

Actuación en situaciones especiales en niños/as y adolescentes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento inmunosupresor: fiebre, cirugía e infecciones

Grupo de trabajo de "Prevención y tratamiento de infecciones en Reumatología pediátrica" de SERPE. Junio 2023.
Recomendaciones basadas en consenso de expertos



Fiebre

- 1 El **manejo de la fiebre** del niño con enfermedad reumatológica deberá ser en general similar al del resto de niños, pero teniendo en cuenta que hay que realizar un **seguimiento más cercano** y considerar que **algunos fármacos pueden enmascarar** parcialmente los signos de una infección potencialmente grave.
- 2 En los niños con fiebre o infección que están recibiendo tratamientos con inmunosupresores, se deberá realizar una evaluación médica. Según el tipo de infección se recomienda actuar de la siguiente manera:
 - En el caso de **infecciones leves**, no es necesario retirar el tratamiento.
 - En el caso de **infecciones moderadas o graves** se considerará suspender el tratamiento hasta que los síntomas mejoren.
 - En el caso de **actividad persistente o alto riesgo de complicaciones de la enfermedad reumatológica**, se deberá considerar mantener el tratamiento de manera individualizada.
- 3 **Si el tratamiento se suspende**, se recomienda reintroducir cuando el paciente recupere la estabilidad clínica y permanezca afebril durante al menos 24-48 horas.
- 4 Los pacientes que están recibiendo **tratamiento prologado con corticoides**:
 - Si tienen riesgo de **estrés leve** (ej. Infección respiratoria de vías altas) no es necesario recibir suplementación de corticoides.
 - Si tienen riesgo de **estrés moderado** (ej. fiebre > 38°C, extracciones dentales, vómitos o diarreas graves), se deberá considerar doblar o triplicar la dosis diaria para alcanzar dosis de corticoides de estrés (40-50 mg/m² en dosis equivalente de hidrocortisona).



Cirugía

- 5 En procedimientos quirúrgicos programados, **metotrexato y otros FAME sintéticos** tales con hidroxiclороquina, leflunomida y sulfasalazina, podrán ser continuados a la misma dosis y frecuencia.
- 6 En pacientes sometidos a cirugía **tratados con corticoides por periodos prolongados y riesgo de supresión adrenérgica**:
 - Si el **estrés es moderado** (quemaduras, cirugía menor): se recomienda duplicar o triplicar la dosis diaria 24-48 horas antes de la cirugía para asegurar dosis de corticoides de estrés (40-50 mg/m² en dosis equivalente de hidrocortisona).
 - Si el **estrés es grave**: se recomienda incrementar 3 a 10 veces en función de la dosis basal habitual.

Todos los pacientes en tratamiento corticoideo crónico deberán recibir y conocer las indicaciones sobre el aumento de dosis y actitud a seguir en caso de situación de enfermedad, intervención, accidente u otro motivo de estrés.
- 7 En pacientes sometidos a cirugía **tratados con biológicos**:
 - Puede mantenerse el tratamiento con biológicos en algunos casos insistiendo en la necesidad de una adecuada profilaxis antibiótica prequirúrgica.
 - Se valorará individualmente suspender el tratamiento con biológicos temporalmente en los candidatos a cirugía que están en alto riesgo de complicaciones infecciosas perioperatorias.

Actuación en situaciones especiales en niños/as y adolescentes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento inmunosupresor: fiebre, cirugía e infecciones



Infección por virus varicela zoster

Profilaxis de varicela y herpes zoster

- 8 Si la **serología de varicela zoster es negativa**, se recomienda vacunación de varicela siempre que sea posible, 2-4 semanas antes de iniciar tratamiento inmunosupresor.
- 9 Se recomienda **tratamiento profiláctico de varicela** después de un contacto con una persona con infección por varicela zoster en niños con enfermedades reumáticas con tratamientos inmunosupresores de **riesgo alto e intermedio (Tabla 1)** sin historia previa de varicela o herpes zoster, vacunación o evidencia e inmunidad por serología.
En pacientes con inmunosupresores de **riesgo alto**, aun cuando estén vacunados o con antecedente de infección, se deberá realizar serología de varicela para comprobar que tienen anticuerpos protectores.
- 10 Se recomienda profilaxis con **inmunoglobulina para varicela zoster** o **inmunoglobulina inespecífica** intravenosa dentro de los 10 días (preferiblemente 7 días) de la exposición en pacientes considerados de **alto riesgo** para enfermedad grave (**Tabla 1**).
En pacientes de **riesgo intermedio o aquellos que no puedan recibir hemoderivados** se podrá administrar profilaxis con aciclovir oral a 10 mg/kg/6 horas (máxima dosis 3200 mg al día) o valaciclovir oral a 20 mg/kg/8 horas (máximo 3000 mg al día) durante 7 a 14 días después del contacto.

