



EDEMA MANDIBULAR EN NIÑA EN TRATAMIENTO CON FÁRMACO BIOLÓGICO

Alberto Muñoz Ramos

Pediatra de Atención Primaria

Miembro del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap

CASO CLÍNICO



- Niña de 2 años y medio.
- Diagnóstico de AIJ Oligoarticular (tobillo y rodilla) a los 14 meses.
- Tras inicio de Metotrexato se cambió a **Etanercept** cada 7 días por hipertransaminasemia, sin nuevos brotes de su enfermedad. Vacunas al día previo al inicio de tratamiento con metotrexato (incluida primera dosis de varicela y triple vírica, no administrada segunda dosis de dichas vacunas).

CASO CLÍNICO

- Acude al Centro de Salud por tumefacción en rama mandibular izquierda de 24 horas. Dolor leve espontáneo y a la palpación. No aumento de calor local ni adenias.
- Afebril con excelente estado general.
- Resto exploración física por aparatos normal.
- Antecedente de otitis media recurrente, última hace 2 semanas, tratada con amoxicilina clavulánico, resuelta.



CASO CLÍNICO

- Se realiza ecografía en Centro de Salud...

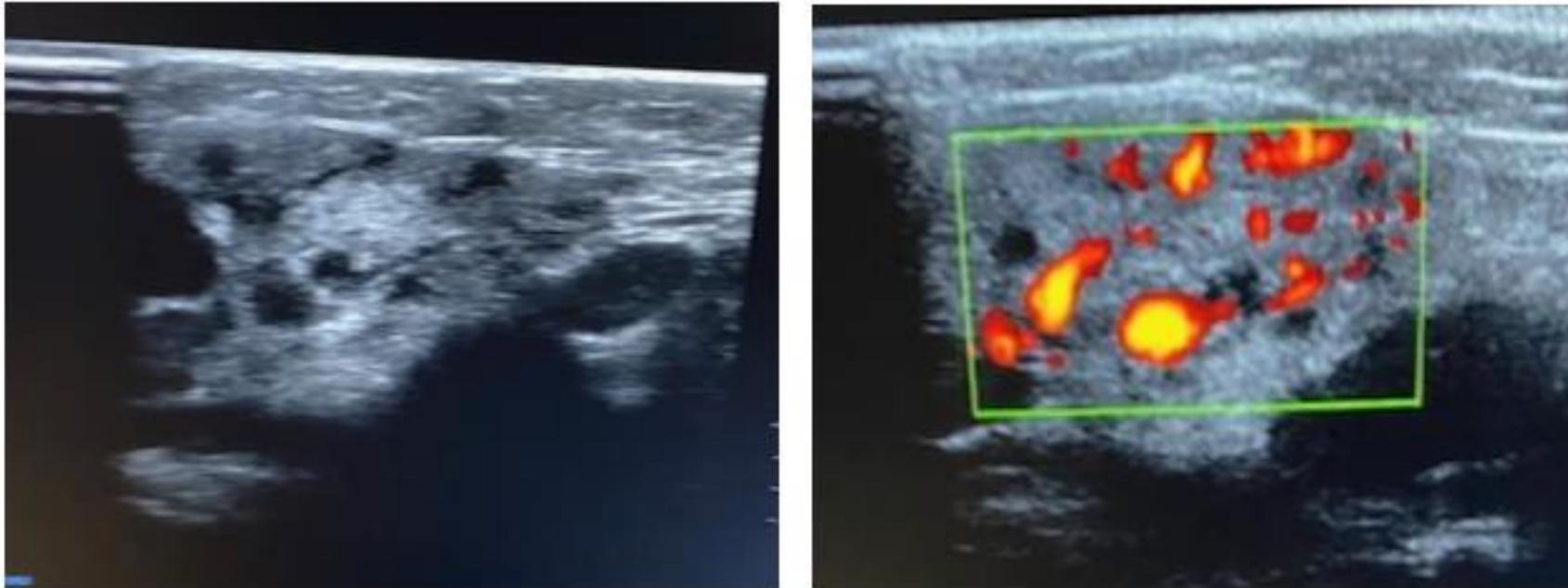


Imagen: Glándula parótida aumentada de tamaño con pequeñas áreas hipoecoicas en su interior y aumento difuso de la señal Doppler color.



