



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

Hospital Clínico Universidad de Chile

Diseño y estimación del efecto de una guía de recomendaciones para la profilaxis de infecciones en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos

Informe de internado para optar al título de Químico Farmacéutico

Profesor Patrocinante y director

Dr. Matías Martínez
Universidad de Chile

Co-directora

Q.F. Carolina Gutiérrez PhD(c)
Universidad de Chile

Matías Alonso Rojas Maulen

Santiago de Chile

2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mis padres “Amalia” y “Juan” por acompañarme y apoyarme durante este largo camino. A mi hermana “Nidia” por ser una ayuda incondicional y siempre estar presente cuando la necesitaba. Y a todos mis tíos, primos y primas que contribuyeron en mi formación profesional.

A mi amiga “Isabel” por ser mi fiel compañera todos estos años. A “Silvana” por todo el apoyo y cariño que me brindó día a día. A “Roció” por su compañerismo y amistad, durante este último tiempo. Y a todas las personas con las que cree un lazo a lo largo de la carrera.

A los médicos del servicio de medicina interna, especialmente al Dr. Fabián Miranda y el Dr. José Pedro de la Fuente, gracias por todos los conocimientos que me brindaron y los buenos momentos que compartimos durante mi internado clínico.

A todos los docentes y personal de la universidad quienes me brindaron las herramientas necesarias durante mi formación académica. Agradezco especialmente a la profesora “Carolina Gutiérrez” por su preocupación y entusiasmo en mi crecimiento profesional y personal.

Por último, pero no menos importante, agradecer a todas las personas que fueron parte de este proceso y que no tuve la oportunidad de nombrar. Quiero que sepan que cada uno de ustedes es parte de lo que soy hoy en día.

ÍNDICE

RESUMEN.....	i
ABSTRACT	iii
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA.....	7
RESULTADOS	13
Revisión de la literatura.....	13
Elaboración de la guía y recomendaciones abordadas	16
<i>Pneumocystis jirovecii</i> :.....	17
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> :.....	18
Virus de hepatitis B:.....	20
Virus del Herpes Zoster:	22
Estimación del efecto de la guía.....	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIÓN.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34
ANEXOS.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de literatura científica	13
Figura 2: Distribución de artículos científicos por año de publicación	14
Figura 3: Distribución de artículos científicos por tipo de publicación	14
Figura 4: Distribución de artículos científicos por infección a tratar	15
Figura 5: Distribución de puntajes por grupo encuestado	24
Figura 6: Distribución de puntajes por tipo de encuestado	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Puntajes promedios obtenidos por pregunta	26
Tabla 2: Puntajes promedios obtenidos por objetivo específico	27

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Principales corticoides empleados en tratamiento sistémicos	39
ANEXO 2: Resumen de artículos incluidos	40
ANEXO 3: Guía clínica de recomendaciones	42
ANEXO 4: Cuestionario	66
ANEXO 5: Gráficos de distribución de respuestas según grupo encuestado	72

RESUMEN

Introducción: El grupo terapéutico de los corticoides es actualmente un pilar en el tratamiento de numerosos cuadros clínicos. Sin embargo, su uso se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas que pueden derivar en cuadros graves y potencialmente mortales. Es debido a lo anterior, que se han implementado estrategias preventivas que permiten proteger al paciente de eventos potencialmente riesgosos. No obstante, actualmente no existe claridad en relación a cuándo emplear estas estrategias, lo que deriva en una aplicación variable y dependiente del clínico. En este contexto, el desarrollo de herramientas que estandaricen el uso de la profilaxis de infecciones en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos es necesario.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo fue diseñar una guía clínica de recomendaciones que aborde la profilaxis primaria y/o secundaria de las infecciones más relevantes en pacientes que inician terapia con glucocorticoides sistémicos y estimar su efecto en el conocimiento de las medidas profilácticas en los integrantes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH).

Metodología: El presente trabajo consistió en un estudio cuasi-experimental que consideró para su realización tres etapas; en primer lugar se elaboró una guía clínica de recomendaciones en base a una revisión de la literatura científica. Los textos encontrados fueron examinados y posteriormente, seleccionados en base a la opinión de expertos. La información obtenida fue compilada en una guía de recomendaciones, la que se elaboró en asociación con expertos del área de infectología del HCUCH. La segunda etapa consideró la promoción e implementación del escrito en el servicio de medicina interna del HCUCH, para esto se realizaron sesiones presenciales con los distintos equipos clínicos del servicio.

Por último, se estimó el efecto de la guía, para esto se encuestó a integrantes de los equipos clínicos del Servicio de Medicina Interna en dos instancias, una previa y otra posterior a la promoción de la guía, y luego se compararon los puntajes obtenidos por cada grupo.

Resultados: La revisión de la literatura incluyó un total de 22 artículos. Los patógenos asociados a cuadros relevantes en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos fueron *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides stercoralis*, *Hepatitis B* y *Herpes zoster*. En la literatura se encontraron múltiples estrategias empleadas en la prevención de los cuadros infecciosos, sin embargo, aún no existe un umbral de dosis y duración de tratamiento irrefutable para la aplicación de estas. Por último, la estimación del efecto mostró cambios estadísticamente significativos en los resultados de la evaluación entre ambos grupos ($p < 0,001$).

Conclusión: Actualmente no existe evidencia sólida que establezca un umbral de dosis y duración del tratamiento corticosteroidal para la aplicación de estrategias preventivas. Por otro lado, la guía de recomendaciones produjo cambios positivos en la valoración de los conocimientos y aplicación teórica de las medidas profilácticas, lo que potencialmente podría relacionarse con mejoras en la aplicación clínica de las estrategias preventivas de infecciones.

Palabras claves: Glucocorticoides, Profilaxis, Recomendaciones, Inmunosupresión, Infecciones, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, Hepatitis B y *Herpes zoster*.

ABSTRACT

Introduction: The corticosteroid therapeutic group is currently a mainstay in the treatment of numerous clinical conditions. However, their use has been associated with an increased risk of developing infectious complications that can lead to serious and potentially fatal conditions. Because of this, preventive strategies have been implemented to protect the patient from potentially risky events. However, there is currently no clarity as to when to use these strategies, which results in a variable and clinician-dependent application. In this context, the development of tools to standardize the use of infection prophylaxis in patients treated with systemic corticosteroids is necessary.

