

Evaluación infectológica del paciente con enfermedad ampollar autoinmune que va a utilizar rituximab

Infectological evaluation of the patient with autoimmune bullous dermatosis who will use rituximab

Karla Bendezú Mejía¹, Olga Forero², María Emilia Candiz², Jessica Monroig³, Pía Machuca³, José Carranza⁴ y Susana Lloveras⁵

RESUMEN

El tratamiento convencional de los pacientes con dermatosis ampollares autoinmunes se basa en la inmunosupresión global con el uso de corticosteroides y otros inmunosupresores a fin de disminuir los títulos de autoanticuerpos responsables de estas enfermedades. En los últimos años, la aparición de la terapia biológica ha mejorado el manejo y el pronóstico de estas patologías.

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico de origen murino, cuyo blanco es la molécula CD20, tanto de linfocitos B normales como malignos, cuyo uso lleva a una rápida depleción de estas células durante 6 a 9 meses. En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó su utilización en 2012

para las mismas indicaciones que la *Food and Drug Administration (FDA)*. Su uso en las enfermedades ampollares es una indicación por fuera de las aceptadas (*off label*), aunque algunos autores ya lo consideran la primera línea de tratamiento para los pacientes con pénfigo moderado a severo. Sin embargo, el rituximab puede ocasionar efectos adversos y complicaciones, por lo que es importante tomar medidas de prevención. Este trabajo resume las principales consideraciones para tener en cuenta en un paciente que va a recibir esta medicación.

Palabras clave: inmunosupresión, pénfigo, rituximab.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 169-176

ABSTRACT

Conventional treatment of patients with autoimmune bullous diseases relies on global immunosuppression with the use of corticosteroids and other immunosuppressive drugs to decrease the titers of autoantibodies responsible for these diseases. In recent years the appearance of biological therapy has improved the management and prognosis of them.

Rituximab (RTX) is a chimeric (murine) monoclonal antibody, targeting CD20 on both normal and malignant B lymphocytes, and leading to a rapid depletion of these cells for 6 to 9 months. In Argentina, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) approved rituximab in 2012, under the

same indications as the Food and Drug Administration (FDA), with bullous diseases being also an indication outside the accepted ("off label"), although some authors already consider it the first line of treatment for patients with moderate to severe pemphigus.

However, rituximab can cause adverse effects and complications, so it is important to take preventive measures. This paper summarizes the main considerations to be taken into account in a patient receiving biological therapy.

Key words: immunosuppression, pemphigus, rituximab.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 169-176

¹ Infectóloga. Médica de Planta, Consultorios externos Dr. Horacio Mingrone

² Dermatóloga. Médica de Planta, Servicio de Dermatología

³ Médica Infectóloga. Becaria Honoraria, Sección Zoopatología

⁴ Infectólogo. Médico de Planta, Sección Zoopatología

⁵ Médica Infectóloga. Jefa de Sección, Sección Zoopatología Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Karla Bendezú

E-mail: karlabendezu70@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 19/11/2018

Fecha de trabajo aceptado: 21/12/2018

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento convencional de los pacientes con dermatosis ampollares autoinmunes (DAA) se sustenta en la inmunosupresión global con el uso de corticosteroides y otros inmunosupresores, cuyo objetivo es disminuir los títulos de autoanticuerpos (auto-Ac). Este tratamiento inmunosupresor sistémico puede provocar efectos adversos graves¹. En los últimos años, la aparición de la terapia biológica ha mejorado el manejo y el pronóstico de estas enfermedades; sin embargo, el tratamiento no está exento de riesgos y se describieron efectos adversos relacionados con su utilización, como anafilaxia, hipotensión y síndrome de liberación de citocinas, entre otros. Además, dado que provoca una inmunosupresión de intensidad variada, su uso conlleva un mayor riesgo de infecciones².

En teoría, el riesgo de infecciones es menor con las terapias biológicas que con los inmunosupresores tradicionales. Sin embargo, la mayor utilización de estos fármacos en los últimos años ha permitido observar la aparición de infecciones graves, incluso con un desenlace mortal. Por otra parte, los pacientes que reciben tratamientos biológicos padecen una enfermedad de base cuya gravedad justifica su utilización y suelen recibir otros inmunosupresores. En este contexto, se hace difícil responsabilizar a la terapia biológica, por sí sola, de una determinada infección³.