FÁRMACOS BIOLÓGICOS: CONCEPTO



- Se define fármaco biológico como “sustancia elaborada a partir de un organismo vivo o de sus productos, utilizada en la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de procesos oncológicos y no oncológicos”, pudiendo tratarse de anticuerpos, interleucinas y vacunas.



- Cada vez más usados en edad pediátrica (número creciente de indicaciones aprobadas. Principal inconveniente: provocan **inmunosupresión secundaria**).



NOMENCLATURA Y SIGNIFICADO



	Significado	Implicaciones
-k(i)-	Interleucina	-
-l(i)-	Sistema inmune	-
-t(u)-	Tumoral	-
-xi-	Murino	Reacciones infusionales Inmunogenicidad ++++
-mu-	Humano total	Mejor tolerancia Inmunogenicidad +++
-zu-	Humanizado	Buena tolerancia Inmunogenicidad +/-
-mab	Anticuerpo monoclonal	-
-pab	Anticuerpo policlonal	-
-cept	Proteína de fusión	Baja inmunogenicidad

Ejemplo

RI-TU-XI-MAB

RI-: Nombre elegido por el laboratorio

-TU-: Efecto antitumoral (TU)

-XI-: Molécula de origen murino (XI)

-MAB: Anticuerpo monoclonal

FÁRMACOS BIOLÓGICOS: RIESGO INFECCIOSO

- Los pacientes con enfermedades autoinmunes presentan mayor riesgo de infecciones, independientemente del tratamiento que mantengan.
- Durante el tratamiento con fármacos biológicos, éste se incrementa, según el fármaco en cuestión:

Fármaco	Riesgo Infeccioso	Fármaco	Riesgo Infeccioso
Anti-IgE [Omalimumab], Anti-IL4/13 [Dupilumab]	+	Anti-IL1 [ANK , Canakinumab], Anti-IL6 [Tocilizumab], JAKi [Tofacitinib , Baricitinib]	+++ / ++++
Anti-TNF [ETN , IFX , ADA], Anti-IL12/23 [Ustekinumab]	+ / ++	Anti-C' [Eculizumab]	+++
BlyS [Belimumab], Anti-IL17 [Secukinumab]	++	Anti-CD20 [Rituximab], Anti-CD53 [Alemtuzumab]	+++++

FÁRMACOS BIOLÓGICOS: RIESGO INFECCIOSO

- El riesgo de infecciones es bajo en comparación con otros tratamientos inmunosupresores, por ejemplo, los oncológicos. Sin embargo, existen excepciones como los anti-CD20 (producen hipogammaglobulinemia que puede ser severa y duradera) o los inhibidores del complemento (riesgo de infección meningocócica que precisa profilaxis antibiótica).
- Nuestra paciente recibe etanercept, **¿qué grado de inmunosupresión produce? Si presenta una infección, ¿se podría manejar desde Atención Primaria?**