Tratamiento varicela y herpes zoster

- 11 En los pacientes diagnosticados de **varicela** con enfermedades reumáticas que reciben tratamientos inmunosupresores:
- Si son pacientes de alto riesgo (ej. tratamiento con biológicos o inhibidores JAK) se deberá iniciar tratamiento con **aciclovir intravenoso**.
 - El resto de pacientes podrán iniciar tratamiento con **valaciclovir oral** ya que aciclovir oral tiene una biodisponibilidad baja.
- 12 En los pacientes diagnosticados de **herpes zoster** con enfermedades reumáticas que reciben tratamientos inmunosupresores se recomienda tratamiento con **aciclovir o valaciclovir oral**, después de valorar si el tratamiento con aciclovir intravenoso es necesario (ej. herpes zoster diseminado u oftalmológico).
- 13 En pacientes diagnosticados de **varicela o herpes zoster** con enfermedades reumatológicas que reciben tratamientos inmunosupresores, el **tratamiento inmunosupresor** deberá ser interrumpido en base al riesgo de cada uno de los inmunosupresores y de la actividad de la enfermedad y reiniciarlo cuando la infección se ha resuelto completamente (todas las lesiones están en estado de costra).

Tabla 1. Riesgo de inmunosupresión para varicela

RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO ²	RIESGO ALTO ³
Prednisolona/ Metilprednisolona/Prednisona ¹	Prednisolona/metilprednisolona: ≥40 mg/día ó >2 mg/kg/día durante una semana Prednisona: ≥2 mg/kg/día (20 mg en niños en ≥10 Kg) durante 2 semanas ≥1 mg/kg/día durante 1 mes	Biológicos Inhibidores JAK
Metotrexato ¹	Metotrexato: 10-15 mg/m ² /semana o >0,4 mg/kg/semana	
Azatioprina ¹	Azatioprina: ≥3 mg/kg/día	
Sulfasalazina	Mercaptopurina: ≥1.5 mg/kg/día Ciclosporina, Leflunomida, Ciclofosfamida	
Hidroxiquina		

¹ Dosis más bajas que riesgo intermedio; ² Cualquier fármaco en últimos 3 meses; ³ Cualquier fármaco en últimos 6 meses.

Actuación en situaciones especiales en niños/as y adolescentes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento inmunosupresor: fiebre, cirugía e infecciones



Tuberculosis

- 14 Se recomienda el **manejo por un especialista en enfermedades infecciosas** de los pacientes con enfermedades reumatológicas con exposición a tuberculosis, infección o enfermedad tuberculosa.

Exposición a tuberculosis

- 15 En un paciente con enfermedad reumatológica y con tratamiento inmunosupresor, ante un **contacto con una persona con tuberculosis activa**, se deberá realizar una prueba de tuberculina, IGRA y radiografía de tórax. Habrá que interrumpir el contacto entre el niño expuesto y el paciente con tuberculosis activa.

- 16 Ante un paciente con enfermedad reumatológica y tratamiento inmunosupresor si la **prueba de tuberculina o IGRA son positivos**, se deberá realizar una radiografía de tórax simple anteroposterior y lateral (si no se ha realizado previamente).

Infección tuberculosa latente

- 17 Si la prueba de **tuberculina y/o IGRA son positivos y la enfermedad tuberculosa se ha descartado**, se considerará iniciar tratamiento para infección tuberculosa latente.

- 18 Se recomiendan los siguientes **regímenes para el tratamiento de la infección tuberculosa latente**:

- Isoniacida (H) durante 6-9 meses.
- Isoniacida (H) y rifampicina (R) durante 3 meses.
- Isoniacida (H) y rifapentina (P) una vez a la semana durante 3 meses con administración directamente observada.
- Rifampicina durante 4 meses.

Enfermedad tuberculosa

- 19 Cuando se sospecha enfermedad tuberculosa se deberá realizar las **pruebas diagnósticas** como prueba de tuberculina, IGRA, estudios radiológicos y microbiológicos.

- 20 El **tratamiento de la tuberculosis** es el mismo que en los niños sin enfermedades reumatológicas y comprende una fase de inducción con 4 fármacos (HRZE) durante 2 meses y una fase de mantenimiento con 2 fármacos (HR) durante 4 meses. En casos de mala adherencia realizar tratamiento directamente observado.

