

Incidencia de infecciones en pacientes pediátricos usuarios de terapia biológica

Incidence of infections in pediatric patients using biological therapy

Consuelo Schweinitz^{a,b}, Jaime Cerda^a, Paul R. Harris^a,
Juan Cristóbal Gana^a, Arturo Borzutzky^a, Cecilia Vizcaya^{a,b}

^aDivisión de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bRed de Salud UC-CHRISTUS. Santiago, Chile.

Recibido: 24 de abril de 2024; Aceptado: 28 de octubre de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las enfermedades inmunomediadas se han beneficiado enormemente con la aparición de las terapias biológicas cambiando su curso clínico. El riesgo teórico de infecciones asociados a su uso ha sido pobremente estudiado en niños, especialmente en países en vías de desarrollo.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio muestra una baja tasa de complicaciones infecciosas y que las terapias biológicas presentan un buen perfil de seguridad del punto de vista infeccioso, sin reporte de repercusiones importantes durante las infecciones (respiratorias, gastrointestinales, genitourinarias, osteomusculares, infecciones de piel y partes blandas, reactivación de tuberculosis y hepatitis B), independiente de la patología de base. Aporta información a tratantes y pacientes sobre el uso de estas terapias cada vez más utilizadas.

Resumen

Las terapias biológicas han mejorado el pronóstico de las personas con enfermedades inflamatorias. En usuarios adultos se ha reportado un riesgo aumentado de presentar infecciones, sin embargo, existen pocos estudios pediátricos. **Objetivo:** describir la incidencia de infecciones en pacientes pediátricos usuarios de terapias biológicas. **Pacientes y Método:** Estudio de cohorte retrospectiva en pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas y enfermedad inflamatoria intestinal usuarios de terapias biológicas, atendidos en Red Salud-UC-Christus, entre 2007-2019. Se registró el número, tipo y características de las infecciones no serias y serias (requerimiento de hospitalización, uso de antimicrobianos endovenosos, asociación con mortalidad). Se utilizó estadística descriptiva. **Resultados:** Se incluyeron 128 pacientes, diagnosticados con artritis idiopática juvenil (89,8%), vasculitis primaria (3,9%) y enfermedad inflamatoria intestinal (3,1%); 43,9% utilizó adalimumab, 22,5% etanercept y 16,8% tocilizumab. Un 52,6% de los pacientes reportó alguna infección. Las principales infecciones no serias fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (61,5%) y del tracto respiratorio inferior (10,6%). Las infecciones serias más frecuentes fueron: infecciones gastrointestinales

Palabras clave:

Terapias Biológicas;
Infecciones;
Inmunosupresión;
Perfil de Seguridad;
Pediatría

(2,9%) e infecciones de tracto respiratorio inferior (2,3%). La tasa de incidencia de infecciones no serias fue 119,7 (IC 106-128) por 100-años-persona y de incidencia de infecciones serias fue 10,3 (IC 73,7-142,1) por 100 años-persona. No observamos casos de reactivación de tuberculosis, hepatitis B, hospitalizaciones en Unidad de Paciente Crítico, muertes o necesidad de suspender la terapia debido a infecciones. **Conclusiones:** Este estudio muestra que las terapias biológicas presentan un buen perfil de seguridad, sin reporte de repercusiones importantes durante las infecciones, independiente de la patología de base.

Abstract

Biological therapies have improved the prognosis of patients with inflammatory diseases. In adults, an increased risk of presenting infections has been reported, however, there are few pediatric studies. **Objective:** to describe the incidence of infections in pediatric patients using biological therapies. **Patients and Method:** Retrospective cohort study of pediatric patients with rheumatic diseases and inflammatory bowel diseases, treated with biological therapies, at the UC-Christus Health Network between 2007-2019. The number, type, and characteristics of mild and serious infections (hospitalization requirement, use of intravenous antimicrobials, association with mortality) were recorded. Descriptive statistics were used. **Results:** We included 128 patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (89.8%), primary vasculitis (3.9%), and inflammatory bowel disease (3.1%). Adalimumab was used in 43.9%, Etanercept in 22.5%, and Tocilizumab in 16.8% of patients. 52.6% of patients reported an infection. The most common mild infections were upper respiratory tract infections (61.5%) and lower respiratory tract infections (10.6%). The most frequent severe infections were gastrointestinal infections (2.9%) and lower respiratory tract infections (2.3%). The incidence rate of mild infections was 119.7 (CI 106-128) per 100 person-years and the incidence rate of severe infections was 10.3 (CI 73.7-142.1) per 100 person-years. No cases of reactivation of tuberculosis or hepatitis B virus were observed. There were no hospitalizations in intensive care units, deaths, or need to suspend biological therapy due to infections. **Conclusions:** This study shows that biological therapies have a good safety profile, without reports of significant repercussions during infections, regardless of the underlying pathology.