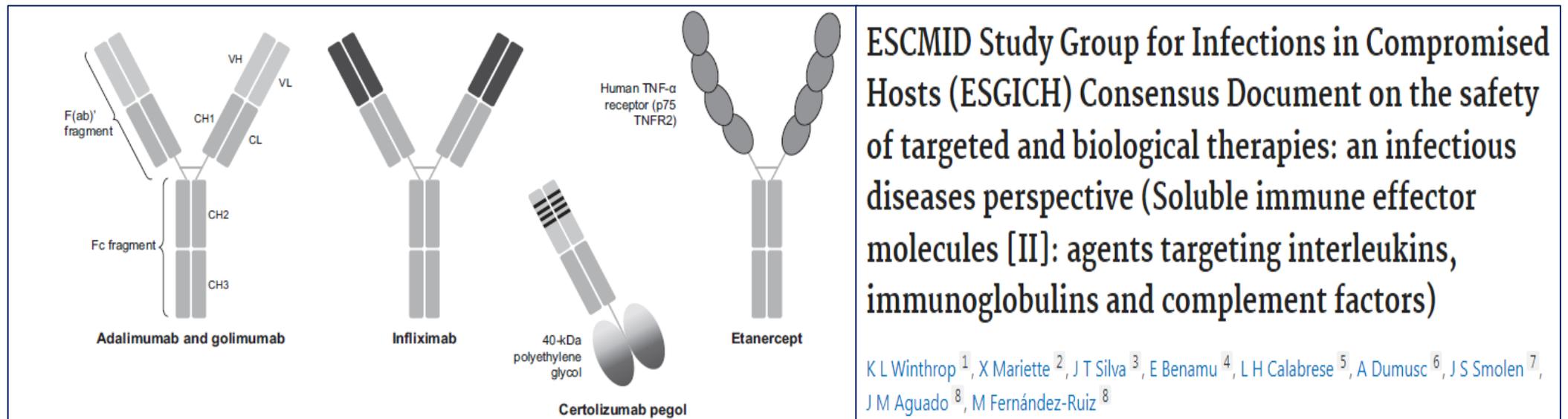


ANTI-TNF-alfa

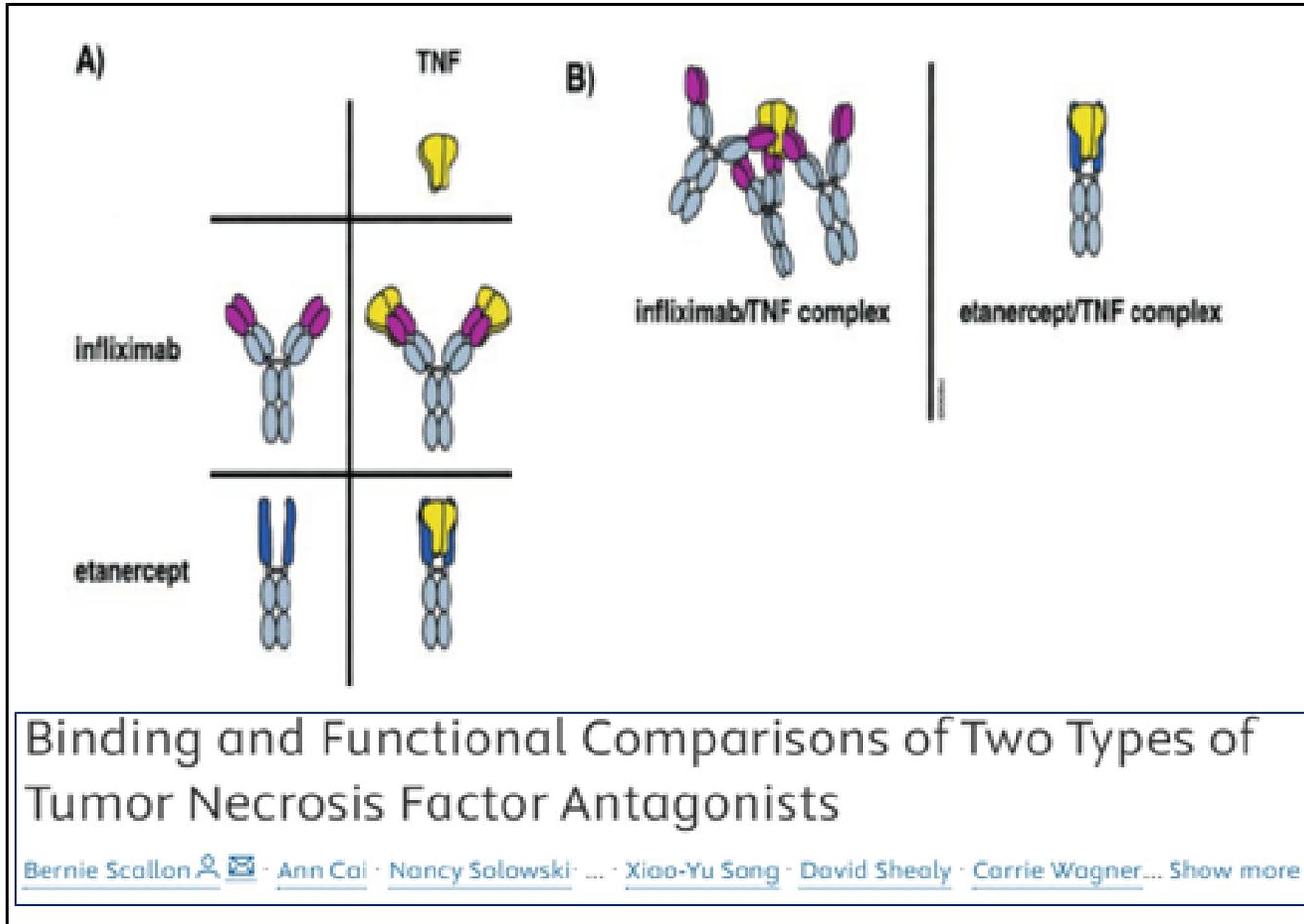
- El **etanercept** es un fármaco de la familia de los anti TNF-alfa, los cuales actúan contra el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), que juega un papel importante en el control de infecciones por patógenos intracelulares (micobacterias, virus, hongos). De ahí la importancia del cribado de dichas entidades previo al inicio de tratamiento con serologías y despistaje de infección tuberculosa (Mantoux + IGRA).
- Además del etanercept, los más utilizados son **infliximab**, **adalimumab**, y **golimumab**; en adultos también se utiliza **certolizumab**, pero su uso en Pediatría es muy limitado.