Objective: The aim of the present work was to design a clinical guide of recommendations that addresses primary and/or secondary prophylaxis of the most relevant infections in patients who initiate therapy with systemic glucocorticoids and to estimate its effect on the knowledge of prophylactic measures in the members of the Internal Medicine Service of the Clinical Hospital of the University of Chile (HCUCH).

Methodology: The present work consisted of a quasi-experimental study that considered three stages; firstly, a clinical guide of recommendations was elaborated based on a review of the scientific literature. The texts found were examined and subsequently selected on the basis of expert opinion. The information obtained was compiled in a guide of recommendations, which was elaborated in association with experts in the area of infectious diseases at HCUCH. The second stage considered the promotion and implementation of the document in the internal medicine service of the HCUCH, for which face-to-face sessions were held with the different clinical teams of the service. Finally, the effect of the guide was estimated, for which members of the clinical teams of the Internal Medicine Service were surveyed in two instances, one before and the other after the promotion of the guide, and then the scores obtained by each group were compared.

Results: The literature review included a total of 22 articles. The pathogens associated with relevant conditions in patients treated with systemic corticosteroids were *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides stercoralis*, Hepatitis B and Herpes zoster. In the literature, multiple strategies used in the prevention of infectious conditions were found, however, there is still no irrefutable threshold of dose and duration of treatment for the application of these strategies. Finally, the estimation of the effect showed statistically significant changes in the results of the evaluation between both groups ($p < 0.001$).

Conclusion: Currently, there is no solid evidence that establishes a threshold of dose and duration of corticosteroid treatment for the application of preventive strategies. On the other hand, the guideline recommendations produced positive changes in the assessment of knowledge and theoretical application of prophylactic measures, which could potentially be related to improvements in the clinical application of infection prevention strategies.

Keywords: Glucocorticoids, Prophylaxis, Recommendations, Immunosuppression, Infections, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, Hepatitis B and *Herpes zoster*.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides son análogos de las hormonas esteroideas producidas fisiológicamente en la corteza de la glándula suprarrenal.¹ Los esteroides suprarrenales y sus análogos se clasifican en 2 grupos; mineralocorticoides, al que pertenecen los compuestos que regulan el equilibrio hidroelectrolítico, y glucocorticoides, que considera a los compuestos que actúan sobre el metabolismo intermediario, además de ejercer un potente efecto regulador en los mecanismos de defensa del huésped.^{1,2} (Ver anexo N°1)

Los efectos de los glucocorticoides se pueden clasificar en 2 tipos; metabólicos y reguladores.² Entre los efectos metabólicos encontramos la disminución de la utilización de glucosa, el aumento de la gluconeogénesis, el aumento del catabolismo proteico, etc.^{2,3} Por otro lado, en los efectos reguladores encontramos la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), la disminución de la vasodilatación, el aumento de actividad osteoclástica, la regulación de actividad inmunitaria humoral y celular, entre otros.

2,3

La capacidad para regular múltiples blancos de la respuesta inmunitaria confiere a los glucocorticoides potentes efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, los que han convertido a este grupo terapéutico en un pilar de tratamiento de numerosas afecciones como enfermedades reumatológicas, reacciones alérgicas, hepatitis, enfermedades pulmonares obstructivas, enfermedades inflamatorias intestinales, además de emplearse como regímenes inmunosupresores en trasplante de órganos y quimioterapias.⁴

Los efectos clínicos potencialmente beneficiosos de los corticoides se encuentran asociados con notorios problemas de seguridad, puesto que el uso prolongado de estos fármacos se ha asociado con reacciones adversas a medicamentos (RAM) que pueden ser graves.^{4,5}

Las RAM por corticoides son frecuentes, el año 2011 en E.E.U.U., el *Healthcare Cost and Utilization Project* (HCUP) muestran que el grupo de los corticoides fue la tercera causa específica más común de eventos adversos asociados a la medicación, con una tasa de ocurrencia de 57 por cada 10.000 altas. ⁶

Las reacciones adversas por corticoides se relacionan con la dosis y la duración del tratamiento.⁷ Es así como las dosis fisiológicas de corticoides empleadas para el tratamiento de insuficiencia suprarrenal se han asociado con mínimos efectos adversos. Y, por otro lado, el uso de dosis suprafisiológicas empleadas comúnmente en el tratamiento de diversas afecciones se han asociado con múltiples RAM, especialmente cuando se utilizan en dosis altas por periodos prolongados. ^{5,7}

Las RAM asociadas a regímenes corticoidales que han sido observadas en los adultos incluyen osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas, supresión de la producción endógena de hormonas suprarrenales, síndrome de Cushing, hiperglicemias y diabetes, eventos cardiovasculares, dislipidemias, miopatías, cataratas y glaucoma, alteraciones psiquiátricas, sangrados gastrointestinales, inmunosupresión, entre otras. ⁷

Los efectos inmunosupresores de los corticoides son diversos, afectando prácticamente a todas las células del sistema inmune.⁸ A nivel inmunitario los glucocorticoides son capaces de suprimir la diferenciación y activación de macrófagos, suprimir la adhesión de neutrófilos, inhibir la maduración y activación de linfocitos T, alterar la función de células dendríticas, además de afectar la síntesis de mediadores químicos implicados directamente con la inflamación, como interleucinas, prostaglandinas, leucotrienos, entre otros. ⁸

Los mecanismos por los cuales los corticosteroides inhiben al sistema inmunitario y disminuyen la inflamación, confieren a los pacientes un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.⁷ El aumento del riesgo por tratamiento corticoidal está bien

establecido, un metaanálisis de 71 ensayos clínicos donde comparan el tratamiento con corticoides versus placebo, descubrió que la tasa global de complicaciones infecciosas era significativamente mayor en pacientes que utilizaban glucocorticoides, en comparación al grupo control.⁹

El uso de corticoides a altas dosis (equivalentes a >20 mg/día de prednisona) por periodos prolongados (>4 semanas), es un factor asociado a un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones infecciosas en pacientes en tratamiento con corticoterapia.¹⁰ De igual manera, otros factores como edad (>65 años), presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, desnutrición, enfermedades pulmonares y uso concomitante de agentes inmunosupresores, también se asocian con un aumento del riesgo de infección en pacientes sometidos a terapia con glucocorticoides.¹⁰