Agentes biológicos inmunomoduladores en las dermatosis ampollares autoinmunes

En el caso de las DAA, los inmunomoduladores biológicos que se utilizan por el momento son los deplecionadores de los linfocitos B, como el rituximab, que es el que nosotros utilizamos, por lo que solo mencionaremos este fármaco en el presente artículo.

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino), cuyo blanco es el antígeno CD20 de los linfocitos B y pre-B, normales o malignos, que produce una rápida depleción de estas células durante 6 a 9 meses. Los niveles de inmunoglobulina G (IgG) suelen mantenerse estables o disminuir ligeramente. No afecta las células que expresan CD3, CD4, CD8 ni las células NK (*natural killer cells*), por lo que, en teoría, produce una mínima alteración de la respuesta inmunitaria mediada por células^{2,3}.

Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en 1997 para su uso en los pacientes con linfoma no Hodgkin y posteriormente para aquellos con leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener) y poliangeitis microscópica¹. Por el momento, el RTX no fue aprobado por

la FDA para el tratamiento de las enfermedades ampollares, por lo que su utilización es *off label*.

Sin embargo, su aplicación en gran número de pacientes demostró una importante efectividad^{4,5}. De hecho, el consenso internacional de 2018 redactado por un panel de expertos lo incluyó como fármaco de primera línea contra los pénfigos moderados a severos⁶.

En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) lo aprobó en 2012 para las mismas indicaciones que la FDA, por lo cual las enfermedades ampollares también tienen una indicación *off label* o de uso compasivo⁷⁻⁹.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE QUE VA A RECIBIR RITUXIMAB

Al realizar la evaluación de un paciente que va a recibir RTX debemos considerar los siguientes aspectos:

1. Infecciones que pueden aparecer debido a la enfermedad de base o a tratamientos previos.
2. Tipo de inmunosupresión que presenta el paciente (relacionado con el tratamiento y la enfermedad).
3. Efectos adversos de la terapia biológica que se va a utilizar.
4. Antecedentes epidemiológicos del paciente a fin de reconocer enfermedades previas que puedan reactivarse por el uso de RTX.

Paciente inmunosuprimido

Un concepto importante para tener en cuenta es que no todas las personas inmunosuprimidas son iguales.

La antigua, pero aún vigente, clasificación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de 1993, divide a los pacientes inmunodeprimidos en tres grupos, según se esquematiza en la Tabla 1¹⁰.

La alteración inmunitaria del hospedero puede afectar la respuesta inmune innata, en la que el rasgo característico es la neutropenia pero, además, puede haber una alteración de la función neutrofílica (con neutropenia o sin ella) y de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares. El daño de la barrera cutáneo-mucosa también se considera una alteración de la respuesta inmune innata.

La alteración de la respuesta inmune adaptativa celular se observa, por ejemplo, en los pacientes trasplantados de órganos sólidos o de médula ósea, en los que tienen linfomas o leucemia de células vellosas, o en los que usan corticosteroides en dosis altas (metilprednisolona 20 mg por día o su equivalente por más de 20 días) o agentes biológicos anti-TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa).

La alteración de la respuesta inmune humoral puede observarse en casos de mieloma, leucemia linfocítica crónica, hipogammaglobulinemia, asplenia y por el uso de terapia biológica que afecte las células B, como el RTX^{11,12}.

Los pacientes con DAA que reciban RTX solo o asociado a otro fármaco tendrán una combinación de factores que generan inmunosupresión, que se sumarán a la alteración inmunitaria de la enfermedad de base, por lo que se debe realizar un abordaje integral para evitar las infecciones.

Tipos	Características	Cuadros clínicos
A	Inmunosupresión grave NO HIV	Inmunodeficiencias congénitas, enfermedades oncohematológicas, tumores de órganos sólidos diseminados, tratamiento quimioterápico y radiante, altas dosis de corticosteroides, uso de terapia biológica
B	Inmunosupresión grave HIV	Recuento de CD4 menor de 200 cél./mm ³
C	Inmunosupresión leve a moderada	Diabetes, cirrosis, asplenia funcional o anatómica, insuficiencia renal con síndrome nefrótico o sin él, quemaduras, desnutrición, enfermedad reumatológica sin tratamiento, enfermedad dermatológica sin tratamiento

TABLA 1: Tipos de inmunosupresión (CDC) 1993¹⁰.

MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

El paciente inmunosuprimido debería recibir por escrito las siguientes recomendaciones:

- Lavarse con frecuencia las manos con agua y jabón.
- Mantener un correcto cuidado bucodental y de la piel (con control odontológico semestral).
- Evitar concurrir a lugares con personas hacinadas o enfermas.
- Evitar acercarse o permanecer en áreas en construcción.
- Utilizar trapo húmedo y aspiradora para limpiar, no barrer, evitar los ventiladores.
- Mantener la higiene de las manos y de la vestimenta luego del contacto con animales. Vacunar y desparasitar los animales de compañía. Evitar el contacto con animales exóticos (reptiles, etc.). Evitar la introducción en el hogar de nuevos animales de compañía.

- Consumir agua potable, alimentos cocidos y lácteos pasteurizados.
- Mantener adecuadamente la cadena de frío de los alimentos.
- No compartir el mate.
- Mantener relaciones sexuales seguras con uso de preservativo.
- Consultar antes de emprender cualquier viaje.
- Evitar los trabajos de jardinería y el cuidado de pájaros. Si no se pueden evitar, utilizar barbijo².

EVALUACIÓN INICIAL DE PACIENTES CANDIDATOS A RECIBIR RITUXIMAB

En la evaluación inicial se debe realizar una anamnesis minuciosa sobre antecedentes personales, viajes, contactos, enfermedades previas (cáncer, inmunosupresión, infecciones por herpes simple, varicela zóster, hepatitis A, B y C, sarampión y rubéola, entre otras), actividad laboral actual y pasada, tipo de vivienda, prácticas recreativas, transfusiones, mascotas, áreas previas de residencia, contacto con personas con tuberculosis, antecedente de enfermedad de Chagas e inmunizaciones recibidas².

Además, se debe realizar un examen físico completo, identificar los focos de infección y solicitar los exámenes complementarios que se detallan en la Tabla 2.

Exámenes complementarios previos a la inmunosupresión

- Radiografía de tórax y senos paranasales
- Hemograma, hepatograma y función renal, VDRL, Chagas
- Prueba de embarazo en la mujer fértil
- Recuento de linfocitos totales y CD4
- Serología para HIV
- Serologías para hepatitis virales: HAV IgG, anti-HB core IgG, HBsAg, anti-HBs, anti-HBe, HBeAg, anti-HCV
- IgG toxoplasmosis, rubéola, sarampión, HTLV I y II, herpes simple I y II, varicela zóster, virus de Epstein-Bar y CMV
- Parasitológico seriado de materia fecal (en tres oportunidades)
- Aprueba (prueba) de PPD
- Evaluación ginecológica con prueba de Papanicoláu, colposcopia y asesoramiento sobre anticoncepción
- Evaluación odontológica

TABLA 2: Exámenes complementarios en la evaluación inicial².

HAV: virus de la hepatitis A; anti-HB core: anticuerpos (Ac) anticore de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie (Ag S) de la hepatitis B; anti-HBs: Ac anti-Ag S de la hepatitis B; anti-HBe: Ac anti-Ag "e" de la hepatitis B; HBeAg: Ag "e" de la hepatitis B; HCV: virus de la hepatitis C; CMV: citomegalovirus.

VACUNAS EN EL PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO (TABLA 3)¹³

Los pacientes en tratamiento con corticosteroides o terapia biológica en general deben recibir las siguientes vacunas:

Vacunas sugeridas/permitidas
- Vacuna antigripal anual
- Vacuna antineumocócica
- Vacuna doble adultos (difteria-tétanos)
- Vacuna contra la hepatitis A
- Vacuna contra la hepatitis B
Vacunas contraindicadas (de virus vivos)
- Tuberculosis (BCG)
- Fiebre amarilla
- Sarampión, rubéola, parotiditis (en forma monovalente, doble o triple viral)
- Poliomielitis oral (OPV/Sabin). Debe suministrarse en su reemplazo la vacuna parenteral inactivada (IPV/Salk), tanto al paciente como a sus contactos
- Rotavirus
- Fiebre hemorrágica argentina (Candid #1)
- Vacuna oral <i>Salmonella typhi</i>
- Vacuna antigripal inhalatoria
- Varicela/varicela zóster
TABLA 3: Vacunas en pacientes inmunosuprimidos ^{2,13} .

