



Uso de agentes biológicos en Pediatría

Dr. José Marcó del Pont
Infectología Pediátrica
Hospital Italiano
jose.marco@hiba.org.ar



Uso actual de biológicos

- Enfermedades neoplásicas
- Trasplantes de órganos sólidos
- Trasplante de médula ósea
- Enfermedades autoinmunes
- Enfermedades reumatológicas
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Otras

Objetivo de su uso

- Mejoría en el manejo y el pronóstico de las enfermedades autoinmunes, utilizando el sistema inmune del organismo contra una enfermedad determinada
- **Efectos adversos:** anafilaxia. Síndrome de lisis tumoral, tormenta de citoquinas
inmunosupresión e infecciones

Associated with immunomodulating Biologic Agents.
Hematol Oncol Clin N Am 2011; 25:117-38

Tipo de agentes biológicos

- Inhibidores del TNF-A
- Bloqueadores de la proliferación de Linfocitos T activados
- Deplecionadores de los Linfocitos T y B
- Bloqueadores de la señal coestimulada
- Bloqueadores de las moléculas de adhesión
- Anti citoquinas
- Agentes neutropenizantes

Agentes biológicos

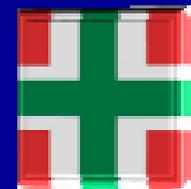
Final del nombre del Agente biológico indica:

"-mab" un anticuerpo monoclonal

"-ximab" un quimérico

"-zumab" un humanizado

"-cept" fusión de receptor a la FC de Ig G1 humana



Inhibidores del TNF α

- Anti TNF α citoquina (LT. NK. Mastocistos. Fagocitos)
- Aumenta fagocitosis, A nítrico, hipotálamo, reactantes de fase aguda, FECG , apoptosis, formación de granulomas, gérmenes intracelulares.
- Infliximab (RemicadeR)
- Etanercept (EnbrelR)
- Adalimumab (HumiraR)
- Certolizumab pegol (CimziaR)
- Golimumab (SimpiniR)

Anti TNF α

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Certolizumab
Bloquea TNF soluble	+	-	+	-
Bloquea TNF membrana	+	+	-	+
Dosis	8-9 d	15-19 d	4 d	?
Concentración sangre	5-8 $\mu\text{g/ml}$	5-10 $\mu\text{g/ml}$	1-2.4 $\mu\text{g/ml}$	0.5-90 $\mu\text{g/ml}$



Anti - TNF α

- EA infecciosos severos: 32/1000 pacientes año
- Infliximab 65/1000 pac
- Adalimumab 24/1000 pac
- Etanercept 13/1000 pac
- Primeros 6 a 12 meses
- Predictores de infeccion (n=2769):
- Esteroides $p < 0.046$
- Anoso $p < 0.001$
- INF / ADA $>$ ETN asociado DMARD $p = 0.004$

Komano Y J Rheumatol 2011; 38: 1258

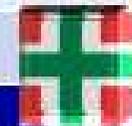
Atzeni F Autoimm Rev 2012; 12: 225

Registro Argentina-BIOBADASAR

56 centros Argentina(2010 -2011)

966 ptes: 543 biológicos vs 423 no biológicos

Evento	Casos biológicos (N: 543)	Controles No biológicos (N :423)	RR /IC 95%/valor p
Infecciones	97	17	7.87 ((IC 95%: 4,7–14) p= <0,0001
Neumonía	17	2	11,7 (IC 95%: 2,78–104) p= <0,0001
Herpes	11	0	IC: 0,003–0,011 p= <0,0001
Celulitis	8	2	(IC 95%: 1,10–53,36) p= 0,0099
TBC	2	0	P< 0.0001



Infecciones Fúngicas y anti TNF



281 IF en asociación al uso de anti-TNF:

- 80% recibían Infliximab (x 3 infusiones)
- 98% recibían otro IS

Presentación:

- 55 d Infliximab
- 144 d Etanercept

Histoplasmosis	30%	(84)
Aspergillosis	23%	(64)
Candidiasis	23%	(64)

Neumonía

Mortalidad 32%

Anti - TNF y TBC

Registro	INF	ADA	ETN	Población general	Referencia
FDA Casos/ 100.000 pa	54	ND	28	5	CID 2004;38:1261 2004;39:1254
BIOBADASAR Casos / 100.000 pa	1900	ND	ND	21	Arthritis Rheum 2003;48:2122
BRITANICO Casos/100.000 pa	136	144	39	ND	Ann Rheum Dis 2010;69:522