Keywords:

Biological Therapy;
Infections;
Immunosuppression;
Safety Profile;
Pediatrics

Introducción

Las terapias biológicas son terapias basadas en anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión, diseñados genéticamente para modular la función del sistema inmune, actuando específicamente sobre proteínas claves involucradas en la respuesta inmune asociada a enfermedades inflamatorias^{1,2,3}. Dichas enfermedades crónicas implican morbilidad y potencialmente discapacidad, por lo que su manejo adecuado es crucial. Actualmente las terapias biológicas son una alternativa terapéutica para pacientes con mala respuesta a terapias convencionales⁴, mejorando su pronóstico físico y funcional^{1,3-6}. Pese a los beneficios asociados a su uso, se reportan efectos adversos, como mayor riesgo de infecciones, reacciones alérgicas de diversa gravedad (leves hasta anafilaxia) y neoplasias, entre otras. Las infecciones corresponden a uno de los eventos desfavorables más frecuentemente descritos^{7,8}. Considerando que las terapias biológicas modulan la función del sistema inmune⁹ y que la población pediátrica presenta una alta exposición a agentes infecciosos, los niños representan un grupo potencialmente más sus-

ceptible de presentar infecciones secundarias a dichas terapias.

En pacientes adultos usuarios de terapias biológicas se describe un mayor riesgo de presentar infecciones por bacterias, típicas y atípicas, tuberculosis (TBC) de novo o por reactivación, infecciones por virus varicela zóster (VVZ), reactivación de virus hepatitis B (VHB) e infecciones fúngicas¹⁰⁻¹⁴. Una revisión sistemática de Cochrane, que evaluó la seguridad de 9 fármacos biológicos en mayores de 16 años, evidenció un aumento del riesgo de presentar infecciones serias (OR 1,3, 95% IC 1,1-1,8, $p = 0,15$) y aumento del riesgo de reactivación de TBC (OR 4,6, 95% IC 1,2-18,6, $p = 0,028$)¹⁰. Otra revisión sistemática también mostró un mayor riesgo de presentar infecciones serias en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) usuarios de biológicos (OR 1,2, 95% IC: 0,8-1,7, $p = 0,543$)¹¹. Por otro lado, Diener et al, describió una tasa de incidencia de infecciones serias de 0,05 eventos/años-persona en pacientes con AIJ¹².

El tipo de infecciones presentadas por los usuarios de terapias biológicas varía según el medicamento utilizado. En usuarios de antiFNT- α (adalimumab, infl-

ximab, etanercept y golimumab) se describe un mayor riesgo de presentar neumonías, abscesos, infecciones por *Listeria* spp, infecciones por VVZ y enfermedades granulomatosas (TBC, histoplasmosis y coccidiomycosis). Por su parte, se ha asociado un mayor riesgo de presentar infecciones por virus herpes simple, VVZ, infecciones del trato respiratorio superior y leishmaniasis visceral, en usuarios de inhibidores de IL-2 (Anakinra o Canakinumab). Los inhibidores de IL-6, como tocilizumab, se han asociado a un mayor riesgo de presentar infecciones respiratorias (infecciones respiratorias altas, neumonías, bronquitis) y de infecciones de piel y partes blandas (celulitis o varicela). Por último, rituximab (anti-CD20) se asocia a un mayor riesgo de presentar infecciones virales (varicela, citomegalovirus, adenovirus, reactivación de VHB), infecciones respiratorias (neumonía y empiema), mastoiditis y gastrointestinales (*Salmonellas* spp, candidiasis)^{15,16}.

A pesar de los estudios mencionados, la evidencia en población pediátrica continúa siendo insuficiente y se limita al reporte de infecciones serias, por lo que la tasa de incidencia de infecciones no serias podría estar sub-reportada¹⁰⁻¹². Por otro lado, se ha descrito considerable variabilidad regional en la ocurrencia de infecciones, al considerar la epidemiología y variables sociodemográficas de las poblaciones¹⁷, lo que hace más relevante el estudio de seguridad del uso de terapias biológicas en niños de países en vías de desarrollo, donde las condiciones ambientales podrían representar un factor de riesgo adicional. Nuestro objetivo es caracterizar el tipo e incidencia de infecciones en pacientes pediátricos usuarios de terapias biológicas.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio descriptivo de cohorte retrospectivo, no concurrente, de pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes o inflamatorias, atendidos en un centro de referencia (Red Salud-UC Christus) en Santiago de Chile, desde enero 2007 a diciembre 2019. El seguimiento finalizó en diciembre de 2019, dada la posibilidad de que posteriormente hubiera subreporte de las infecciones presentadas, considerando la disminución de controles médicos en contexto del confinamiento por la pandemia de SARS-CoV-2.

Las unidades de Reumatología y Gastroenterología Pediátrica de la institución cuentan con registros de los pacientes con enfermedades reumatológicas y enfermedad inflamatoria intestinal que mantienen controles en este centro de salud. Se revisaron los registros previamente mencionados y se seleccionó a los pacientes de la cohorte estudiada tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Se

consideró como criterios de inclusión el tener menos de 18 años y ser usuario de terapia biológica para el tratamiento de las patologías previamente descritas. Los criterios de exclusión fueron presentar patologías hemato-oncológicas, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y trasplantes de precursores hematopoyéticos o de órgano sólido, debido a que podrían presentar mayor riesgo infecciones asociado a sus patologías de base y/o tratamientos.

Se registraron las infecciones no serias y serias, definiendo infecciones serias como todas las infecciones que requirieron hospitalización, uso de antimicrobianos endovenosos (antibióticos/antivirales/antifúngicos) o asociadas a mortalidad, considerando al resto de las infecciones como no serias.