- Vacuna antigripal anual.
- Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (VCN13) seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida de los 23 serotipos (VPN23) con un intervalo de 8 semanas. Si recibió la VPN23 antes, aplicar VCN13 con intervalo de un año. Realizar un refuerzo con VPN23 a los 5 años y otro después de los 65 años (con un intervalo de 5 años desde la última dosis)^{13,14}.
- Vacuna doble adultos (difteria-tétanos): una dosis cada 10 años. En aquellos que han recibido un esquema completo en la infancia, solo dar un refuerzo cada 10 años. Si no recuerdan haber sido vacunados con un esquema completo, deben recibirlo y luego hacer el refuerzo cada 10 años.
- Vacuna contra la hepatitis A (si es seronegativo): dos dosis (0 y 6 meses).
- Vacuna contra la hepatitis B (si es seronegativo): realizar un esquema acelerado 0, 1, 2 meses con un refuerzo a los 12 meses². Hay un esquema ultraacelerado de 0, 7 y 21 días con un refuerzo a los 12 meses para quienes deben iniciar a la brevedad el tratamiento biológico. Se debe realizar control de anticuerpos (anti-HBs cuantitativo) entre los 30 y los 40 días de la última dosis para determinar la seroconversión (> 10 UI) En aquellos hiporrespondedores (< 10 UI), se debe administrar un refuerzo. Si es negativo, se revacuna con tres dosis^{2,15}.

Se destaca que en los pacientes inmunosuprimidos no se deben indicar o administrar vacunas de virus vivos por el potencial desarrollo de enfermedad asociada al agente vacunal. Estos pacientes deben recibirlas un mes antes

de iniciar cualquier tipo de inmunosupresión, incluida la corticoterapia¹³. Sin embargo, en general, esto es inviable en los pacientes con DAA, por los tiempos requeridos y la necesidad imperiosa de instaurar el tratamiento.

Los convivientes de los pacientes inmunosuprimidos deben tener los esquemas de vacunación completos y recibir anualmente la vacuna antigripal¹³.

PRINCIPALES ENFERMEDADES INFECCIOSAS RELACIONADAS CON EL USO DE RITUXIMAB

Con el uso de este medicamento biológico se puede observar la aparición o reactivación de varias enfermedades que se detallan a continuación.

1. Infecciones bacterianas (Foto 1)

Diversas publicaciones refieren que, a pesar del aumento del riesgo de las infecciones por el RTX, este no sería significativo si se compara con estudios controlados con placebo. Salliot *et al.* publicaron un metanálisis de tres estudios de casos y controles con 745 pacientes que usaron RTX frente a 398 pacientes que recibieron placebo, de los cuales el 65,7% del total de los pacientes estudiados usaban corticosteroides en forma simultánea. Se observaron 17 eventos adversos graves, entre ellos, neumonía, artritis séptica, pielonefritis aguda, celulitis y hepatitis B aguda. La incidencia fue de 2,3% contra 1,5%, con un riesgo relativo del 1,45 (no significativo)¹⁶.

Cabe señalar que más de la mitad de los pacientes recibían corticosteroides en forma simultánea, lo cual dificulta sacar conclusiones en comparación con la población inmunocompetente. Lo que sí avala esta publicación es que el riesgo de infecciones bacterianas sería similar al que hay con la corticoterapia prolongada.



FOTO 1: Gangrena de Fournier después de la infusión de una segunda dosis de rituximab en un paciente con pénfigo vulgar severo.