Listeria y anti TNF

92 casos con *Infliximab* reportados por FDA

- Meningitis 75% - Sépsis 21.7%
- Mortalidad 17.4%

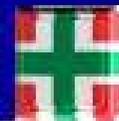
33 casos reportados después (1 endocarditis)

Clin Exp Rheumatol 2008;26:854
Arthritis Rheumatol 2004; 50:3049
Arthritis Rheum 2003; 48:319
J clin Rheumatol 2005;11:119
Scand J Infect Dis 2004;36:310.
Arthritis Rheumatol 2003;48:1853
Journal of infection 2010;60:386-396



Neumonía y anti TNF

- **AR 4 veces** mas riesgo con anti-TNF α vs MTX
- Se han descrito casos de **sepsis neumocócica**
- **Legionella sp** : 16.5 mas que población general (Registro Francés)
80 casos neumonía (FDA hasta2010)
5% mortalidad .



Si un paciente desarrolla TBC mientras recibe anti-TNF se sugiere:

- Suspender anti-TNF hasta:
 - adecuada respuesta al tratamiento
 - estudio sensibilidad
- Considerar Síndrome de reconstitución inmune al suspender los anti TNF:
 - Más frecuente en formas diseminadas
 - IDSA reporto 4% de SIR

Wallis R, Lancet Infect Dis 2008;8:601-11

International J of Infection Disease 2010;33:333-334

CID 2008;46: 1738-40



Anti - TNF y Mycobacterias



105 casos reportados por FDA:

- 50% formas extrapulmonares
- Media de aparición:
 - 18 sem *Adalimumab*
 - 35 sem *Etanercept*,
 - 43 sem *Infliximab*



Emerg Infect Dis 2009;15:1558-
Clinical and Experimental Rheumatology 2011;29:705-
CID 2004;38:126-
Journal of infection 2007;55:484-4

TBC latente

- PPD 2UT
- PPD + { ≥ 10 mm Normal
 ≥ 5 mm IS / AR
- Falso + PPD x BCG previa
- Falso - PPD { AR
IRC
IS



Keystone EC J Rheumatol 2011; 38: 1234

Mohan AK CID 2004; 39: 295

Pneumocystis jirovecii

- 84 casos reportados con Infliximab
- Media de aparición: 21 días post tto (— 18 días)
- Número de Infusiones: 2.1(— 2.1(—1.3 infusiones)
- Mortalidad 27%
- Otro estudio Japonés 5.000 ptes con Infliximab 0,4%



Anti – TNF y Virus

- **Varicela Zoster: Riesgo aumentado**
- **Hepatitis B: Reactivacion (casos reportados)**
- **Profilaxis hasta 6 m de finalizado anti-TNF**
- **Hepatitis C: Beneficioso (<inflamacion, <crioglobulinas)**
- **HIV: Indiferente**
- **HSV, EBV, CMV: No hay aumento de infecciones**

Wallis RS Infect Clin Dis N Am 2010; 24: 681

Dom S Br J Dermat 2008; 159: 1217

Torre-Cisneros 2005; 44: 1132

Infección sitio quirúrgico y anti-TNF α

- Continuar con Anti-TNF en el post operatorio se asocio:
- Mayor dehiscencia y sangrado de la herida
- Discontinuar anti TNF- α antes de realizar una cirugía
- Cuanto tiempo de suspensión antes de la cirugía?
- Depende de la vida media del anti-TNF α y tipo cirugía.
- Reanudar el anti-TNF α 2 semanas despues de la cirugía o de completar la cicatrización de la herida en ausencia de infección.