Recolección de datos

Se revisaron los registros ambulatorios, hospitalarios y consultas en servicio de urgencia de la cohorte descrita. El seguimiento comenzó al momento de iniciar cada uso de terapia biológica y concluyó al finalizar su uso o finalizar el período de seguimiento (diciembre de 2019). Se registraron las características de cada individuo (edad de diagnóstico, edad de inicio de terapia biológica, género, patología de base, comorbilidades, terapia biológica utilizada, fecha de inicio y término de administración de cada terapia biológica, uso concomitante de corticoides u otros inmunomoduladores), el número de infecciones no serias y tipo (tracto respiratorio superior (TRS), tracto respiratorio inferior (TRI), gastrointestinales, genitourinarias, óseas, cutáneas y sistémicas), el número de infecciones serias y el tipo de estas, presencia de TBC, VHB, VVZ (latente, reactivación o primoinfección), el número de controles ambulatorios, consultas en urgencia y hospitalizaciones, los días de hospitalización, días de uso de antimicrobianos endovenosos y totales en infecciones serias, días de hospitalización en unidad de paciente crítico (UPC) y muertes.

Seguimiento de infecciones

Previo al inicio de cada terapia biológica se realizó búsqueda activa de infección latente por TBC, VHB y de VVZ, de acuerdo con protocolos locales, con el objetivo de administrar las profilaxis necesarias para evitar la reactivación de infecciones latentes o primoinfecciones tras al inicio de una terapia biológica. Los antecedentes sobre las infecciones no serias se obtuvieron principalmente a partir de los registros clínicos de los médicos tratantes de controles ambulatorios y de consultas en servicio de urgencia. Los diagnósticos de las infecciones no serias se realizaron mediante criterios clínicos y no hubo estudio etiológico microbiológico de rutina. Los controles médicos mencionados se realizaron con frecuencia al menos mensual durante el pri-

mer año de tratamiento y posteriormente se espaciaron según el nivel o grado de control de sus patologías de base. Las infecciones serias se registraron desde las fichas clínicas ambulatorias, consultas en servicio de urgencia y de las hospitalizaciones. En todos los casos de infecciones serias se realizó estudio microbiológico acorde a la clínica del paciente.

Aspectos éticos

La investigación fue aprobada por el Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID 210116001, 11-03-2021).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados por el programa Microsoft Excel y el programa OpenEpi versión 3,01. Al evaluar las características de la cohorte, se utilizó estadística descriptiva. Los cálculos de las proporciones de pacientes según género, edad de diagnóstico, patología de base, comorbilidades y la cantidad de terapias biológicas utilizadas por paciente, se realizaron en base al número de individuos de la cohorte. En individuos que utilizaron > 1 terapia biológica (no simultáneamente), los cálculos de los siguientes parámetros: tiempo de uso de terapia biológica, tipo de terapia biológica utilizada, uso concomitante de corticoides o inmunomoduladores, número de controles ambulatorios, consultas en servicio de urgencia, número de hospitalizaciones, días de uso de antibióticos endovenosos, días de estadía en UPC por infecciones y tasas de incidencia; se realizaron en base al "periodo de uso de terapia biológica", definido como el período de uso de cada fármaco biológico por separado. Las tasas se calcularon dividiendo el número de infecciones por el tiempo del episodio de

uso de terapia biológica, multiplicado por 100 años-persona.

Resultados

Se revisaron los registros clínicos de 402 pacientes con enfermedades reumatológicas y con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 132 cumplieron los criterios de inclusión. Finalmente, se analizaron los datos de 128 pacientes tras excluir 4 pacientes por tener registros incompletos (figura 1).

Los 128 pacientes usuarios de terapias biológicas aportaron 173 períodos de terapia biológica, con una mediana de duración de cada período de 1,3 años (Rango intercuartil (RIC) 2,3). La sumatoria de años de seguimiento durante el total de los 173 períodos de terapias biológicas fue 347,1 años-persona. Noventa y siete pacientes de la cohorte fueron de sexo femenino (75,8%), con mediana de edad de diagnóstico de su patología de base de 9 años (RIC 8). La principal patología de base de los pacientes fue AIJ en 115 pacientes (89,9%), seguida por vasculitis primaria en 5 casos (4%), (tabla 1).

Las terapias biológicas más frecuentemente utilizadas durante los períodos de terapia biológica (173) fueron adalimumab 76 (43,9%), seguido por etanercept 39 (22,5%), tocilizumab 29 (16,9%) e infliximab 10 (5,8%). Durante el período de seguimiento, 75% (96/128) de los pacientes utilizaron solo 1 terapia biológica, mientras el resto > 1. Se utilizaron corticoides sistémicos en forma concomitante en 124 períodos (71,7%), e inmunomoduladores en 119 (68,8%), siendo el metotrexato el más utilizado en 112 períodos (94,1%), (tabla 1).