2. Tuberculosis (TBC)

Es más frecuente la reactivación cuando se usan fármacos biológicos inhibidores del TNF-alfa, pero también se describió con el empleo de RTX. Dada la elevada endemia de TBC en la Argentina, a todos los pacientes que serán sometidos a tratamiento inmunosupresor se les deben realizar estudios a fin de descartar una TBC latente. La PPD se considera positiva cuando la induración mide 10 mm o más en las personas inmunocompetentes y 5 mm o más en las inmunosuprimidas². El principal problema es la gran cantidad de falsos negativos con la PPD, porque tiene una especificidad del 60% y hay falsos positivos por reacción cruzada con la vacuna BCG e infecciones por otras micobacterias. Se debe repetir la PPD cada 12 meses ante una PPD negativa inicial. La negatividad de la PPD no descarta de manera absoluta la posibilidad de TBC latente, por lo que esta se debe interpretar en el contexto individual, asociado a la epidemiología y a las imágenes radiológicas².

Si el paciente presenta una TBC latente, debe recibir profilaxis con isoniacida 300 mg/día, en el caso de los adultos, durante 9 meses¹⁷. Si se requiere comenzar el tratamiento con agentes biológicos, se deben indicar por lo menos 2 semanas previas de profilaxis². Hay otros esquemas de profilaxis sugeridos por la OMS según la última guía de tuberculosis latente¹⁸.

Las manifestaciones clínicas de la TBC en los pacientes con medicación biológica suelen ser atípicas, con formas extrapulmonares en un alto porcentaje de los casos. El cuadro clínico puede aparecer mientras se está usando el agente biológico o, incluso, luego de su suspensión como una reacción paradójica denominada reconstitución inmune².

3. Infecciones parasitarias

Strongyloides stercoralis: existe el riesgo de hiperinfección o enfermedad diseminada por este parásito; por ello, se debe realizar un rastreo previo con un estudio coproparasitológico seriado (por lo menos tres muestras)^{2,19}.

El tratamiento de los casos asintomáticos se puede realizar con ivermectina 200 µg/kg/día por 2 días o albendazol 400 mg cada 12 horas por 3 a 7 días. Dos semanas después de finalizado el tratamiento antiparasitario, se sugiere solicitar un examen coproparasitológico de control².

Enfermedad de Chagas: el rastreo serológico debe realizarse a todos los pacientes inmunosuprimidos, con independencia del antecedente epidemiológico, por el riesgo de reactivación. Se deben solicitar pruebas serológicas con antígenos que detecten anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* diferentes: ELISA, hemo-

aglutinación indirecta (HAI) e inmunofluorescencia indirecta (IFI). Si los resultados son discordantes, se debe realizar una tercera técnica serológica. El diagnóstico se confirma con dos pruebas serológicas diferentes reactivas. Se recomienda interconsultar con el Servicio de Infectología para evaluar el inicio de tratamiento, ya que la última versión de la guía OPS/OMS sugiere el tratamiento con benznidazol no solo en las formas agudas, sino también en los casos crónicos²⁰.

4. Infecciones micóticas

Infección por *Pneumocystis jirovecii*: antes denominado *Pneumocystis carinii*, es el agente causal de la neumonía intersticial en los pacientes con inmunosupresión severa. A pesar de estar más relacionado con alteraciones de la inmunidad celular, recientemente se lo ha vinculado también a la depleción funcional de linfocitos B y hay publicaciones de esta infección en pacientes tratados con RTX²¹.

Deben recibir profilaxis todos los pacientes en tratamiento inmunosupresor si tienen recuentos de CD4 menores de 300 o linfopenia menor de 600. Es de elección el uso de trimetoprima-sulfametoxazol (TMS), 160/800 mg tres veces por semana o TMS 80/400 todos los días. Alternativa: dapsona 100 mg/día².

Algunos autores recomiendan considerar la profilaxis independientemente del recuento leucocitario en los pacientes tratados con RTX contra enfermedades autoinmunes, sobre todo si reciben al mismo tiempo corticosteroides en dosis mayores de 20 mg/d o dosis equivalente en por lo menos las últimas 4 semanas²¹.

5. Infecciones virales

Infecciones por el virus del herpes simple (Foto 2): no hay evidencia firme de recomendación con bibliografía que avale la profilaxis en los pacientes con serología positiva para el virus del herpes, pero aunque la evidencia es poca, puede recomendarse la profilaxis según la experiencia de cada centro.