Deplecionadores Celulas B: Rituximab (anti CD 20)

- Uso: LLC, Linfoma, AR, LES, PTI, ELP
- Rituximab anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico (anti CD 20)
- Depleción la población de células B por 6 a 9 meses de suspendido
- Hipogamaglobulinemia en pac con Linfomas
- Contraindicada con Ig G < 400 a 600 mg%
- **Reactivación HBV**

Hensel Br J Haematol, 2003; 122:600

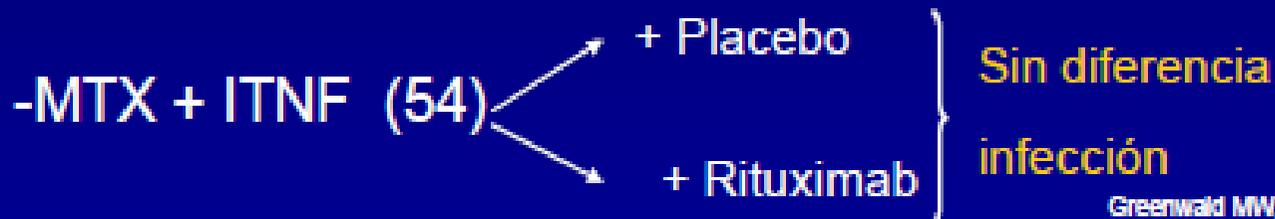
Rituximab (Anti CD20)

- **Efecto:** Linfopenia estirpe B
Inicia 48hs e inicia recuperación 6-9 meses

- **Riesgo de infección:**

-CHOP vs R-CHOP: similar (12% infecciones severas)

Cotler B, NEJM 2002; 346:235



Greenwald MW, Arthritis and Rheumat 2011

-Múltiples cursos de RTX **no** aumenta la incidencia de infección

Keystone, Arthritis and Rheumat 2007

Van Vollenhoven, Ann Rheum Dis 2010



Profilaxis HBV - RTX

- **Duración:**

Desde el inicio del RTX, hasta:

- CV sea < 2.000
- 24 meses

- **Droga:**

Entecavir, Tenofovir o Adefovir

Pei SN. Ann Hematol. 2010. 89: 255.

Wong V. J Hepatol. 2011. 54: 236.

Ferreira R. et al. Saudi J Gastroenterol. 2012; 18(4):277.

Matsue K. et al. Cancer. 2010; 116: 4769.





Drogas que reactivan HBV



Clase		Agente
Corticosteroides	50%	Dexametasona, metilprednisona, prednisolona
Antibióticos antitumorales		Actinomicina D, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, mitomicina-C
Alcaloides		Vinblastina, vincristina
Agentes alquilantes		Carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida
Antimetabolitos		Azauridina, citarabina, fluoracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina
Anticuerpos monoclonales	80%	Alemtuzumab, rituximab, imatinib, nilotinib
Otros		Colaspasa, docetaxel, etoposido, fludarabina, interferon, procarbazona y anti TNF

38%

Yeo W, et al. Hepatology. 2006;43:209-220.
Lai GM. Et al. WJG. 2013; 19(8): 1318

Deplecionador de celulas B y T:

Alentuzumab (Anti CD52)



- **Indicaciones: LLC, Enfermedad linfoproliferativa y Trasplante**
- **Produce severa linfopenia a las 2- 4 semanas y se inicia la recuperación a los 9 meses**

- **Incidencia de infecciones oportunistas se eleva al doble
56% vs 29%**

- **No influyo en la incidencia de IO: sexo, edad, ni dosis acumulada, ni duración**

- **En LLC el riesgo de infecciones severas fue mayor**

Hensel Br J Haematol, 2003; 122:600

{ N° QMT
Uso A. Purinas

- **No combinar con TBI por riesgo de IO**

Zenz T, Blood 2008; 108:2127

Thursky, K. Br J Haematol, Jan 2006 (132): 1365

Keating, M. Clin Lymphoma 2004; 4: 220

O'Brien, SM. Cancer 2003; 98:2657

Keating, M. Med Oncol 2002; S1-2

Stanley, IM. CID 2006; 43: 16

Alentuzumab



- ***Pneumocystis jirovecii* (AI)**

Duración { 6 a 9 meses de finalizado el tratamiento
2 meses post > 200 CD4

Droga { TMS-SMX (160/800 4 veces por semana)
(Nocardia, Listeria, Burkolderia)
Dapsona y Pentamidina

Incidencia es mayor (>42%) { Fludarabina previa
Recaída

Lundin, J. Blood 2002; 100: 768-773
Stanley, IM. CID 2208; 43: 16-24
Oscier, Cancer 2004
Osterberg A, JClInOncol; 15:1587
Nosari AHematol 2003; 88(17):43

Alentuzumab – CMV (B)



- Factores de riesgo {
 - Uso previo Rituximab
 - Uso previo de Fludarabina
 - Falla al Alemtuzumab