Los regímenes corticosteroidales en combinación con otros factores no solo aumentan el riesgo de complicaciones infecciosas, sino que, además se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas, entendiéndose por éstas, aquellas infecciones que en pacientes inmunocompetentes son menos virulentas, pero que causan enfermedades más graves y frecuentes en pacientes inmunocomprometidos.^{8,11}

Aún existen dudas sobre qué tipo específico de infecciones oportunistas representan un mayor riesgo en pacientes en tratamiento con corticoides.⁸ Aunque, se han asociado numerosas infecciones con el uso de corticoterapia como aspergilosis, candidiasis, criptococosis y micobacteriosis no tuberculosa, pero las bases de las pruebas que respaldan estas asociaciones no son sólidas.^{8,10}

Actualmente, existe evidencia bien documentada de un mayor riesgo de desarrollo de cuadros infecciosos por microorganismo como *Pneumocystis jirovecii* (PJ), Virus Herpes

Zoster (VHZ), *Strongyloides Stercoralis* (SS), *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y Virus de Hepatitis B (VHB) en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos.^{8,10}

El desarrollo de eventos infecciosos por patógenos oportunistas se ha asociado a complicaciones graves. Entre ellas destacan el desarrollo de cuadros de neumonía por PJ (NPJ) que presentan tasas de mortalidad que oscilan entre 30 - 60%. La activación de infecciones por tuberculosis latente, con un mayor riesgo de enfermedad diseminada o extrapulmonar. Además de la reactivación de hepatitis B asociada a eventos significativos como hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda, etc.^{12,13, 14}

La gravedad con la que se presentan los episodios infecciosos en pacientes con corticoterapia se relaciona a la dificultad de reconocer de forma oportuna las infecciones.⁷ La inmunosupresión mediada por corticoides produce que los signos y síntomas de los cuadros infecciosos no sigan la historia natural de la enfermedad como en pacientes inmunocompetentes, lo que puede dificultar y retrasar el diagnóstico de la misma.⁷

Dado que el proceso diagnóstico de los cuadros infecciosos puede verse entorpecido y las complicaciones infecciosas pueden afectar gravemente al paciente, existe la necesidad de emplear estrategias preventivas que permitan proteger al usuario de eventos potencialmente riesgosos.¹⁰ El uso de herramientas como educación, asesoramiento, inmunizaciones y profilaxis antimicrobianas han sido esenciales para minimizar los riesgos de los eventos infecciosos.¹⁰

La inmunización y la profilaxis antimicrobiana son medidas preventivas que toman relevancia, ya que se encuentran asociadas al empleo de medicamentos. La inmunización corresponde al acto de introducir un preparado (vacuna) que estimula la respuesta inmunitaria del organismo, con el propósito de producir protección contra una enfermedad específica.¹⁵ Por otro lado, la profilaxis antimicrobiana corresponde a la administración de

un fármaco antimicrobiano con el propósito de prevenir una infección inicial (profilaxis primaria) o evitar la recurrencia/reactivación de una infección (profilaxis secundaria).¹⁶

Las estrategias profilácticas asociadas a medicamentos han demostrado una eficacia significativa en la prevención de infecciones en pacientes inmunosuprimidos.^{17,18} Por ejemplo, la inmunización con la vacuna recombinante de virus herpes (VRH) presentó una eficacia del 85% en la prevención de hospitalización relacionado con VHZ; ¹⁷ Además, el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) en la prevención de infección por PJ ha mostrado una reducción significativa de la incidencia a un año y de la mortalidad relacionada a cuadros de NPJ.¹⁸

La eficacia de las medidas preventivas y el aumento del riesgo de infecciones en pacientes que se encuentran en tratamiento corticosteroidal se han demostrado en varios estudios, sin embargo, aún no está claro cuál es la dosis y duración de la terapia corticoidal necesaria para aumentar significativamente el riesgo de infección.⁸ La falta de umbral de riesgo produce que las medidas preventivas y la vigilancia de pacientes que se encuentran en tratamiento con glucocorticoides sistémicos sea variable, y que a menudo dependa del criterio del equipo clínico tratante.⁸

La variabilidad en la indicación de las medidas preventivas de infecciones sugiere la necesidad de herramientas que permitan estandarizar la prescripción de estrategias profilácticas en pacientes en tratamiento con corticoides. Es por esta razón, que el presente trabajo generó una guía de recomendaciones para la indicación de las medidas preventivas, centrándose en aquellos casos donde los datos de aplicación de estrategias para prevención hayan mostrado beneficios clínicos sólidos, con el propósito de optimizar la terapia profiláctica y maximizar los beneficios de las estrategias empleadas para evitar infecciones en pacientes con terapia corticoidal sistémica.

OBJETIVOS

General

Diseñar una guía clínica de recomendaciones que aborde la profilaxis primaria y/o secundaria de las infecciones más relevantes en pacientes que inician terapia con glucocorticoides sistémicos y estimar su efecto en el conocimiento de las medidas profilácticas en los integrantes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH).

Específicos

- 1) Elaborar una guía clínica de recomendaciones farmacoterapéuticas para la profilaxis primaria y secundaria de las infecciones más relevantes en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos, para el Servicio de Medicina Interna del HCUCH.
- 2) Estimar el efecto de la guía de recomendaciones en el conocimiento de la aplicación de profilaxis primaria y/o secundaria de infecciones en el Servicio de Medicina Interna del HCUCH.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio de tipo cuasi-experimental de antes y después, desarrollado en el servicio de medicina interna del HCUCH entre los meses de mayo y octubre del año 2022.

Diseño de estudio

El estudio consideró para su realización tres etapas. La primera etapa consistió en la elaboración una guía clínica de recomendaciones en base a evidencia científica actualizada, la cual fue desarrollada entre los meses de mayo a septiembre del año 2022. La segunda etapa correspondió a la promoción e implementación del escrito desarrollado, lo que se realizó entre los meses de septiembre y octubre el año 2022. Por último, en la tercera etapa se estima el efecto de la guía clínica en el Servicio de Medicina Interna del HCUCH durante los meses de septiembre y octubre del año 2022.