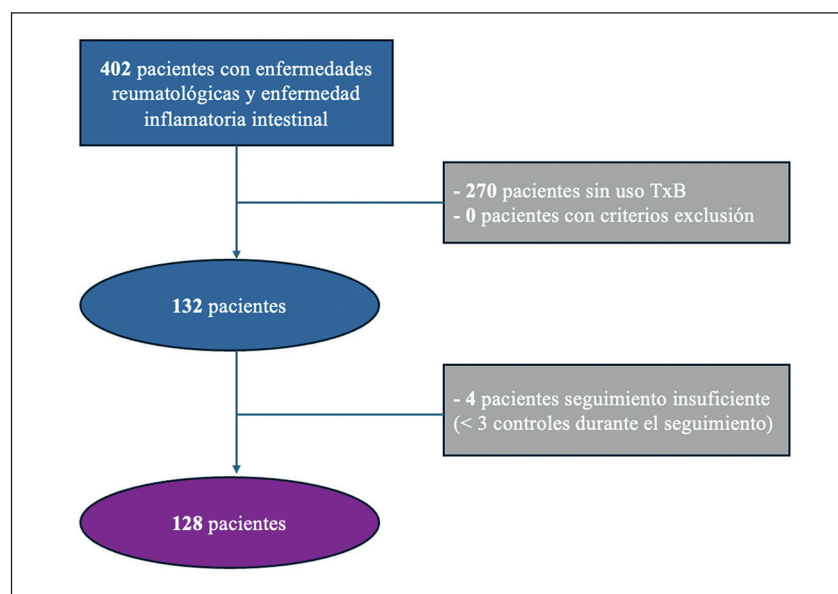


Figura 1. Diseño del estudio.

En relación con el seguimiento de los pacientes, tuvieron una mediana de 7 (RIC 9) controles ambulatorios, 0 (RIC 0, intervalo 0-15) consultas en servicios de urgencia y 0 (RIC 0, intervalo 0-39) hospitalizaciones (tabla 1). En nuestra serie no se reportaron casos de mala adherencia a la terapia biológica.

Infecciones

Del total de 173 períodos de terapia biológica se registraron solo infecciones no serias en 69 períodos (39,9%), en 5 períodos (2,9%) hubo solo infecciones serias y en 17 períodos de terapias biológicas (9,8%) ocurrieron tanto infecciones no serias como serias. El número total de infecciones presentadas durante los 173 períodos de terapia biológica

fue 442, con 406 (91,9%) infecciones no serias y 36 (8,1%) infecciones serias. Cabe destacar que hubo períodos de terapias biológicas en los que se presentó > 1 infección. La mediana de infecciones no serias por cada período de terapia biológica fue 0 (RIC 3,2) y el de infecciones serias 0 (RIC 0, intervalo 0-6). El 55,4% de las infecciones ocurrieron durante los 6 primeros meses de uso de cada terapia biológica (tabla 2).

Del total de 36 infecciones serias, 38,8% (14/36) fueron infecciones bacterianas, 50% (18/36) infecciones virales y en 11,2% (4/36) no se identificó el microorganismo. No se registraron casos de reactivación de TBC ni de VHB (tabla 3).

Se utilizaron antimicrobianos en 15,4% (68/442) de las infecciones totales (no serias y serias), 11,6% (48/406) de las

Tabla 1. Características de los pacientes y las terapias

Variable	Variable
Número total de pacientes, n	128
Número total de períodos de terapia biológica, n	173
Años-persona durante el seguimiento, n	347,1
Duración de cada período de terapia biológica (años), mediana (RIC)	1,3 (2,3)
Edad de diagnóstico de patología de base (años), mediana (RIC)	9 (8)
Edad de inicio de terapia biológica (años), mediana (RIC)	10 (7,5)
Género	
Mujer, n (%)	97/128 (75,8%)
Hombre, n (%)	31/128 (24,2%)
Patología de base	
Artritis idiopática juvenil, n (%)	115/128 (89,9%)
Vasculitis primaria, n (%)	5/128 (4,0%)
Enfermedad inflamatoria intestinal, n (%)	4/128 (3,3%)
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	1/128 (0,7%)
Morfea, n (%)	1/128 (0,7%)
Uveítis anterior, n (%)	1/128 (0,7%)
Enfermedad mixta del tejido conectivo, n (%)	1/128 (0,7%)
Comorbilidades	
Uveítis anterior, n (%)	12/128 (57,1%)
Vasculitis primaria, n (%)	4/128 (19%)
Artritis idiopática juvenil, n (%)	1/128 (4,8%)
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	1/128 (4,8%)
Hepatitis autoinmune, n (%)	2/128 (9,5%)
Hipotiroidismo, n (%)	1/128 (4,8%)
Terapias biológicas	
<i>Anti-FNT</i>	
Adalimumab, n (%)	76/173 (43,9%)
Etanercept, n (%)	39/173 (22,5%)
Infliximab, n (%)	10/173 (5,8%)
Golimumab, n (%)	3/173 (1,7%)
<i>Inhibidor IL-6</i>	
Tocilizumab, n (%)	29/173 (16,9%)
<i>Anti CD20</i>	
Rituximab, n (%)	7/173 (4,0%)
<i>Inhibidor IL-2</i>	
Canakinumab, n (%)	4/173 (2,3%)
<i>Inhibidor co-estimulación de linfocitos T (CTLA 4-Ig)</i>	
Abatacept, n (%)	5/173 (2,9%)
Número de terapias biológicas	
1, n (%)	96/128 (75,0%)
2, n (%)	23/128 (18,0%)
3, n (%)	6/128 (4,7%)
4, n (%)	3/128 (2,3%)
Corticoides sistémicos	
Si, n (%)	124/173 (71,7%)
No, n (%)	49/173 (28,3%)
Inmunomoduladores	
No, n (%)	54/173 (31,3%)
Si, n (%)	119/173 (68,8%)
Metotrexato, n (%)	112/173 (64,7%)
Micofenolato, n (%)	3/173 (1,7%)
Leflunomida, n (%)	2/173 (1,2%)
Mesalazina, n (%)	1/173 (0,6%)
Azatioprina, n (%)	1/173 (0,6%)
Evaluaciones médicas	
Controles ambulatorios por cada período de terapia biológica, mediana (RIC)	7 (9)
Consultas en SU por cada período de terapia biológica, mediana (RIC), *intervalo	0 (0), *(0-15)
Hospitalizaciones por cada período de terapia biológica, mediana (RIC), *intervalo	0 (0), *(0-39)