ANTI-TNFalfa

- Principales indicaciones actuales en edad pediátrica:
 - Enfermedad inflamatoria Intestinal (infliximab y adalimumab).
 - Artritis idiopática juvenil.
 - Psoriasis (etanercept y adalimumab).
 - Uveítis no infecciosas (adalimumab).



ANTI-TNFalfa



↓ **Etanercept:** cada unidad interceptará a una sola molécula (1:1) de TNFalfa y dejando siempre una parte de unión a receptor libre.

↑ **Infiximab:** puede unir hasta dos de TNFalfa (1:2) y a su vez hasta tres moléculas de infiximab pueden abarcar una misma de TNFalfa.



INFECCIÓN EN PACIENTE CON BIOLÓGICOS: ASPECTOS A TENER EN CUENTA



- **El fármaco empleado:** En general, y extrapolable al caso de nuestra paciente (fármacos anti-TNF) los microorganismos implicados y manejo terapéutico son similares a los de los niños sin enfermedad de base, siendo las infecciones severas o por gérmenes oportunistas raras.
- Efectos secundarios no infecciosos de los fármacos.
- Síntomas secundarios a la enfermedad de base que simulen clínica infecciosa.



INFECCIÓN EN PACIENTE CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS: MANEJO AMBULATORIO



- Es posible un manejo ambulatorio de los pacientes con terapia biológica ante un proceso infeccioso determinado o fiebre sin foco.
- Siempre que tengan buen estado general y evolución favorable (importancia del **seguimiento**).





¿QUÉ HACER CON EL TRATAMIENTO DE BASE? ¿SE DEBE INTERRUMPIR?



- Ante clínica infecciosa se decidirá la suspensión del tratamiento según la severidad del proceso (se excluyen los severos que precisarían manejo hospitalario)*:
 - Procesos leves (ej: clínica catarral): **Mantener** tratamiento.
 - Procesos moderados (ej: otitis media): **Interrumpir** tratamiento hasta que el cuadro esté resuelto o controlado (72 horas sin fiebre, buena evolución clínica, tratamiento establecido).

*No obstante, se realizará siempre de forma individualizada, teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad de base.

CASO CLÍNICO

- Ante cuadro sugestivo de **parotiditis**, con buen estado general y sin datos clínicos de infección bacteriana, se contacta con reumatólogo pediatra de referencia.
- Se consensua realizar analítica urgente con reactantes en fase aguda y serologías + exudado oral (de conducto de Stenon) para PCR de parotiditis en Centro de Salud (resultado disponible en 48-72 horas en la zona donde vive la paciente).
- Se pauta ibuprofeno cada 6 horas. Se cita en 48 horas para control y resultados.