Revisión de la literatura científica

La revisión de la literatura se realizó empleando las bases de datos Medline/Pubmed y Scielo. Para la búsqueda bibliográfica se emplearon los operadores booleanos “AND” y “NOT”, en las siguientes combinaciones:

- 1) *((Infection prevention) AND (Systemic corticosteroid)) NOT (Cancer)) NOT (HIV)) NOT (Biologics)*
- 2) *((Corticosteroids)) AND (Pneumocystis Jirovecii)) NOT (Cancer)) NOT (HIV)) NOT (Biologics)*
- 3) *((Corticosteroids)) AND (Tuberculosis)) NOT (Cancer)) NOT (HIV)) NOT (Biologics)*
- 4) *(Corticosteroids)) AND (Hepatitis reactivation)) NOT (Cancer)) NOT (HIV)) NOT (Biologics)*
- 5) *((Corticosteroids)) AND (Herpes zoster)) NOT (Cancer)) NOT (HIV)) NOT (Biologics)*

Se consideraron documentos elegibles los metaanálisis, revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos, revisiones de la literatura y guías clínicas publicadas hasta el mes de junio del año 2022. Se buscaron títulos y *abstract* de artículos para identificar aquellos que contenían al menos una de las siguientes palabras claves: *Corticosteroids*, *Glucocorticoids*, *Systemic corticosteroid*, *Prophylaxis*, *Infection prevention*, *Infectious complications*, *Immunosuppressive therapies*, *Reactivation*, *Pneumocystis jirovecii*, *Hepatitis B*, *Herpes Zoster* y *Tuberculosis*.

La selección de la bibliografía se realizó considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Publicaciones que aborden la profilaxis primaria y/o secundaria de infecciones en pacientes en terapia corticoidal.
- Artículos que consideren infecciones por *P. jirovecii*, *M. tuberculosis*, Herpes zoster y/o virus de la Hepatitis B en pacientes con terapia corticoidal.
- Bibliográfica escrita en idioma inglés o español.

Exclusión:

- Bibliografía publicada antes del año 2010
- Artículos que consideraran como población de estudio pacientes pediátricos o pacientes con cáncer
- Publicaciones que consideran las vías de administración inhalatoria o tópica, para la administración de corticoides.
- Artículos que no presenten de forma gratuita el texto completo

El contenido de los artículos seleccionados fue examinado de forma íntegra por un interno de química y farmacia, con el fin de evaluar la utilidad, en base a los objetivos planteados para la guía de recomendaciones y extraer la información pertinente. Los datos de los

artículos fueron incorporados en un registro bibliográfico que considero la base de datos de origen (Pubmed, Scielos, etc.), tipo de artículo (metanálisis, revisión sistemática de la literatura, etc.), tema, año de publicación, DOI, autores, nombre del artículo, recomendaciones y resultados.

La bibliografía encontrada fue examinada por una médica infectología del servicio del infectología del HCUCH con más de 20 años de experiencia en el área; quien en base a su opinión experta contribuyó a la selección de los artículos finalmente incluidos en el trabajo. De forma adicional se incluyó en la base de datos de la búsqueda bibliográfica guías clínicas nacionales e internacionales que abordarán aspectos clínicos de las infecciones relevantes en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos, según recomendaciones del experto.

Elaboración de la guía de recomendaciones

La guía clínica de recomendaciones se elaboró en base a la información obtenida de la revisión de la literatura. Para el diseño de la guía se planteó un objetivo general y tres objetivos específicos, los que se presentan a continuación:

Objetivo general: Sistematizar y optimizar el empleo de las medidas profilácticas farmacoterapéuticas en la prevención de infecciones en pacientes que inicien tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

Objetivos específicos:

- 1) Estandarizar los criterios clínicos de inicio de medidas profilácticas de las infecciones más relevantes en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos.
- 2) Mostrar las medidas recomendadas en la prevención de las infecciones más relevantes en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

- 3) Establecer los potenciales eventos adversos asociados al inicio de las medidas profilácticas recomendadas.

La guía desarrollada planteó recomendaciones para la prevención de las infecciones oportunistas más relevantes identificadas en la literatura científica. Las recomendaciones se centraron en los aspectos farmacoterapéuticos relacionado con las estrategias preventivas y, de forma adicional, se incluyó en el documento información sobre programas ministeriales y planes de inmunización, en los casos correspondientes.

El escrito terminado fue presentado a un grupo de revisores compuesto por el profesor patrocinante y médicos del servicio de infectología del HCUCH; quienes pudieron realizar observaciones y sugerencias. La versión final del documento fue revisada y aprobada por una experta del área de infectología.

Promoción e implementación del escrito

El escrito aprobado fue puesto a disposición de los equipos clínicos del Servicio de Medicina Interna en formato virtual y físico. La promoción de la guía de recomendaciones se realizó por medio de reuniones personalizadas presenciales con los distintos participantes de los equipos clínicos (médicos *staff*, becados e internos de medicina) con el propósito de exponer el contenido de la guía e instruir sobre la utilidad y aplicabilidad de esta.

Las reuniones consistían en instancias acotadas de tiempo en las que se presentaban el propósito de la guía y sus partes, se educaba sobre la aplicación y seguridad de las medidas profilácticas en base a las recomendaciones y se resolvían dudas sobre el contenido. El número de reuniones por participante no estaba estandarizado, pudiendo este variar en función del interés del espectador.

Adicionalmente, con el propósito de mantener el empleo a largo plazo de la guía de recomendaciones en el servicio de medicina interna, se realizaron reuniones complementarias con los médicos *staff* y se educó a los internos de química y farmacia para conservar la actividad de promoción de la guía clínica desarrollada en el servicio.

Estimación del efecto de la guía

La estimación del efecto de la intervención en los conocimientos de las medidas profilácticas de infecciones se realizó mediante una comparación antes y después de la promoción de la guía. Para la evaluación se empleó una muestra por conveniencia que consideraba a los profesionales que integran los equipos clínicos del servicio de medicina interna (médicos *staff*, becados e internos de medicina) durante los meses de septiembre y octubre del año 2022.

La valoración del efecto de la guía se realizó empleando como herramienta un cuestionario desarrollado en la plataforma *Google forms*. El formulario se dividió en secciones, las que consideraban las infecciones oportunistas abordadas. Cada sección contaba con preguntas de selección múltiple con al menos una respuesta correcta y con un sistema de selección que permitía marcar más de una alternativa a la vez. Las preguntas fueron diseñadas considerando uno de los objetivos específicos planteados anteriormente para la guía de recomendaciones.