n: número de individuos, RIC: rango intercuartil, *intervalo, Anti-FNT: Antifactor de necrosis tumoral, IL-6: interleucina 6, IL-2: interleucina 2, SU: servicio de urgencia,

Tabla 2. Características de las infecciones según períodos de uso de terapias biológicas

Variable	
Períodos de terapia biológica sin infecciones	82/173 (47,4%)
Períodos de terapia biológica con infecciones	
Infecciones no serias, n (%)	69/173 (39,9%)
Infecciones serias n (%)	5/173 (2,9%)
Infecciones no serias y serias, n (%)	17/173 (9,8%)
Cantidad de infecciones durante el total de períodos de terapias biológicas	
Infecciones totales, n	442
Infecciones no serias, n (%)	406/442 (91,9%)
Infecciones serias n (%)	36/442 (8,1%)
Mediana de infecciones según severidad durante los períodos de terapia biológica	
Infecciones no serias, mediana (RIC)	0 (3,2)
Infecciones serias, mediana (RIC)	0 (0), *(0-6)
Momento de ocurrencia de infecciones serias según el tiempo de inicio de cada período de terapia biológica	
< 3 meses	10/36 (27,7%)
3-6 meses	10/36 (27,7%)
6-12 meses	4/36 (11,1%)
> 12 meses	12/36 (33,3%)
Infecciones serias según tipo de microorganismo	
Bacterianas	14/36 (38,8%)
Virales	18/36 (50%)
Sin identificación	4/36 (11,2%)
Uso de antimicrobianos	
Infecciones totales	68/442 (15,4%)
Infecciones no serias	48/406 (11,6%)
Infecciones serias	20/36 (55,5%)
Días de uso de antimicrobianos	
Infecciones serias	
Endovenoso, mediana (RIC)	5 (3)
Total (oral + endovenoso), mediana (RIC)	10 (10)
Duración hospitalización en infecciones serias (días), mediana (RIC)	5 (3)
Hospitalización en UPC (días)	0
Muertes	0
Suspensión de terapia biológica por infecciones	0

DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartil, *intervalo, UPC: Unidad de Paciente Crítico.

infecciones no serias y en 55,5% (20/36) de las infecciones serias. Los 16 casos de infecciones serias en los que no se utilizaron antimicrobianos, correspondieron a infecciones virales respiratorias inferiores o gastrointestinales que fueron hospitalizados por requerimiento de oxigenoterapia o hidratación endovenosa. La mediana de días de uso de antimicrobianos endovenosos en infecciones serias fue 5 días (RIC 3) y la mediana de uso total de antimicrobianos (endovenoso y oral) fue de 10 días (RIC 10). No se presentaron ingresos a UPC, muertes, ni necesidad de posponer o suspender la terapia biológica debido a infecciones.

Al evaluar la localización de las infecciones, las infecciones no serias más frecuentes fueron las del TRS (272/442, 61,5%) seguido de TRI (47/442, 10,6%), mientras que las infecciones serias ocurrieron mayormente a nivel gastrointestinal (13/442, 2,9%) y de TRI (10/442, 2,3%). La etiología de las infecciones serias gastrointestinales fue mayoritariamente viral (8/442, 1,8%), con detección de norovirus en 4/442 (0,9%) de los casos, seguida de rotavirus en 3/442 (0,7%) de los casos. La segunda causa de infecciones serias gastrointestinales fue bacteriana, aislando toxina de *Clostridioides difficile* en 3/442 (0,7%) infecciones. La principal etiología de infecciones serias del TRI fue viral (6/442, 1,4%), con detección de virus respiratorio sincicial en 3/442 casos (0,7%), influenza en 2/442 casos (0,5%) y metapneumovirus en 1/442 casos (0,2%). Se reportaron 3/442 (0,7%) infecciones serias bacterianas del TRI. En 1 de las 10 infecciones serias del TRI (1/442, 0,2%) no se logró aislar el patógeno. Durante el seguimiento, se registraron 4 infecciones serias sistémicas, correspondiendo en su totalidad a casos de varicela; lo que representa un 0,9% de las infecciones totales. Cabe destacar que todos estas ocurrieron en pacientes no vacunados (tabla 3).

