti-HBc y anti HBs.
- Screening de estado vacunal de Virus Varicela-Zoster (en paciente con pauta incompleta o desconocida)
- Screening estado vacunal Sarampión, Rubeola y Parotiditis (en pacientes con pauta de vacunación incompleta o desconocida)
- Screening VHC y VIH (si factores de riesgo, o no cribado en gestación)

Protocolo_004_01-06-2022

Los protocolos son específicos para su aplicación en nuestra unidad, por lo que no nos responsabilizamos de su uso en otros contextos, ya que cada unidad debe elaborar sus propios protocolos, teniendo en cuenta las características específicas de cada entorno. Los protocolos son orientativos y siempre deben individualizarse en cada paciente.

 Hospital Universitario 12 de Octubre Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría	PROT-INFEPED-004 Actuación en paciente que inicia tratamiento con anti-TNF alfa	Realizado: Dr. A. Muñoz Revisado: Dra. S. Villaverde, Dr. J. de Inocencio, Dr. E. Salcedo, Dr. L. Prieto Aprobado: Unidad de Enfermedades Infecciosas	Ed. 1
			Fecha: Oct/2022
			Hoja 3 de 6

- Screening Strongyloides (en niños procedentes de América, África o Sudeste asiático)
- Screening T. cruzi (en niños procedentes de América del Sur y Caribe)

6. ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS PREVIO INICIO DE TERAPIA ANTI-TNF

Comprobar en todos los casos que se ha completado calendario vacunal según edad, con especial hincapié en revisar la administración de vacunas conjugadas frente a neumococo, virus vivos, VHB y frente al meningococo.

Recomendaciones específicas de vacunas inactivadas:

- **Vacuna frente a neumococo:** comprobar la inmunización completa con VNC13. En caso de vacunación incompleta, vacunar según recomendaciones por edad. Los mayores de 2 años deben recibir una dosis de VNP23, con un único refuerzo a los 5 años de esta dosis.
- **Vacuna frente a VHB:** dosis de recuerdo si no se poseen títulos previos al inicio a terapia. Medir respuesta vacunal al mes de esta dosis, en caso de no respondedores (anti-HBs ≤ 10 mUI/ml), revacunar con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses). En >15 años valorar utilizar la vacuna adyuvada o de alta carga.
- **Vacunación frente a Men ACWY:** vacunar con dos dosis separadas 8 semanas.
- **Vacunación frente a Men B:** vacunar con dos dosis separadas 8 semanas.
- **Vacuna antigripal:** En todos los pacientes está recomendada la vacunación antigripal anual, tanto del paciente como de sus convivientes con vacunas inactivadas de administración intramuscular.
- **Vacuna frente a VHA:** especialmente recomendada, dos dosis separadas por 6-12 meses a partir del año de vida.
- **Vacuna frente a VPH:** Las mujeres con enfermedad de Crohn tienen un riesgo especialmente incrementado de neoplasia de cérvix y también existe un aumento de riesgo de cáncer anal en todos los pacientes con esta enfermedad. Por tanto, la vacunación frente al VPH es prioritaria, en mujeres y hombres.
- **Vacuna frente a SARS-CoV-2:** los pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF son considerados grupo de alto riesgo (grupo 7) según la estrategia nacional de vacunación del

Protocolo_004_01-06-2022

Los protocolos son específicos para su aplicación en nuestra unidad, por lo que no nos responsabilizamos de su uso en otros contextos, ya que cada unidad debe elaborar sus propios protocolos, teniendo en cuenta las características específicas de cada entorno. Los protocolos son orientativos y siempre deben individualizarse en cada paciente.

 Hospital Universitario 12 de Octubre Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatria	PROT-INFEPED-004 Actuación en paciente que inicia tratamiento con anti-TNF alfa	Realizado: Dr. A. Muñoz Revisado: Dra. S. Villaverde, Dr. J. de Inocencio, Dr. E. Salcedo, Dr. L. Prieto Aprobado: Unidad de Enfermedades Infecciosas	Ed. 1
			Fecha: Oct/2022
			Hoja 4 de 6

Ministerio de Sanidad. Según la última actualización del documento técnico (consultar nuevas actualizaciones según sean publicadas), los pacientes entre 5-11 años recibirán una dosis adicional de *Comirnaty* de presentación infantil a las 8 semanas de la última dosis de la primovacunación, independientemente de si han pasado la infección. Los pacientes entre 12-17 años recibirán una dosis de recuerdo a los 5 meses tras la pauta completa de primovacunación (recibirán dos dosis más una dosis de refuerzo). Actualmente, también es una posibilidad la utilización de *Spikevax* en mayores de 12 años.