Para la estimación del efecto se realizó la encuesta a los distintos integrantes de los equipos clínicos del servicio en 2 instancias, previo a la realización de las intervenciones promocionales de la guía y posterior a estas. Los grupos encuestados estuvieron compuestos por participantes distintos, con la excepción de los médicos *staff* quienes participaron indistintamente de ambas encuestas.

Los cuestionarios fueron contestados de manera voluntaria y anónima en un periodo válido de 7 días. Las respuestas obtenidas fueron registradas en un documento de Microsoft Excel® para su posterior análisis.

Para la valoración del efecto de la guía sobre el conocimiento de las medidas profilácticas se empleó como resultado principal los puntajes obtenidos en la encuesta por cada participante. La puntuación se determinó mediante comparación de las respuestas obtenidas con un patrón correcto. Se otorgó un punto por cada alternativa marcada en concordancia con el patrón. Cuando se marcó una alternativa de forma incorrecta o cuando se omitió una alternativa correcta se asignó un puntaje de cero. El puntaje máximo de la prueba correspondía a un total de 52 puntos.

Los resultados fueron calculados para el grupo en dos momentos, antes y después de la intervención. La valoración del efecto de la guía clínica se realizó mediante comparación de los indicadores obtenidos para cada grupo.

Análisis estadístico

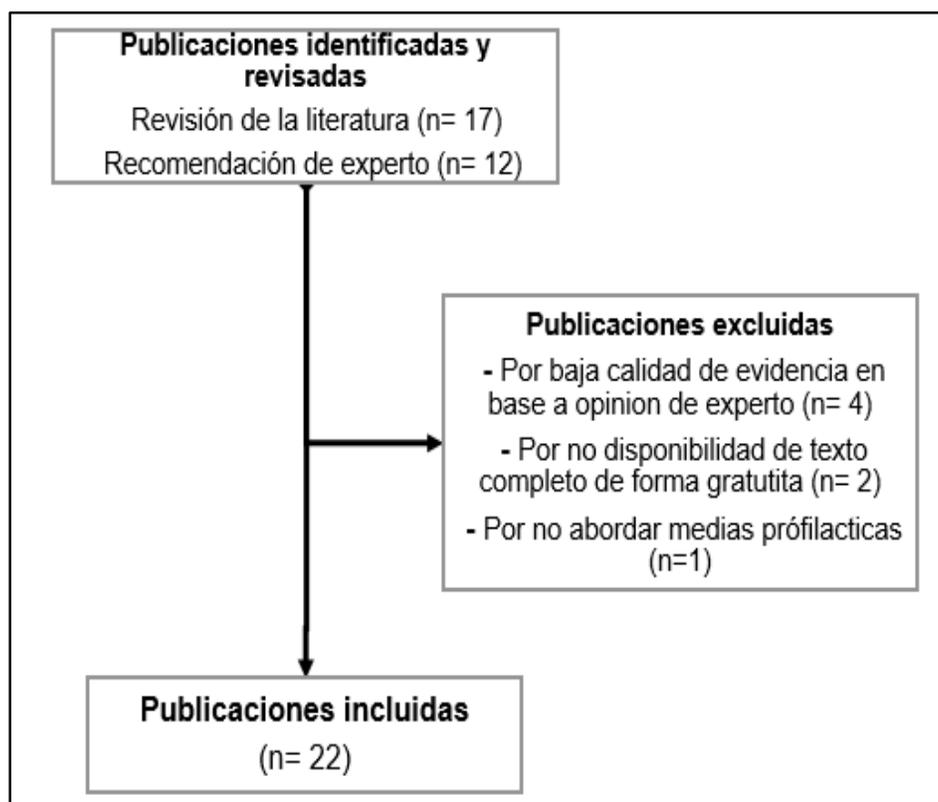
El análisis estadístico se realizó en el programa RStudio®. La caracterización de los datos se hizo mediante estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión. Se determinó la normalidad e igualdad de varianzas de la muestra por medio de la prueba estadística de Shapiro-Wilks y F de Fisher, respectivamente. Para la comparación de las variables se emplearon los test T-student y Mann Whitney, según correspondiera. Se consideró como nivel de significancia estadística $p < 0,05$. Finalmente, La variación de los puntajes se obtuvo mediante sustracción de las medianas obtenidas por cada grupo.

RESULTADOS

Revisión de la literatura

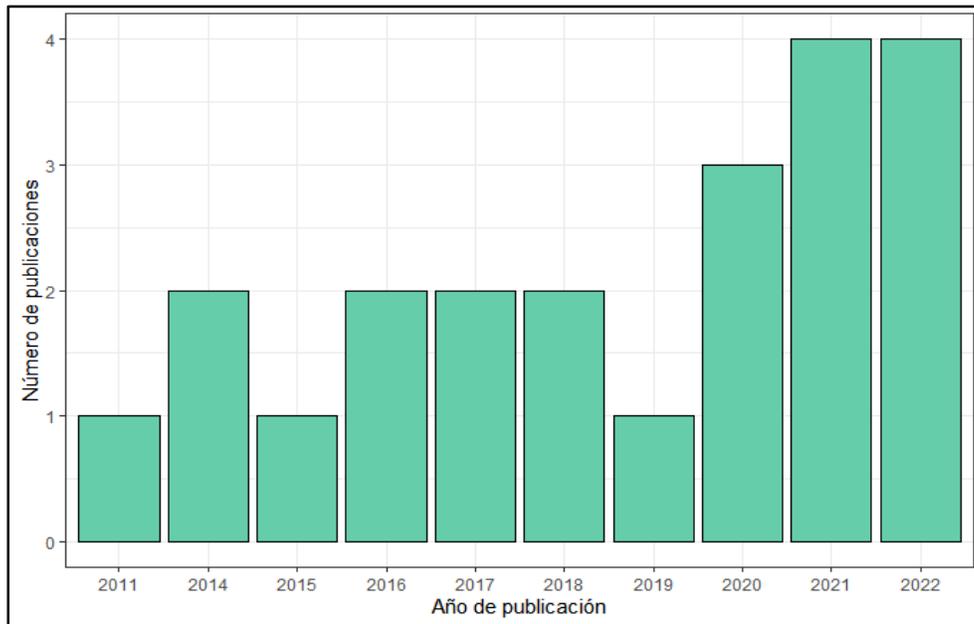
A partir de la búsqueda inicial de la literatura se identificó un total de 29 artículos. Las publicaciones encontradas fueron evaluadas por la experta del área de infectología; y tras el proceso de revisión se seleccionaron finalmente un total de 22 artículos. (Figura 1)