Tasa de incidencia de infecciones

La tasa de incidencia global de infecciones (no serias y serias) fue 127,3 por 100 años-persona (95%, IC 115,9-139,7). Al desglosar las tasas de incidencia de infecciones según gravedad, se observó 119,7 por 100 años persona (95%, IC 106-128,8) de infecciones no serias y de 10,3 por 100 años-persona de infecciones serias (95%, IC 73,7-142,1), (tabla 4).

Las mayores tasas de incidencia de infecciones totales (no serias y serias) la presenta la terapia con abatacept con 266,7 por 100 años-persona (IC 123,8-506,4), seguido de canakinumab con 262,5 por 100 años-persona (IC 166,8-394,4) y rituximab con 254,5 por 100 años-persona (IC 172,5-363,0). Las terapias biológicas que muestran mayor tasa de incidencia de infecciones serias fueron infliximab con 25,9 por 100 años-persona (IC 11,3-51,2), tocilizumab con 19,3 por 100 años-persona (IC 1,0-33,5), y rituximab con 18,1 por 100 años-persona (IC 3,0-60,0). En la tabla suple-

Tabla 3. Tipo de infecciones según períodos de uso de terapias biológicas

Variable	Número (%)
Tipo infecciones no serias	
TRS	272/442 (61,5%)
TRI	47/442 (10,6%)
Piel	39/442 (8,8%)
Gastrointestinal	33/442 (7,5%)
Genitourinarios	11/442 (2,5%)
Sistémico	4/442 (0,9%)
Óseo	0
Tipo de infecciones serias	
Gastrointestinal	13/442 (2,9%)
Virus	8/442 (1,8%)
Norovirus	4/442 (0,9%)
Rotavirus	3/442 (0,7%)
Adenovirus	1/442 (0,2%)
Bacteriana	4/442 (0,9%)
<i>Clostridioides difficile</i>	3/442 (0,7%)
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena	1/442 (0,2%)
Sin identificación de patógeno	1/442 (0,2%)
TRI (neumonía)	10/442 (2,3%)
Viral	6/442 (1,4%)
Virus respiratorio sincial	3/442 (0,7%)
Influenza	2/442 (0,5%)
Metaneumovirus	1/442 (0,2%)
Bacteriana	3/442 (0,7%)
Neumococo	1/442 (0,2%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1/442 (0,2%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1/442 (0,2%)
Sin identificación de patógeno	1/442 (0,2%)
Genitourinarios	6/442 (1,4%)
Bacteriana	6/442 (1,4%)
<i>Escherichia coli</i>	4/442 (0,9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/442 (0,2%)
<i>Enterococo faecalis</i>	1/442 (0,2%)
Sin identificación de patógeno	0/442 (0%)
Infecciones sistémicas	4/442 (0,9%)
Varicela (VVZ)	4/442 (0,9%)
Piel	2/442 (0,5%)
Sin identificación de patógeno	2/442 (0,5%)
Óseo	1/442 (0,2%)
Bacteriana	1/442 (0,2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/442 (0,2%)
TRS	0
Reactivaciones TBC	0
TBC (reactivación o de novo)	0
VHB (reactivación o de novo)	0

TRS: tracto respiratorio superior, TRI: tracto respiratorio inferior, TBC: tuberculosis, VHB: virus hepatitis B, VVZ: virus varicela zóster.

Tabla 4. Tasas de incidencia de infecciones por 100 años-persona

Variable	Tasa de incidencia
Infecciones totales (n = 442)	127,3 (IC 115,9-139,7)
Infecciones no serias (n = 406)	119,7 (IC 106,0-128,8)
Infecciones serias (n = 36)	10,3 (IC 73,7-142,1)

n: número de individuos, IC: intervalo de confianza.

mentaria 1 (disponible versión *online*) se presentan las tasas de incidencia de infecciones no serias y serias de cada terapia biológica, al ser utilizadas como primera o segunda línea de tratamiento.

Discusión

El presente estudio reportó una tasa de incidencia de infecciones no serias y serias de 119,7 y 10,3 por 100-años-persona, respectivamente, sin observarse casos de reactivación de enfermedades como TBC y VHB, hospitalizaciones en UPC o necesidad de suspender la terapia debido a infecciones. En la literatura internacional se describe un mayor riesgo de presentar infecciones en adultos usuarios de terapias biológicas, con pocos datos en edades pediátricas¹⁰⁻¹⁴. En nuestro estudio, observamos tasas de incidencia de infecciones (totales) bajas y similares a las tasas de incidencia de 0,5-2 eventos/años-persona reportadas por Diener et al (2019)¹². Por otra parte, el tipo de infecciones presentadas en nuestra cohorte, también se asemeja a las reportadas en estudios previos¹¹⁻¹⁴. Nagy et al (2019), mostraron que las infecciones globales más frecuentes son las infecciones de TRS, TRI, piel/partes blandas y genitourinarias¹¹. Al analizar los tipos de infecciones serias, se reporta un mayor riesgo de presentar infecciones del TRI, genitourinarias y gastrointestinales. Por su parte, las infecciones oportunistas se describen como eventos poco frecuentes, siendo el VVZ una de las más reportadas^{11-14,19,20}.