- Reactivación: LLC 10-52%
TAMO >80%
- Enfermedad: 3.6%
- Mortalidad asociada del 0.6%
- Tiempo de reactivación: x 28 días

Faderl S, Blood 2003; 101: 3413
Bainlon RD, Blood 2002; 100: 3843
Efter T, Ann Hematol 2009; 88: 121
Chakrabarti S, Blood 2002; 99: 4357
Nosari AHematol 2003; 88(17):43
Laurenti L, Hematol 2004; 89:1248

Alentuzumab - CMV



- **Estudio CAM 307 (contra Clorambucilo)**

Reactivación 52.4% vs 7.5%

Enfermedad 15.6% vs 0%

$P < 0.001$

- **Monitoreo estricto (CVI/Ag pp65): Semana 2 y 12**

- **Preemptive therapy (terapia anticipada)**

- **Drogas: Valganciclovir / Ganciclovir**

Hillmen P, *J Clin Oncol* 2007; 25:5616

Pescovitz, *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(80):17

O'Brien SM, *Cancer* 2003; 98: 2657

Lavez-Ville M, *J Clin Microb* 2003; 41:2040

Williams, TE. *Blood* 2001; 98(11): 294

Fader S. *Leukemia* 2005; 19: 2147-2152

Stanley, I. *CID* 2006; 43: 16-24

Alentuzumab



- **HBV reactivación:**

Proceder igual que con Rituximab

- **TBC:**

Testeo universal previo con PPD y RxDx

- **HSV – VZV:**

Reactivación: 10-40%

Duración: 2 meses de finalizado

Droga: Aciclovir (400mg/12 hs) o Valaciclovir (1g/d)

Lundin, J. *Blood* 2002; 100: 768-773
Ral, KR. *J Clin Oncol* 2002; 99: 3554-3561
Wartenin, TE. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1525-1531
Charitabarfi S. *Transplant* 2001; 72:1460
Cavali-Bjorkman N. *Med Oncol* 2002; 19:277
Hale G. *Blood* 1998; 91:3079

Winnie Yeo. *J Clin Oncol* 2004; 5: 927-934
Stanley, L. *CID* 2006; 43: 18-24
Eber T. *Ann Hematol* 2009; 88:121
O'Brien, SM. *Cancer* 2003; 88:2657-2663
Williams, TE. *Blood* 2001; 98(11): 284
Fader S. *Leukemia* 2005; 19: 2147-2152

Alentuzumab



Hongos Filamentosos

*Zygomycetes, Fusarium, Scedosporium, Aspergillus y
Cryptococcus*

Presentación: 3 -4 primeros meses

Incidencia:17-20% (en NR:40%)

**Testeo bisemanal con Ag Galactomananos o PCR hasta los 6
meses de finalizada la terapia**

O'Brien, SM. Cancer 2003; 98:2857-2863
Williams, TE. Blood 2001; 98(11): 294
Fader S. Leukemia 2005; 19: 2147-2152
Stanley, I. CID 2006; 43: 18-24

Alentuzumab



- **Strongyloides stercoralis: (C)**
- En áreas endémicas, previo al inicio:
- ELISA, sondeo duodenal, coproparasitológico X 3
- Drogas: Tiabendazol, Ivermectina, Albendazol
- **Chagas: (C)**
- Testeo de serología (IFI-ELISA-HAI)
- En caso de positividad (2 o más reacciones +)
- PCR o Strout semanal

Alentuzumab



- ***Pneumocystis jirovecii* (AI)**

Duración { 6 a 9 meses de finalizado el tratamiento
2 meses post > 200 CD4

Droga { TMS-SMX (160/800 4 veces por semana)
(Nocardia, Listeria, Burkolderia)
Dapsona y Pentamidina

Incidencia es mayor (>42%) { Fludarabina previa
Recaída

Lundin, J. Blood 2002; 100: 768-773
Stanley, IM. CID 2208; 43: 16-24
Oscier, Cancer 2004
Osterberg A, JClInOncol; 15:1587
Nosari AHematol 2003; 88(17):43

Alentuzumab – CMV (B)



- Factores de riesgo {
 - Uso previo Rituximab
 - Uso previo de Fludarabina
 - Falla al Alemtuzumab

- Reactivación: LLC 10-52%
TAMO >80%
- Enfermedad: 3.6%
- Mortalidad asociada del 0.6%
- Tiempo de reactivación: x 28 días