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de literatura científica



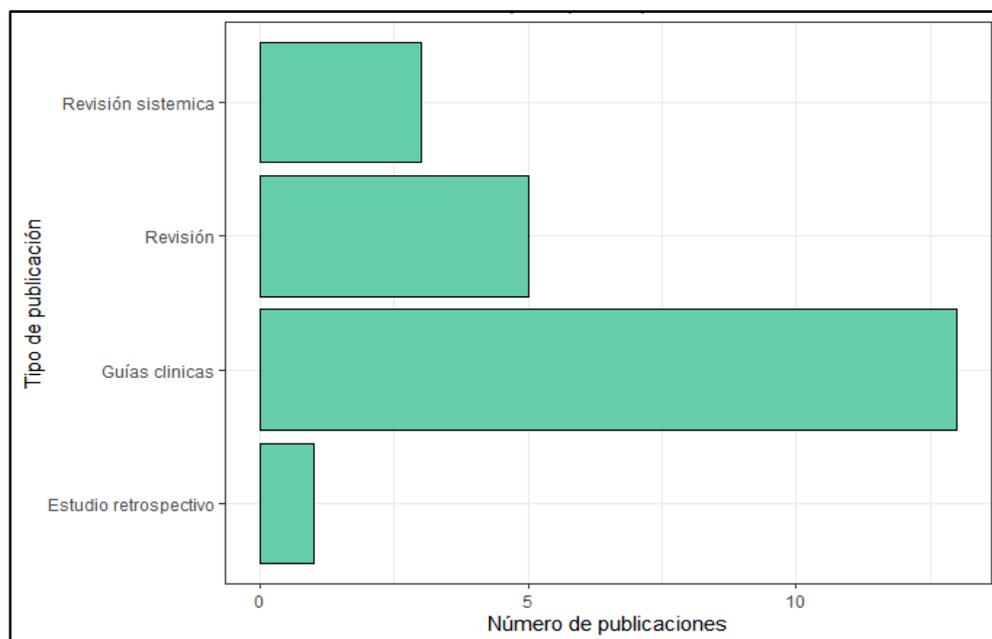
Los artículos extraídos de la literatura fueron publicados entre los años 2011 y 2022, en la figura 2 se observa la distribución de los artículos científicos incluidos según su año de publicación.

Figura 2: Distribución de artículos científicos por año de publicación



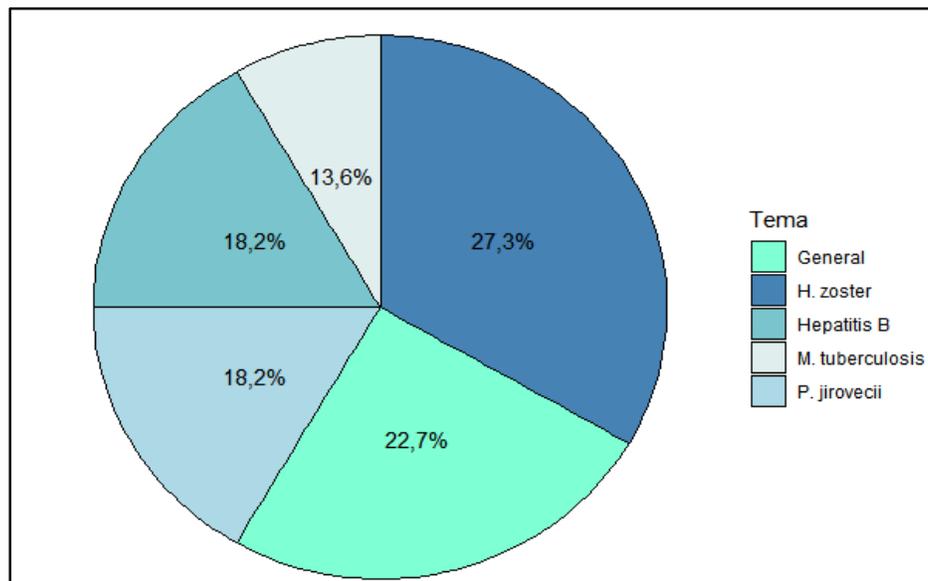
En cuanto al diseño de las publicaciones la mayoría de los artículos correspondían a guías clínicas y revisiones de la literatura. En la figura 3 encontramos la distribución de artículos científicos por el tipo de publicación.

Figura 3: Distribución de artículos científicos por tipo de publicación



En relación a las medidas profilácticas la mitad de los artículos encontrados abordaron medidas profilácticas de más de un tipo de infección (22,7%) o relacionadas con el virus de herpes zoster (27,3%). La distribución de los artículos por infección a tratar se encuentra disponible en la figura 4. El resumen de los artículos incluidos se encuentra disponible en el anexo 2.

Figura 4: Distribución de artículos científicos por infección a tratar



Elaboración de la guía y recomendaciones abordadas

Se desarrolló una guía de recomendaciones para la profilaxis de infecciones en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos en base a la evidencia encontrada. El objetivo del documento fue sistematizar y optimizar el empleo de medidas profilácticas farmacoterapéuticas en la prevención de infecciones en pacientes que se encuentran en tratamiento con corticoides sistémicos.

La guía clínica abordó sugerencias para la prevención de las infecciones oportunistas más relevantes en pacientes que se someterán a terapia corticoidal sistémica. La búsqueda bibliográfica mostró que los patógenos asociados a cuadros relevantes en este grupo de pacientes son *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides stercoralis*, *Hepatitis B* y *Herpes zoster*. Sin embargo, considerando que *Strongyloides stercoralis* (SS) es un microorganismo oportunista endémico de ciertas zonas demográficas (climas tropicales o subtropicales), no fue incluido dentro de esta guía de recomendaciones.

El contenido de la guía se centró en aspectos farmacoterapéuticos asociados con las medidas preventivas encontradas en la literatura. El escrito se dividió en secciones específicas para cada microorganismo oportunista. Cada sección presenta recomendaciones como: cuáles son las medidas preventivas, cuando deben indicarse las medidas, cuáles son las terapias alternativas, cuándo se deben considerar y cuáles son las consideraciones de seguridad de los tratamientos profilácticos.

A continuación, se presenta las principales recomendaciones abordadas en la guía para cada infección oportunista. En el anexo 3 se encuentra disponible guía de forma completa.