El riesgo de infecciones varía según el tipo de terapia biológica utilizada. Se describe que adalimumab, etanercept e infliximab, presentan un riesgo relativo significativamente mayor de presentar infecciones que tocilizumab y abatacept¹²⁻¹⁴. En esta serie, se observó una mayor tasa de incidencia de infecciones en usuarios de abatacept, canakinumab y rituximab, sin embargo, los resultados podrían no ser representativos, considerando el escaso número de pacientes usuarios de dichas terapias biológicas, siendo adalimumab el fármaco más utilizado por nuestra cohorte (43,9%).

En el presente estudio, las infecciones no serias fueron más frecuentes que las infecciones serias, sin em-

bargo, se reportaron en < 50% de los períodos de terapia biológica, siendo la mayoría de ellas, infecciones del TRS. Al ser un estudio retrospectivo, no se pudo evaluar el impacto de estas infecciones en la vida cotidiana de los usuarios de terapias biológicas de nuestra cohorte (información no disponible en registros analizados), sin embargo, impresionan tener escaso impacto, en base a su baja tasa de incidencia, la infrecuente consulta por la enfermedad y a la duración reportada de cada infección. Otro factor a considerar es que las terapias biológicas fueron administradas en unidades hospitalarias o unidades de hospitalización transitorias con registros precisos de cada infusión de terapia biológica y con cobertura previsional por las Garantías Explícitas de Salud (GES) o Ley Ricarte Soto, lo que permite asegurar que las terapias fueron efectivamente administradas y una buena adherencia a las terapias en la cohorte. En relación a nuestros resultados, que coinciden con los descritos en las revisiones referidas^{11,12}, las terapias biológicas incluidas en este trabajo, impresionan ser fármacos seguros del punto de vista infectológico, con cortas estadías hospitalarias en infecciones serias, sin ingresos a UPC, muertes ni necesidad de suspender o posponer el tratamiento debido a su ocurrencia.

El 55,4% de las infecciones serias ocurrieron durante los primeros 6 meses de cada período de terapia biológica, lo que se asemeja a resultados de otras cohortes, que muestran tiempos promedio de ocurrencia de la primera infección de 3-8 meses posterior al inicio de cada terapia biológica^{21,22}. Una explicación posible podría corresponder al menor control de la patología de base durante los primeros meses de uso de la terapia biológica (con mayor uso de terapias inmunosupresoras coadyuvantes) y la poca experiencia y/o adherencia inicial de los pacientes en relación a las medidas de autocuidado para prevenir infecciones (lavado de manos, alimentación segura, entre otras). Sin embargo, debemos considerar que, durante los primeros meses de cada período de terapia biológica, se realizan controles médicos más frecuentes (mensuales), que se van espaciando al lograr un control adecuado de la enfermedad, por lo que algunas infecciones no serias podrían estar sub-reportadas a mayor tiempo de uso de las terapias biológicas.

Considerando el riesgo de infecciones en usuarios de terapia biológica, entre las que destacan las infecciones por TBC, VHB o por VVZ, diversas sociedades científicas, entre ellas, la Sociedad Chilena de Infectología (2019), han publicado guías clínicas sobre los estudios de tamizaje y profilaxis necesarios para pacientes que iniciarán terapias biológicas²³⁻²⁹. Las diferentes guías clínicas recomiendan evaluar de forma sistemática el antecedente de infección por VVZ y su estado de vacunación. En caso de ser negativo, se su-

giere realizar estudio serológico con IgG específica anti-VVZ, para evaluar si el paciente debe recibir vacuna contra varicela. Considerando que se trata de una vacuna a virus vivo atenuado, no puede ser administrada en pacientes con uso de corticosteroides (equivalente a prednisona 1 mg/kg/día o 20 mg al día por 2 o más semanas) y se debe esperar al menos 4 semanas post-vacuna para el inicio de la terapia biológica, lo que muchas veces no es posible de realizar, debido a la necesidad de lograr un control precoz de la enfermedad de base. En esos casos, se sugiere vacunar a los contactos de riesgo, especialmente familiares como estrategia capullo²⁴⁻²⁹. En nuestra cohorte, 4/442 (0,9%) del total de infecciones, corresponden a infecciones serias sistémicas, siendo todas ellas casos de varicela, que ocurrieron en pacientes no vacunados y con contactos intradomiciliarios. En relación a la TBC, las guías clínicas sugieren realizar estudio de pesquisa de infección latente antes de iniciar una terapia biológica (especialmente anti-FNT α), mediante una historia clínica, examen físico, prueba de tuberculina o ensayo de liberación de interferón gamma y radiografía de tórax, debiendo recibir profilaxis en caso de confirmar TBC latente^{23,29}. En nuestra cohorte, se observó 1 caso de TBC latente, detectada mediante los protocolos de tamizaje actualmente realizados a los pacientes de nuestro centro, previo al inicio de terapias biológicas. El paciente recibió profilaxis acorde a las guías locales, sin presentar reactivación durante el seguimiento. En este contexto, los protocolos de pesquisa y profilaxis de infecciones en usuarios de terapias biológicas parecen ser adecuados y se recomienda mantenerlos, con actualizaciones periódicas.