PAROTIDITIS AGUDA: ETIOLOGÍA

VÍRICA	BACTERIANA
<ul style="list-style-type: none">- Epidémica: Virus de la parotiditis (Paramyxoviridae)- Otras: Epstein-Baar, CMV, parainfluenza 1 y 3, enterovirus, influenza A, VIH, VHS-1	<p><i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>viridans</i> y <i>pneumoniae</i>, bacilos gram negativos. <i>Streptococcus agalactiae</i> en neonatos.</p>

PAROTIDITIS AGUDA

VÍRICA	BACTERIANA
Fiebre (puede ser alta), bilateralidad, dolor leve, edema sin aumento de calor. No afectación de estado general	Fiebre (habitualmente alta), unilateralidad, dolor aumentado, incremento de calor local. Puede afectarse el estado general
Saliva escasa, aspecto normal	Secreción purulenta a través de conducto de Stenon
Analítica típica con leucopenia y linfocitosis reactiva	Leucocitosis, neutrofilia. Elevación de reactantes en fase aguda
<u>Tratamiento:</u> Sintomático (antiinflamatorios)	<u>Tratamiento:</u> Inicial IV (cloxacilina + cefotaxima), con paso a oral, 10 días

CASO CLÍNICO

- Analítica con PCR 3 mg/dl, VSG 21 mm, Hemograma y Bioquímica sin otras alteraciones.
- Serología positiva para parotiditis (primovacunación previa), negativa para otros virus (CMV, VEB).
- PCR en saliva negativa para virus de parotiditis.
- Mejoría clínica con disminución de edema a los 4 días del inicio.



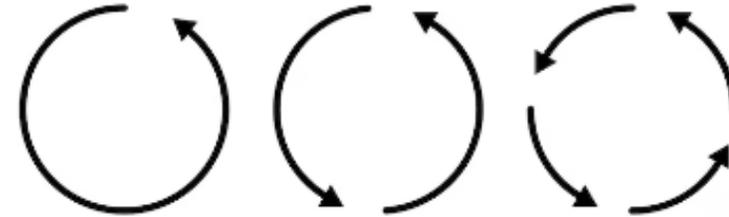
CASO CLÍNICO

- Una semana tras suspensión de antiinflamatorio: Reaparición del edema en rama mandibular, sin fiebre ni signos inflamatorios.
- Se contacta con especializada para valoración. Se corrobora diagnóstico de parotiditis por ecografía reglada.
Se pauta prednisolona oral 1 mg/kg/día x 3 días con mejoría
Control en Centro de Salud con resolución del episodio.
- 1 mes más tarde episodio similar controlado con Ibuprofeno **¿Qué está ocurriendo?**



PAROTIDITIS RECURRENTE

- **Parotiditis recurrente idiopática juvenil:** Etiología no clara (multifactorial), diagnóstico clínico y de exclusión. Más frecuente bilateral. Ceden de forma espontánea con la edad, el tratamiento es sintomático de los episodios.



- Otras causas:

- **Infecciosas:** Sobre todo virus (VIH, CMV, VEB), bacterias más raro (*Str pneumoniae*).
- **Autoinmunes / inflamatorias:** Síndrome de Sjögren, enfermedad por IgG4 (*enfermedad inflamatoria, más común en adultos, que produce infiltración y fibrosis en diferentes órganos y tejidos*), celiacía.



PAROTIDITIS RECURRENTE: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En un paciente con parotiditis recurrente, están indicadas las siguientes pruebas complementarias (encaminadas a descartar causas secundarias):

- **Analítica:**

- Hemograma y bioquímica (incluir PCR, VSG y amilasa)
- Inmunoglobulinas
- Autoinmunidad: ANAs, antiLa, antiRo, factor reumatoide
- Estudio de celiacía
- Serología VIH

- **Ecografía parotídea.**

- Según sospecha: Mantoux, RX tórax, complemento, subpoblaciones linfocitarias, resonancia, biopsia, test del sudor, TSH, ECA (sarcoidosis).