Infección por el virus de la hepatitis C (HCV): en los estudios recientes se observó una exacerbación de la hepatitis C por el uso de RTX. Pero no hay una recomendación sobre no usar RTX en los pacientes con esta afección².

Infección por el virus de la hepatitis (HBV) (Tabla 4): se describieron la pérdida de los anticuerpos protectores contra HBV-AgS y hepatitis fulminantes asociadas al uso de RTX, sobre todo en los pacientes con hepatitis crónica².

Se define como reactivación a la aparición o el aumento del DNA del virus en el suero de un paciente con hepatitis previamente resuelta o inactiva²².



FOTO 2: Sobreinfección herpética en una paciente con pénfigo vulgar.

Se calcula que el riesgo de reactivación sin tratamiento es de 30-40%. Gran parte de estas reactivaciones serán subclínicas y pueden derivar en infecciones crónicas. Otro porcentaje desarrollará ictericia o reactivaciones graves que pueden llevar a la necrosis aguda y a la falla hepática fulminante^{2,22-24}.

Las reactivaciones se observaron, en promedio, 6 meses después del uso del fármaco biológico, aunque se comprobaron casos de reactivación hasta después de 24 meses^{2,24,25}.

Dada la gravedad de esta afección, es necesario conocer el estado serológico del paciente antes del uso del agente biológico y establecer una estrategia de profilaxis o tratamiento si fuera necesario (véase Tabla 4)⁶.

En los pacientes que requieran tratamiento con RTX, no se aconseja realizar el seguimiento con enzimas hepáticas porque su elevación suele ser posterior al aumento de la carga viral (8 semanas). Es el aumento de esta última la que determina la reactivación^{2,22}.

Los antivirales recomendados para la prevención de la reactivación de los pacientes con hepatitis B son:

Tenofovir 300 mg, un comprimido por día. Es muy bien tolerado. Se debe controlar la función renal, dado que puede causar acidosis tubular renal.

Entecavir 0,5 mg en pacientes con hepatitis crónica sin insuficiencia hepática y 1 mg si la presentan. Puede causar acidosis láctica^{2,25-27}.

Con respecto a la duración del tratamiento, hay diversas recomendaciones, pero dado que se han observado reactivaciones hasta 24 meses después de suspendido el fármaco biológico, se recomienda mantenerlo hasta 24 meses después de la suspensión del RTX².

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: causada por el poliomavirus JC. Aunque esta patología está asociada a inmunosupresión celular grave, se han comunicado casos vinculados al uso de RTX, la mayoría en pacientes con trastornos linfoproliferativos^{2,3,28}. Esta enfermedad debe sospecharse en todo paciente con manifestaciones neurológicas nuevas. La mortalidad es cercana al 90% y no se ha encontrado la profilaxis contra ella.

Resultados de las pruebas serológicas	Interpretación	Conducta
HBsAg negativo Anti-HB core negativo Anti-HBs negativo	Paciente nunca expuesto al virus	Vacunación
Anti-HBs positivo Resto negativo	Paciente vacunado o sospecha de infección oculta	Si el paciente no refiere vacunación o no recuerda, descartar infección oculta. Solicitar HBV-DNA
HBsAg negativo Anti-HB core positivo Anti-HBs positivo	Infección pasada y resuelta (riesgo de reactivación por RTX)	Se puede realizar seguimiento con carga viral mensual y anti-HBs (>10 UI/L). Si la carga aumenta (1 log o más) o los anticuerpos disminuyen iniciar tratamiento. Esto es costoso, por lo que se indica iniciar tratamiento profiláctico antiviral
Anti-HB core positivo Resto negativo	Falso positivo, infección oculta o resuelta con pérdida de Ac anti-HBs	Solicitar carga viral. Si es negativa, proceder como en el caso de una infección pasada y resuelta
HBsAg positivo Anti-HB core positivo Anti-HBs negativo	Infección activa	Se desaconseja el uso de RTX

TABLA 4: Escenarios posibles para HBV^{2,13}.

Anti-HB core: anticuerpos (Ac) anticore de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie (Ag S) de la hepatitis B; anti-HBs: Ac anti-Ag S de la hepatitis B.