Las principales limitaciones a considerar en este estudio son el haber incluido pacientes de un solo centro del país, que la mayoría de las personas tenga el mismo diagnóstico de base (AIJ), con una posible subrepresentación de otras patologías de base y que por el diseño retrospectivo del estudio, algunas infecciones no serias podrían estar sub-reportadas. Sin embargo, su principal fortaleza es ser el primer estudio chileno que evidencia las características y tasas de incidencia de infecciones en pacientes pediátricos usuarios de terapias biológicas, además de incluir el reporte de infecciones no serias, durante un seguimiento prolongado (más de 12 años).

Conclusiones

En nuestra cohorte, se observó que las infecciones no serias más frecuentes fueron las infecciones virales del TRS, seguidas de las del TRI. En relación a las infecciones serias, las principales fueron las gastrointestinales y del TRI. Por otro lado, la tasa de incidencia de

infecciones no serias fue 119,7 por 100 años-persona y la tasa de incidencia de infecciones serias 10,3 por 100 años-persona, sin casos de reactivación de TBC o VHB.

En conclusión, en este estudio pediátrico, el uso de terapias biológicas demostró un buen nivel de seguridad, en base a que la mayoría de las infecciones presentadas en nuestra cohorte fueron infecciones no serias y a que, en las infecciones serias, se observaron cortas estadías hospitalarias, sin ingreso a UPC, ni muertes.

Consideramos que el presente estudio aporta información útil y confiable para los pacientes, sus familias y médicos tratantes, al momento de iniciar o durante el curso del uso de una terapia biológica, en relación con el riesgo y perfil de infecciones que puedan presentar.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores decla-

ran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. So A, Inman R. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology*. 2018;32(3):4530-71. doi: 10.1016/j.berh.2018.12.002
2. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med [Internet]*. 2003;9(3):269-77. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0303-269>
3. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6(suppl 6):vi37-43. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes283>
4. Lai J-H, Ling XC, Ho L-J. Useful message in choosing optimal biological agents for patients with autoimmune arthritis. *Biochem Pharmacol [Internet]*. 2019;165:99-111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.007>
5. Giancane G, Ruperto N. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: what's new? *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):428-35. <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0000000000000632>
6. Van Herwaarden N, Van Den Bemt BJF, Wientjes MHM, et al. Clinical utility of therapeutic drug monitoring in biological disease modifying anti-rheumatic drug treatment of rheumatic disorders: a systematic narrative review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(8):843-57. <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1353602>
7. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):664-80. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15097>
8. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):760-70. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216653>
9. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>
10. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2016(2):CD008794. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>
11. Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):4. <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-019-0305-x>
12. Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(8):719-32. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2019.1632288>
13. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(7):1111-26. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1042453>
14. Aeschlimann FA, Chong S-L, Lyons TW, et al. Risk of serious infections associated with biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analyses. *J Pediatr*. 2019;204:162-171.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.065>
15. Danziger-Isakov L. Infections in children on biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):225-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.004>
16. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials*. *JAMA*. 2006;295(19):2275-85. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>
17. Ranza R, de la Vega MC, Laurindo IMM, et al. Changing rate of serious infections in biologic-exposed rheumatoid arthritis patients. Data from South American registries BIOBADABRASIL and BIOBADASAR. *Clin Rheumatol*. 2019;38(8):2129-39. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04516-2>
18. Thiele F, Klein A, Windschall D, et al.

- Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int.* 2021;41(4):751-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04774-3>
19. Pérez-Sola M, Pérez-Zafrilla J. BIOBADASER Study Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032.
 20. Giancane G, Swart JF, Castagnola E, et al. Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):71. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-02167-2>
 21. Singh JA. Infections with biologics in rheumatoid arthritis and related conditions: A scoping review of serious or hospitalized infections in observational studies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(10):61. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-016-0609-5>
 22. Wang X, Wong SH, Wang X-S, et al. Risk of tuberculosis in patients with immune-mediated diseases on biological therapies: a population-based study in a tuberculosis endemic region. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):803-10. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key364>
 23. Gordon C, Amissah-Arthur M, Gayed M, et al. British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286. PMID: 29029350.
 24. Cuadros EN, Calzada-Hernández J, Clemente D, et al. Position statement of the Spanish Society of Pediatric Rheumatology on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies: Part 1 (screening). *Eur J Pediatr*. 2022;181(6):2343-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04418-7>
 25. Jansen M, Rondaan C, Legger G, et al. Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations. *Front Pediatr*. 2022;10:910026. doi: 10.3389/fped.2022.910026.
 26. Davies HD, Committee on Infectious Diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics*. 2016;138(2). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-1209>
 27. Cerón I, Gamba P, Vizcaya C, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte I. *Rev Chil Infectol*. 2019;36(5):608-15. doi: 10.4067/S0716-10182019000500608.
 28. Cerón I, Vizcaya C, Gamba P, 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 Infectol*. 2019;36(5):616-28. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182019000500616>
 29. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, Carreira PE, et al. Recommendations for prevention of infection in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Reumatol Clín (Engl Ed)*. 2022;18(6):317-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2021.04.003>