- 21 El **tratamiento con biológicos** se deberá suspender en caso de infección tuberculosa latente o enfermedad tuberculosa. El tratamiento con **AINEs y corticoides** puede mantenerse. En caso de necesidad por actividad importante de la enfermedad reumatológica, los **FAME sintéticos** pueden mantenerse.

- 22 Si es necesario **reiniciar los biológicos**, se recomienda esperar hasta 6 meses que se finalice el tratamiento antituberculoestático. Si los pacientes requieren biológicos antes, por mal control de la enfermedad reumática, estos podrán ser considerados después de 2 meses de tratamiento de la tuberculosis y elegir los fármacos con un perfil de seguridad con menor riesgo en relación con la tuberculosis (anakinra, tocilizumab, rituximab, o abatacept). Si un fármaco anti TNF-alfa debe ser reintroducido, se recomienda utilizar etanercept.

- 23 Un **especialista en enfermedades infecciosas** con conocimiento de tuberculosis deberá ser consultado en el caso de un paciente con enfermedad reumática en tratamiento inmunosupresor y tuberculosis para descartar enfermedad extrapulmonar o enfermedad diseminada.

Actuación en situaciones especiales en niños/as y adolescentes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento inmunosupresor: fiebre, cirugía e infecciones



Infecciones fúngicas

Profilaxis infecciones fúngicas

- 24 En **áreas no endémicas** no es necesario realizar medidas preventivas para infecciones fúngicas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. En caso de viajar a **áreas endémicas** de *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis* y *Coccidioides immitis*, evitar actividades de riesgo (exploración de cuevas, limpieza de nidos, etc).
- 25 El uso de **profilaxis primaria antifúngica con posaconazol** oral podrá considerarse en pacientes con neutropenia grave (< 500 células/mcl) durante más de una semana.

Profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

- 26 El **principal factor de riesgo para desarrollar neumonía por *Pneumocystis*** es el tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides.
Las **enfermedades reumáticas con mayor riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis*** son las vasculitis sistémicas (granulomatosis con poliangiítis, poliarteritis nodosa), miopatías inflamatorias idiopáticas, patologías con enfermedad pulmonar intersticial asociada en tratamiento inmunosupresor que combine altas dosis de corticoides y un inmunosupresor o bien 2 fármacos inmunosupresores.
- 27 Se **recomienda indicar profilaxis para neumonía por *Pneumocystis*** cuando:
- Se utiliza **ciclofosfamida** como tratamiento de inducción de la remisión en vasculitis asociadas a ANCA.
 - Pacientes tratados con **rituximab** y con otro tratamiento inmunosupresor concomitante, incluyendo prednisona > 20 mg/día o la dosis equivalente de otros corticoides durante al menos 4 semanas.
 - Pacientes tratados con **antagonistas del TNF- α** si tienen dos o más de los siguientes factores de riesgo: altas dosis de corticoides, enfermedad pulmonar crónica concomitante, linfopenia persistente, hypoalbuminemia o hypogammaglobulinemia.
 - Pacientes con **linfocitos totales < 500 células/mm³**.

- 28 **Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)** a 5 mg/kg/día de trimetoprima (máximo 160 mg) 3 días a la semana (en días consecutivos o alternos) es el **fármaco de elección para la profilaxis para neumonía por *Pneumocystis***. Para pacientes que no son capaces de tolerar TMP-SMX, **otras estrategias para la profilaxis para neumonía por *Pneumocystis*** incluirán **dapsona, atovacuona y pentamidina aerosolizada**.

Enfermedad fúngica invasiva

- 29 La **enfermedad fúngica invasiva** deberá ser incluida en el **diagnóstico diferencial de fiebre en pacientes con neutropenia prolongada** causada por tratamiento inmunosupresor o actividad de la enfermedad reumatológica.
- 30 El **tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva dependerá de la etiología**, aunque la **anfotericina B liposomal** podrá usarse empíricamente hasta se disponga los resultados de las pruebas adicionales.
- 31 El **tratamiento de elección para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*** es **TMP-SMX intravenoso** a 15-20 mg/kg/día cada 6-8 horas durante 21 días. Los corticoides sistémicos deberán añadirse a las formas moderadas-graves con hipoxemia o a los que han recibido tratamiento previo con corticoides por otra causa.
- 32 **Secukinumab incrementa el riesgo de infecciones por *Candida***, aunque la mayoría son leves o moderadas y responden al tratamiento convencional. Se deberán recoger cultivos cuando se sospeche candidiasis para descartar la posibilidad de *Candida no albicans* resistente a azoles.