CONCLUSIONES

El uso de la terapia biológica en los pacientes con patología ampollar requiere el trabajo interdisciplinario entre diversas especialidades (dermatólogos, infectólogos, hepatólogos, etc.).

Es importante realizar una completa evaluación de los pacientes que van a recibir tratamiento inmunosupresor y tomar las medidas de prevención adecuadas para evitar la aparición de infecciones.

El RTX es un fármaco biológico que produce de-

pleción de las células B durante un período de meses. Cuando sea posible, las inmunizaciones deben administrarse antes de iniciar la inmunosupresión.

La reactivación del HBV puede ocurrir luego del inicio de la inmunosupresión, ser clínicamente grave y llevar a la muerte por falla hepática aguda. Se debe considerar el tratamiento en estos casos, incluso hasta 24 meses después de finalizado el uso del fármaco biológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang A, Madam R, Levitt J. Future for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:746-753.
- Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol* 2014;25:8-26.
- Koo S, Marty FM, Baden L. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Hematol Oncol Clin N Am* 2011;25:117-138.
- Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30:84-94.
- Vaglio Giors G, Torre A, Volonteri V, Kowalczyk A, et al. Rituximab en pénfigo ¿una alternativa terapéutica? *Dermatol Argent* 2013;19:106-111.
- Murrell D, Peña S, Joly P, Marinovic B, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. [en línea]. *Jour AM Acad Dermatol* 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.021> [consulta: 20 diciembre 2018].
- Disposición 3563-12, Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT, Buenos Aires, 18 de junio de 2012. www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2012/Dispo_3563-12.pdf [consulta: 20 diciembre 2018].
- Fatourechi M, Gibson LE. Rituximab: applications in Dermatology. *Int J Dermatol* 2006;45:1143-1155.
- Graves J, Nunley K, Heffernan M. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56:55-79.
- Sterling TR, Chaisson RE. Manifestaciones clínicas generales de la infección por el VIH (incluidos el síndrome retroviral agudo y las enfermedades orales, cutáneas, renales, oculares, metabólicas y cardíacas). En: Mandell, Douglas and Bennett. *Principles and practice of infectious disease*. 7th ed. Elsevier; 2010.
- Van der Meer J. Defects in host defense mechanisms. En: Rubin RH, et al. *Clinical approach to infections in compromised host*. Springer, New York; 2002.
- Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, Cohen S, et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1894-1897.
- Recomendaciones Nacionales Vacunación Argentina 2012. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf. [consulta: 20 diciembre 2018].
- Nemirosky C. Puesta al día en vacunación antineumocócica en adultos. *Rev Hosp Ital B Aires* 2015;35:97-101.
- CDC. *The Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hepatitis B:158-171. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html> [consulta: 20 diciembre 2018].
- Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Von Reyn F. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745-755.
- OMS (Organización Mundial de la Salud). *Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente 2015*. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/es/> [consulta: 20 diciembre 2018].
- Incani R, Hernández M, González ME. Hyperinfection of *Strongyloides stercoralis* probably associated with rituximab in a patient with mantle cell lymphoma and hyper eosinophilia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2010;52:221-224.
- OPS (Organización Panamericana de la Salud). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas 2018;172:8. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49653> [consulta: 20 diciembre 2018].
- Alexandre K, Ingen-Housz-Oro S, Versini M, Sailler L, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients treated with rituximab for systemic diseases: Report of 11 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2018;50: e23-e24.
- Hoofnagle J. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-S165.
- Yeo W, Johnson P. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
- Feld J. HBV treatment in a patient who will be receiving immunosuppressive therapy. *Clin Liv Dis* 2013:34-37.
- Lok AS, MacMahon B. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