Parotiditis aguda y parotiditis recurrente

Beatriz Jiménez Montero⁽¹⁾, M.^a del Carmen Suárez Arrabal⁽²⁾, Eva de Lamo González⁽³⁾

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA PAROTIDITIS

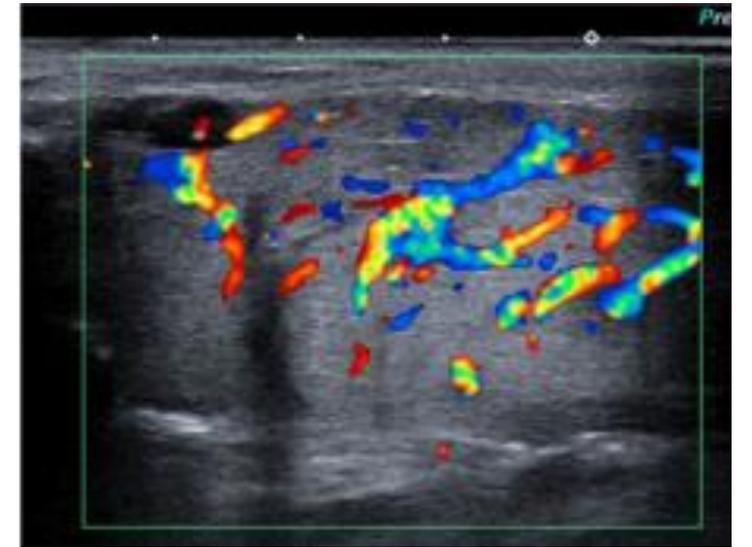
- **Parotiditis aguda:** Aumento de tamaño glandular con focos de secreciones salivales localizados, incremento en el número de las adenopatías adyacentes e intraglandulares y aumento de la vascularización en Doppler.

*Si unilateralidad: cambios con respecto a al lado contralateral.

Imaging of parotid anomalies in infants and children

François Chalard^{1*}, Anne-Laure Hermann¹, Monique Elmaleh-Bergès² and Hubert Ducou le Pointe¹

Imagen:
Glándula parótida aumentada en tamaño y en vascularización (señal Doppler).

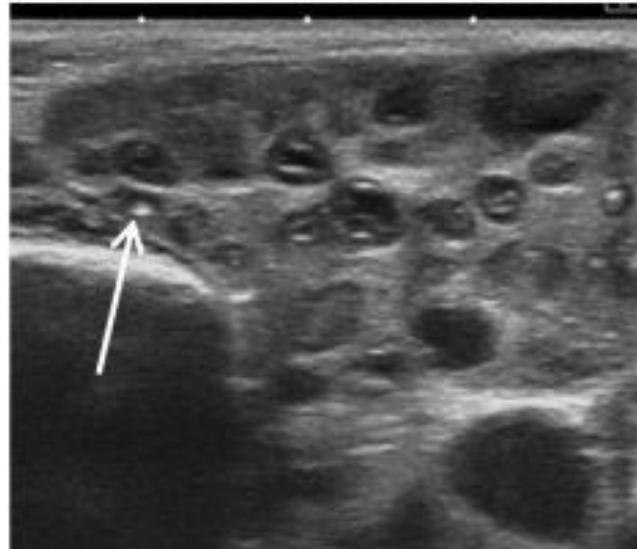


UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA PAROTIDITIS

- **Parotiditis recurrente:** Múltiples focos hipoecoicos de secreciones salivales (microquistes), pueden contener calcificaciones centrales. Vascularización de la glándula habitualmente normal (Doppler). Según el estadio, la glándula puede estar agrandada o atrófica.

Imaging of parotid anomalies in infants and children

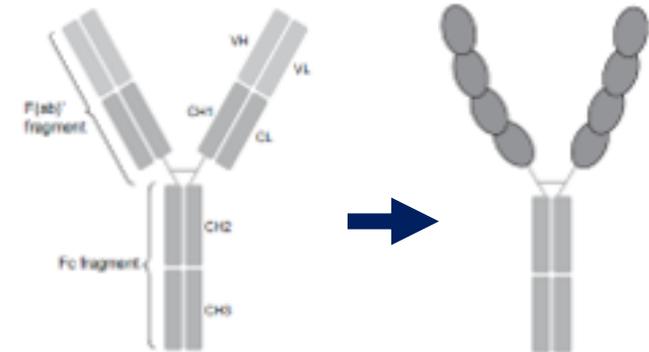
François Chalard^{1*}, Anne-Laure Hermann¹, Monique Elmaleh-Bergès² and Hubert Ducou le Pointe¹