Faderl S, Blood 2003; 101: 3413
Bainlon RD, Blood 2002; 100: 3843
Eber T, Ann Hematol 2009; 88: 121
Chakrabarti S, Blood 2002; 99: 4357
Nosari AHematol 2003; 88(17):43
Laurenti L, Hematol 2004; 89:1248

Alentuzumab - CMV



- **Estudio CAM 307 (contra Clorambucilo)**

Reactivación 52.4% vs 7.5%

Enfermedad 15.6% vs 0%

$P < 0.001$

- **Monitoreo estricto (CVI/Ag pp65): Semana 2 y 12**

- **Preemptive therapy (terapia anticipada)**

- **Drogas: Valganciclovir / Ganciclovir**

Hillmen P, *J Clin Oncol* 2007; 25:5616

Pescovitz, *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(80):17

O'Brien SM, *Cancer* 2003; 98: 2657

Lavez-Ville M, *J Clin Microb* 2003; 41:2040

Williams, TE. *Blood* 2001; 98(11): 294

Fader S. *Leukemia* 2005; 19: 2147-2152

Stanley, I. *CID* 2006; 43: 16-24

Alentuzumab



- **HBV reactivación:**
Proceder igual que con Rituximab
- **TBC:**
Testeo universal previo con PPD y RxTx
- **HSV – VZV:**
Reactivación: 10-40%
Duración: 2 meses de finalizado
Droga: Aciclovir (400mg/12 hs) o Valaciclovir (1g/d)

Lundin, J. *Blood* 2002; 100: 768-773
Rai, KR. *J Clin Oncol* 2002; 99: 3554-3561
Wankentin, TE. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1525-1531
Chankraborti S. *Transplant* 2001; 72:1460
Cavalli-Bjorkman N. *Med Oncol* 2002; 19:277
Hale G. *Blood* 1998; 91:3079

Winnie Yeo. *J Clin Oncol* 2004; 5: 827-834
Stanley, I. *CID* 2006; 43: 18-24
Eher T. *Ann Hematol* 2009; 88:121
O'Brien, SM. *Cancer* 2003; 88:2857-2863
Williams, TE. *Blood* 2001; 88(11): 284
Fader S. *Leukemia* 2005; 18: 2147-2152

Alentuzumab



Hongos Filamentosos

*Zygomycetes, Fusarium, Scedosporium, Aspergillus y
Cryptococcus*

Presentación: 3 -4 primeros meses

Incidencia:17-20% (en NR:40%)

**Testeo bisemanal con Ag Galactomananos o PCR hasta los 6
meses de finalizada la terapia**

O'Brien, SM. *Cancer* 2003; 98:2857-2863
Williams, TE. *Blood* 2001; 98(11): 294
Fader S. *Leukemia* 2005; 19: 2147-2152
Stanley, I. *CID* 2006; 43: 18-24

Alentuzumab



- **Strongyloides stercoralis: (C)**
- En áreas endémicas, previo al inicio:
- ELISA, sondeo duodenal, coproparasitológico X 3
- Drogas: Tiabendazol, Ivermectina, Albendazol
- **Chagas: (C)**
- Testeo de serología (IFI-ELISA-HAI)
- En caso de positividad (2 o más reacciones +)
- PCR o Strout semanal

Bloqueadores de la proliferación del Linfocito T activado

- **BASILIXIMAB**
- Bloquea el receptor CD 25 de la IL-2 del linfocito e impide su activación
- No existe mayor riesgo de infecciones en el trasplante de órgano sólido
- En EICHA refractario al tratamiento con corticoides en TMO es limitado

Otros Biológicos

- El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del VRS. Evita la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus infectó al huésped, lo que previene el desarrollo de formas bajas y/o graves
- **Eculizumab** anticuerpo monoclonal; Inhibidor del complemento C5. Mayor riesgo de infección meningococcica. Se recomienda previo a su uso vacuna conjugada contra meningococo.

Medidas de prevención

- Antecedentes epidemiológicos. Examen físico completo. Laboratorio. Serologías
- Inmunización activa o pasiva
- Quimioprofilaxis
- Inmuno profilaxis. Aciclovir. valaciclovir. Fanciclovir. Ganciclovir, otros
- Dieta para inmunosuprimidos
- Ambientales



¡Muchas gracias!