Recomendaciones específicas de vacunas de virus vivos:

Antes de indicar una vacuna con virus vivos atenuados hay que revisar el tratamiento inmunosupresor previo del paciente. Como regla general, estas vacunas están CONTRAINDICADAS en niños inmunosuprimidos.

De acuerdo a las recomendaciones EULAR/PRES se considera inmunosuprimido aquel niño que recibe prednisolona ≥ 0.5 mg/kg/día por al menos 2 semanas. Se consideraría igualmente inmunosuprimido si recibe ciclosporina > 2.5 mg/kg/día, azatioprina ≥ 3 mg/kg/día, ciclofosfamida oral > 2 mg/kg/día, micofenolato mofetil ≥ 30 mg/kg/día o > 1.000 mg/día, MTX ≥ 15 mg/m²/semana ó ≥ 25 mg/semana, o tacrólimus > 1.5 mg/día. De igual forma, también se considera inmunosuprimido el niño que recibe una combinación de algunos de estos fármacos, a cualquier dosis.

En caso de un paciente sin tratamiento inmunosupresor previo y que va a iniciar tratamiento anti-TNF alfa no se deben administrar las vacunas de virus vivos en las 4 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, ni durante el tratamiento ni hasta 3 meses después de suspenderlo.

- **Vacuna VVZ:** en los pacientes con serología negativa. Administración de una o dos dosis de vacuna (en función del número de dosis previas que haya recibido), al menos 4 semanas antes del inicio de terapia anti-TNF, si no hay contraindicación por otros tratamientos inmunosupresores. En este momento no existe indicación para la administración de la nueva vacuna recombinante de herpes zóster (Shingrix) en población pediátrica.

Protocolo_004_01-06-2022

Los protocolos son específicos para su aplicación en nuestra unidad, por lo que no nos responsabilizamos de su uso en otros contextos, ya que cada unidad debe elaborar sus propios protocolos, teniendo en cuenta las características específicas de cada entorno. Los protocolos son orientativos y siempre deben individualizarse en cada paciente.

 Hospital Universitario 12 de Octubre Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría	PROT-INFEPEP-004 Actuación en paciente que inicia tratamiento con anti-TNF alfa	Realizado: Dr. A. Muñoz Revisado: Dra. S. Villaverde, Dr. J. de Inocencio, Dr. E. Salcedo, Dr. L. Prieto Aprobado: Unidad de Enfermedades Infecciosas	Ed. 1
			Fecha: Oct/2022
			Hoja 5 de 6

- **Vacuna triple vírica:** en los pacientes con serología negativa. Administración de una o dos dosis de vacuna, al menos 4 semanas antes del inicio de terapia anti-TNF, si no hay contraindicación por otros tratamientos inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA:

- Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Torre-Cisneros J. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24 Suppl 2:S10-S20.
- Alvisi P, Dipasquale V, Barabino A, Martellosi S, Miele E, Lionetti P, Lombardi G, Cucchiara S, Torre G, Romano C. Infections and malignancies risks related to TNF- α -blocking agents in pediatric inflammatory bowel diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Oct;13(10):957-961.
- Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, Ravn P, Sørensen IJ, Theede K, Tjellesen L; Danish Society for Gastroenterology. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. Dan Med J. 2012 Jul;59(7):C4480.
- Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. Arthritis Rheum 2007; 56:2896.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59: 762–84.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2021. [consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
- Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted. FDA Recommendations, July 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/108597/download>.
- Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización nº 11. 8 de Febrero de 2022. Disponible en:

Protocolo_004_01-06-2022

Los protocolos son específicos para su aplicación en nuestra unidad, por lo que no nos responsabilizamos de su uso en otros contextos, ya que cada unidad debe elaborar sus propios protocolos, teniendo en cuenta las características específicas de cada entorno. Los protocolos son orientativos y siempre deben individualizarse en cada paciente.

 Hospital Universitario 12 de Octubre Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatria	PROT-INFEPED-004 Actuación en paciente que inicia tratamiento con anti-TNF alfa	Realizado: Dr. A. Muñoz Revisado: Dra. S. Villaverde, Dr. J. de Inocencio, Dr. E. Salcedo, Dr. L. Prieto Aprobado: Unidad de Enfermedades Infecciosas	Ed. 1
			Fecha: Oct/2022
			Hoja 6 de 6

https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf

- Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. Ann Rheum Dis. 2022;0:1-13
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Julio 2018. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

Protocolo_004_01-06-2022

Los protocolos son específicos para su aplicación en nuestra unidad, por lo que no nos responsabilizamos de su uso en otros contextos, ya que cada unidad debe elaborar sus propios protocolos, teniendo en cuenta las características específicas de cada entorno. Los protocolos son orientativos y siempre deben individualizarse en cada paciente.