*Imagen:
Glándula parótida de tamaño normal. Focos hipoecoicos dispersos con calcificación central (flecha)*

CASO CLÍNICO

- La paciente continuó seguimiento en consultas de Reumatología Pediátrica. No ha vuelto a presentar nuevos episodios de parotiditis.
- Se realizó valoración por Cirugía Maxilofacial que descartó en un principio causa obstructiva.
- Se mantiene sin datos de enfermedad reumatológica activa. Recientemente se ha cambiado etanercept por adalimumab, que se le está administrando cada 3 semanas.

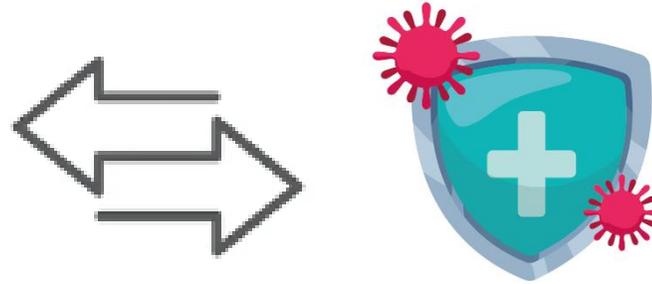




PACIENTE CON BIOLÓGICOS: PAPEL DEL PEDIATRA DE AP



- Es fundamental el establecimiento de **vías de comunicación entre Atención Especializada y Atención Primaria** en el manejo de dichos pacientes, lo cual facilita el manejo ambulatorio de los mismos pero con una actitud consensuada y con una vía de derivación rápida en el caso de que fuese necesaria.



- El pediatra de AP, además del manejo clínico de cuadros infecciosos no severos, debe de ser partícipe en las medidas de prevención infectológica.

PACIENTE CON BIOLÓGICOS: NO OLVIDAR

Los pacientes que reciben tratamiento con fármacos biológicos precisan de un proceso de **Screening Infeccioso** previo a su inicio, que tiene como objetivos determinar inmunidad frente a ciertos microorganismos y descartar infecciones en estado de latencia. Éste consiste (de forma resumida):

- Cribado de Infección Tuberculosa: Mantoux + IGRA
- Serología Hepatitis B
- Serología Virus Varicela Zóster
- Serología Chagas (procedentes de Latinoamérica, salvo Islas del Caribe) y Strongyloides (procedentes del trópico, incluye levante españolii)
- Serología sarampión, rubeola, parotiditis: si no consta vacunaciónprevia.





PACIENTE CON BIOLÓGICOS: NO OLVIDAR



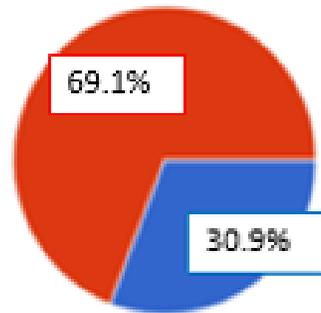
Además, estos pacientes requieren unas **pautas de vacunación específicas**. En la realización de dicho proceso, obviamente, se debe ser partícipe desde Atención Primaria. Será necesario (de forma resumida):

- Universales: Hepatitis A, gripe estacional (¡administrar siempre la vacuna, inactivada tanto a los pacientes como a los convivientes!), neumococo (pauta para pacientes de alto riesgo según edad), VPH (pauta de 3 dosis), Sars-CoV2.
- Según presencia de inmunidad: Hepatitis B (revacunación si HBsAC menos de 10 UI/ml).
- Según edad: Nirsevimab (menores de 24 meses), Zóster (con la inactivada en mayores de 18 años con serología de VVZ positiva, sobre todo si reciben Inhibidores JAK).

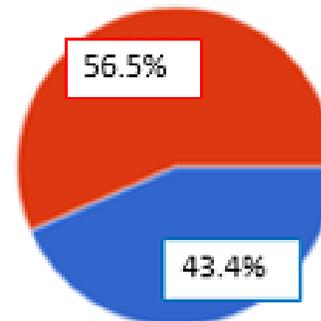
EN UNA ENCUESTA DISTRIBUIDA RECIENTEMENTE A PEDIATRAS DE ATENCIÓN PRIMARIA SOBRE EL MANEJO DE PACIENTES CON TERAPIA BIOLÓGICA....