- European Association for the study of the liver. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic Hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
- Terrault N, Bzowej N, Chang K, Huang J, et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
- Carson K, Evens A, Richey E, Habermann T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV- negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood* 2009;113:4834-4840.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) *Las siguientes son causas de inmunosupresión grave no HIV, EXCEPTO:*
 - A- Quimioterapia o tratamiento radiante.
 - B- Recuento de CD4 menor de 500 cél./mm³.
 - C- Inmunodeficiencias congénitas.
 - D- Uso de esteroides en dosis superiores a 20 mg/d por más de 20 días.
- 2) *En los pacientes inmunosuprimidos se encuentran contraindicadas las siguientes vacunas:*
 - A- Antineumocócica.
 - B- Hepatitis B.
 - C- Fiebre amarilla.
 - D- Las opciones B y C son correctas.
- 3) *Con respecto a la prevención en las personas inmunosuprimidas, usted sugeriría las siguientes medidas, EXCEPTO:*
 - A- No compartir el mate.
 - B- Evitar el contacto con animales.
 - C- Control odontológico semestral.
 - D- Barrer y utilizar ventiladores.
- 4) *En la evaluación previa a realizar tratamiento con RTX, usted solicitaría:*
 - A- IgM, toxoplasmosis, rubéola y sarampión.
 - B- No es necesario realizar recuento de CD4, este solo debe realizarse posinfusión de RTX.
 - C- Parasitológico en una oportunidad.
 - D- Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.
- 5) *En un paciente que se va a inmunosuprimir y presenta las siguientes serologías para HBV: HBsAg negativo, anti-HBs positivo, anti-HB core negativo, ¿qué conducta tomaría?*
 - A- No realizaría tratamiento biológico, ya que estos resultados contraindican el uso de RTX.
 - B- Si el paciente niega o no recuerda la vacunación, se debe vacunar.
 - C- Si el paciente niega o no recuerda la vacunación, debe descartarse una infección oculta y solicitar DNA viral.
 - D- Realizar profilaxis con tenofovir con independencia del antecedente de vacunación.
- 6) *Ante un paciente con anti-HB core positivo, HBsAg positivo y anti-HBs negativo: ¿qué conducta considera CORRECTA?*
 - A- Puede realizar infusión con RTX.
 - B- Debe ser vacunado con esquema de doble dosis.
 - C- Se desaconseja el RTX por infección activa.
 - D- Implica seguimiento con enzimas hepáticas posinfusión de RTX.
- 7) *Respecto de la profilaxis contra la reactivación de la enfermedad de Chagas:*
 - A- Se debe realizar tratamiento antiparasitario a todo paciente proveniente de un área endémica.
 - B- Se deben solicitar serologías solo en caso de síndrome febril sin causa aparente luego de la infusión.
 - C- Se debe solicitar parasitemia aunque las serologías sean negativas.
 - D- Se deben solicitar serologías previas a la infusión y solo solicitar parasitemia en caso de síndrome febril o sospecha de reactivación.
- 8) *En cuanto a Pneumocystis jirovecii:*
 - A- Se debe indicar profilaxis con TMS si el recuento de CD4 es menor de 300 cél./mm³.
 - B- Se debe indicar profilaxis con aciclovir si el recuento de CD4 es menor de 300 cél./mm³.
 - C- Se debe indicar profilaxis con TMS si el recuento de CD4 es menor de 600 cél./mm³.
 - D- No es necesario realizar profilaxis.
- 9) *Frente a un paciente con TBC latente por rastreo previo a RTX, ¿qué conducta tomaría?*
 - A- Tratamiento antifímico por lo menos 2 meses antes de administrar el fármaco biológico y luego completar hasta 6 meses.
 - B- Profilaxis con isoniácida por lo menos por 2 semanas antes de administrar el fármaco biológico y luego continuar hasta completar 9 meses.
 - C- Profilaxis con isoniácida por lo menos por 6 semanas antes de administrar el fármaco biológico y luego continuar hasta completar 9 meses.
 - D- No es necesario realizar profilaxis, ya que no se trata de una forma activa de TBC.
- 10) *Respecto de Strongyloides stercoralis e inmunosupresión:*
 - A- Solo debe buscarse en caso de eosinofilia > 1000 cél./mm³.
 - B- Con un coproparasitológico negativo se descarta la posibilidad de presentar esta parasitosis.
 - C- En caso de un resultado positivo para este agente debe realizarse tratamiento con ivermectina 200 µg/kg/d por 1-2 días.
 - D- El control postratamiento se realiza a los 4 meses.

Respuestas correctas Vol. XXIV- Nº 3, 2018

1. **D** / 2. **B** / 3. **D** / 4. **A** / 5. **C** / 6. **D** / 7. **B** / 8. **A** / 9. **C** / 10. **B**.