N=192

Conocen el cribado
infectológico:

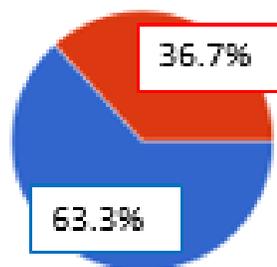


Revisan el cribado
infectológico:

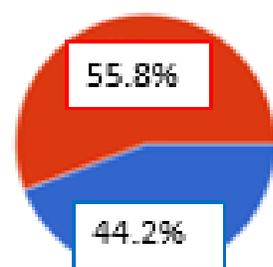


● Sí
● No

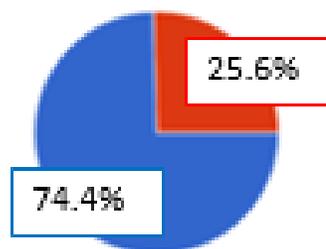
Utilizan más
antibióticos...



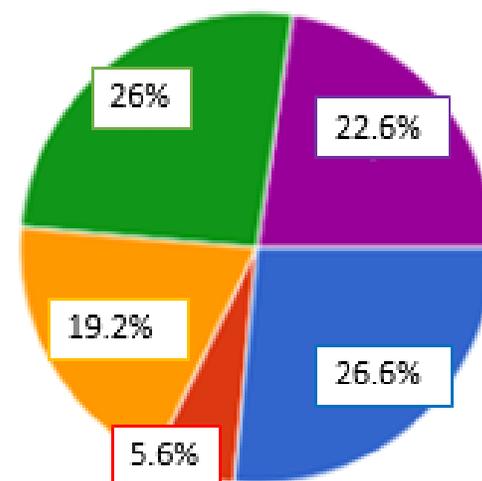
...Y de mayor
Espectro:



Derivan más a Urgencias:

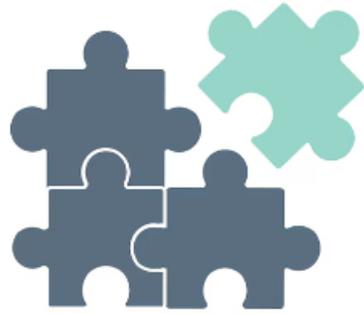


Vacunación (papel del pediatra de AP)



N=192

- Pediatra presente
- Inserción de alarmas en historia clínica
- Sólo enfermería (conoce pauta específica)
- Sólo enfermería (pregunta pauta específica a la familia)
- Sólo enfermería (mismo circuito que el resto)



CONCLUSIONES



- Los pacientes con terapia biológica pueden, en la mayor parte de los casos, ser valorados, tratados y seguidos desde Atención Primaria ante un proceso infeccioso no grave.
- Se requiere del conocimiento y participación en las medidas infectológicas preventivas específicas (screening y vacunación) en pacientes con terapia biológica desde Atención Primaria.
- Actividades de formación y vías de comunicación directas con atención especializada podrían favorecer el abordaje ambulatorio y disminuir un posible uso innecesario de antibióticos y derivaciones a Urgencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24 Suppl 2:S21-S40.
- Clemente D, Cuadros EN, Lovillo MC, Calzada Hernández J, Guillén Martín S, Fernández Silveira L, et al. Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 3: precautions in situations of surgery, fever, and opportunistic infections. Eur J Pediatr. 2024;183:915-27.
- Jiménez Montero B, Suárez Arrabal MC, De Lamo González E. Parotiditis aguda y parotiditis recurrente. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:111-124.
- Criado Vega EA, Hernández Merino A. Infecciones de las glándulas salivares. Parotiditis (v.2/2021). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 20/05/2010; consultado el 20/03/2025]. Disponible en <http://www.guia-abe.es>.
- Chalard F, Hermann AL, Elmaleh-Bergès M, Ducou le Pointe H. Imaging of parotid anomalies in infants and children. Insights Imaging. 2022 Feb 24;13(1):27.