Pneumocystis jirovecii:

P. jirovecii (PJ) es un hongo patógeno, oportunista y extracelular. La exposición a este patógeno es común en humanos, y se cree que la transmisión entre personas ocurre a través de la inhalación de partículas en el aire.¹⁹ Las infecciones por PJ se manifiestan principalmente como cuadros de neumonía (NPJ), siendo el grupo de mayor riesgo los pacientes inmunosuprimidos.¹⁹ La mortalidad de la NPJ es cercana al 100% en ausencia de tratamiento y oscila entre 5 y 40% en pacientes tratados.¹⁹

La “*American Thoracic Society*” (ATS) establece que la terapia crónica con corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de cuadros de NPJ.²⁰ La ATS recomienda iniciar la profilaxis en pacientes en terapia con dosis equivalentes de prednisona (DEP) ≥ 20 mg/día por un periodo ≥ 4 semanas especialmente si el paciente tiene defectos de las células T, recibe concomitantemente agentes inmunosupresores o presenta factores de riesgo.^{20, 21}

Según lo establecido por la ATS la terapia estándar en la prevención de infecciones por PJ es el uso de cotrimoxazol.²⁰ La indicación de profilaxis puede realizarse en dos regímenes; la administración trisemanal de comprimidos de potencia doble (800/160) o la administración diaria de comprimidos de potencia única (400/80), mostrando ambos una eficacia clínica comparable en la prevención de cuadros de NPJ.²⁰

Los regímenes alternativos de profilaxis incluyen dapsona 100 mg/día, atovacuona 750 mg/ cada 12 horas y pentamidina aerosol 300 mg una vez al mes. La indicación de estos regímenes se debe considerar cuando exista alguna contraindicación para el uso de cotrimoxazol.²⁰

La duración de la profilaxis no está bien establecida, sin embargo, en concordancia con lo declarado en la ATS, se recomienda que las medidas preventivas se mantengan hasta que el estado de inmunosupresión del paciente se haya resuelto.^{20,21}

El empleo de las medidas preventivas no se encuentra exento de problemas de seguridad, por lo que, al utilizarse se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de efectos adversos e interacciones farmacológicas. Por ejemplo, el cotrimoxazol se asocia con eventos adversos como náuseas, urticaria, hiperkalemia, hiponatremia e hipoglucemia, además, este puede interactuar con fármacos antimetabolitos aumentando el riesgo de mielosupresión.² Por otro lado, la dapsona se ha relacionado con discrasias sanguíneas como metahemoglobinemia y hemólisis.

Mycobacterium tuberculosis:

M. tuberculosis (MT) es un bacilo gram positivo aerobio y patógeno intracelular estricto. Se estima que un cuarto de la población mundial está infectada por el bacilo, pero estos no han desarrollado la enfermedad ni pueden transmitirla.²² El 5-10% de las personas infectadas desarrollarán una enfermedad activa de tuberculosis (TB), siendo los pacientes con algún grado de inmunosupresores grupos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.²² En año 2020 el tasa de incidencia de tuberculosis fue de 12,4 casos por cada 100.000 habitantes a nivel nacional.²³

En Chile actualmente se encuentra vigente el Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET).²⁴ Este es un programa de salud público, que tiene como objetivo reducir el riesgo de infecciones, morbilidad y mortalidad por tuberculosis en Chile.²⁴ El programa posee un alcance nacional, por lo que sus normas y operaciones técnicas deben ser cumplidas en todos los niveles del sistema nacional de servicios de salud.²⁴

El PROCET establece que “las personas que presente condiciones de salud que impliquen una inmunosupresión del componente celular, ya sea por enfermedad o por el tratamiento de esta, con evidencia de infección tuberculosa latente posterior al descarte de una TB activa” son candidatos a iniciar tratamiento de infecciones por tuberculosis latente (ITL).²⁴

El “*Center for Disease Control and Prevention*” (CDC) plantea que las personas que se encuentran en tratamientos crónicos con corticoides tienen un mayor riesgo de padecer TB.²⁵ El CDC recomienda realizar pruebas preventivas para el descarte de infecciones por MT a todos los pacientes que inicien terapias corticoidales con DEP \geq 15 mg/día por un periodo \geq 4 semanas.²⁵

El PROCET establece que para el descarte de ITL se puede realizar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), y que ambas serán consideradas como equivalentes para el diagnóstico de ITL.²⁴ Las personas con un resultado positivo serán candidatas para el inicio de la terapia profiláctica, una vez descartada la infección activa por tuberculosis.²⁴

Los esquemas de tratamiento para infección de tuberculosis latente, se encuentran normados por el PROCET.²⁴ El esquema primario de tratamiento es rifapentina / isoniacida una vez a la semana, por un periodo de 12 semanas (RpH). Las dosis de los fármacos se deben ajustar por peso y edad, siendo la dosis máxima semanal de 900 mg / 900 mg respectivamente.²⁴ Existen además, esquemas alternativos que se pueden emplear en caso de contraindicación del esquema primario los que consideran isoniacida 5 mg/kg/día por un periodo de 6 meses (H), con una dosis máxima de 300 mg/día, y rifampicina 10/mg/kg/día por un periodo de 4 meses (R), con una dosis máxima de 600 mg/día. ²⁴

Los fármacos empleados en los distintos regímenes de tratamiento de ITL se han asociado con varios problemas de seguridad. Por ejemplo, la rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 e inhibidor de la glicoproteína-P, por lo que el riesgo de interacciones farmacológicas es elevado. La isoniacida es un fármaco asociado a reacciones adversas serias como neuropatía periférica y hepatotoxicidad. La neuropatía inducida por isoniacida se puede prevenir con la administración de piridoxina (vitamina B6). ²⁴

Virus de hepatitis B:

El virus de hepatitis B (VHB) es un virus de ADN, hepatotrópico exclusivo y no citotóxico directo.²⁶ La infección por VHB, es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo, se estima que 2 mil millones de personas, se han infectado en algún momento de su vida por VHB, de las cuales 3,5% de estas persiste como infección crónica.²⁶ La prevalencia de la enfermedad crónica varía demográficamente, siendo Chile un país de baja endemia con menos del 0,5% de la población como portadores crónicos.²⁶

El Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) elaboró orientaciones técnicas (OT) para el manejo y tratamiento de las infecciones por VHB.²⁶ Las OT establece que en aquellos pacientes con hepatitis B inactiva que son sometidos a terapias inmunosupresoras tienen riesgo de reactivación, lo que puede llevar en algunos casos a hepatitis fulminante o muerte.²⁶ Las OT además, declaran que el riesgo de reactivación dependerá de los fármacos empleados y del estado serológico del paciente, por lo que recomiendan que cualquier paciente que vaya a ser sometido a una terapia inmunosupresora sea evaluado para la presencia de infecciones por VHB con determinación de HBsAg y Anti-HBc total.²⁶

La “*American Gastroenterological Association*” (AGA) reconoce a los corticoides como los fármacos inmunosupresores tradicionales, más frecuentemente asociados a episodios de reactivación de VHB (VHBr).²⁷ La AGA recomienda iniciar medidas profilácticas en aquellos pacientes cuando el riesgo de VHBr sea alto (> 10%).²⁸ En caso de riesgo moderado (1%-10%) se recomienda realizar una monitorización seriada de los pacientes con DNA viral.²⁸

La AGA establece que se deben considerar como alto riesgo de reactivación a todos los pacientes con HBsAg (+) y anti-HBc(+), que se encuentren en tratamiento con corticoides a DEP \geq 10 mg/día por un periodo \geq 4 semanas.²⁷ Mientras que el riesgo moderado de reactivación considerara a los pacientes con HBsAg (+) y anti-HBc (+) con DEP < 10 mg/día

por un periodo ≥ 4 semanas, además de pacientes con HBsAg (-) y anti-HBc (+) con DEP ≥ 10 mg/día por un periodo ≥ 4 semanas.²⁷

Se recomienda para la prevención de VHBr el uso de agentes antivirales de alta barrera genética como entecavir o tenofovir previo al inicio de la terapia inmunosupresora, dado su mayor eficacia clínica y menor tasa de desarrollo de resistencia, en comparación con antivirales de baja barrera genética como lamivudina.^{26, 28} Los regímenes profilácticos de estos fármacos son entecavir 0,5 mg/día, tenofovir alafenamida (TAF) 25 mg/día y tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg/día.^{27,28}

La duración de la terapia profiláctica no se ha estudiado sistemáticamente, sin embargo, la evidencia actual sugiere que el tratamiento preventivo se mantenga hasta 6 meses después de la última dosis de fármacos inmunosupresores.^{26, 28}

Los eventos adversos de los fármacos empleados en la profilaxis de VHBr suelen ser infrecuentes.²⁶ Sin embargo, se han asociado a reacciones adversas serias, por ejemplo, entecavir se ha relacionado con cuadros de acidosis láctica, el uso crónico TDF se ha asociado con deterioro de la función renal y pérdida de la densidad ósea, por último, el TAF se ha relacionado con cuadros de acidosis láctica y aumento del riesgo cardiovascular.²⁶

La vacuna del VHB es parte del programa nacional de inmunizaciones (PNI) desde el año 2019. La vacunación contra VHB está indicada en adultos sin evidencia de infección pasada que tengan un alto riesgo de infección por VHB.²⁶ Se recomienda que en los pacientes que se encuentren en tratamiento activo con corticoides se posponga la inmunización hasta 1 mes post-término de la terapia inmunosupresora. De no ser posible la suspensión, la vacunación debe realizarse cuando la dosis corticoidal sea lo más baja posible.²⁹

Virus del Herpes Zoster:

El herpes zoster (HZ) es una enfermedad vírica causada por la reactivación del virus de varicela-zoster latente en los ganglios de la raíz dorsal o el nervio craneal.¹¹ La incidencia de la reactivación del virus aumenta con la edad, siendo los pacientes > 60 años un población de riesgo.¹⁰ La presencia de enfermedades autoinmunes (EAI) y el uso de corticoides son factores de riesgos para el desarrollo de cuadros de HZ., estimándose un aumento del riesgo de 1,5 a 2 veces y 2,37 veces respectivamente.¹⁰

La CDC recomienda de forma general la inmunización contra HZ en los adultos inmunocompetentes > 50 años con la vacuna recombinante (VR) “*Shingrix*”, en 2 dosis separadas entre 2 a 6 meses.³⁰ En caso de no disponibilidad, existe la vacuna viva-atenuada (VV) “*Zostavax*” que se encuentra indicada en pacientes > 60 años en una dosis única, sin embargo, esta última ya no es recomendada por mostrar menores beneficios clínicos en comparación con la vacuna recombinante.³¹

La CDC recomienda en pacientes inmunocomprometidos > 19 años la vacunación contra el HZ con la VR, siguiendo el mismo esquema de inmunización que en pacientes inmunocompetentes.³² Actualmente en Chile no se encuentra disponible la VR, por lo que se debe considerar el uso de la VV.

El MINSAL establece que los pacientes que se encuentran en tratamiento con corticoides con DEP \geq 20 mg/día por un periodo \geq 7 días tienen contraindicada la vacunación con VV; y el proceso de inmunización deberá postergarse de 1 a 3 meses post-término de la terapia inmunosupresora.²⁹ La “*UK Health Security Agency*” (HSA) recomienda que la vacunación con la VV se realiza mínimo 14 días previo al inicio de la terapia inmunosupresora, aunque sería preferible realizarlo 1 mes antes.³³

La profilaxis con agentes antivirales como aciclovir para la prevención de HZ es otra estrategia empleada.¹⁰ En base a la evidencia actual, se sugiere considerar el inicio de profilaxis con aciclovir en aquellos pacientes que se encuentren en terapia corticoidal con DEP \geq 10 mg/día y que presenten factores de riesgo: edad > 60 años, ausencia de inmunización contra HZ y uso concomitante de otros agentes inmunosupresores.¹⁰ La terapia profiláctica con agentes antivirales considera el uso de aciclovir a dosis de 800 a 400 mg cada 12 horas.^{10,34}

Al momento de iniciar las medidas preventivas se debe considerar las siguientes situaciones de seguridad. El empleo de VV se puede asociar con desarrollo de cuadros de HZ en pacientes con alteraciones del sistema inmunitario.³³ No se recomienda administrar la VV contra HZ en pacientes en tratamiento con agentes antivirales.³⁴ El uso de aciclovir puede asociarse infrecuentemente con eventos adversos como púrpura trombótico trombocitopénico y neurotoxicidad.²

Estimación del efecto de la guía

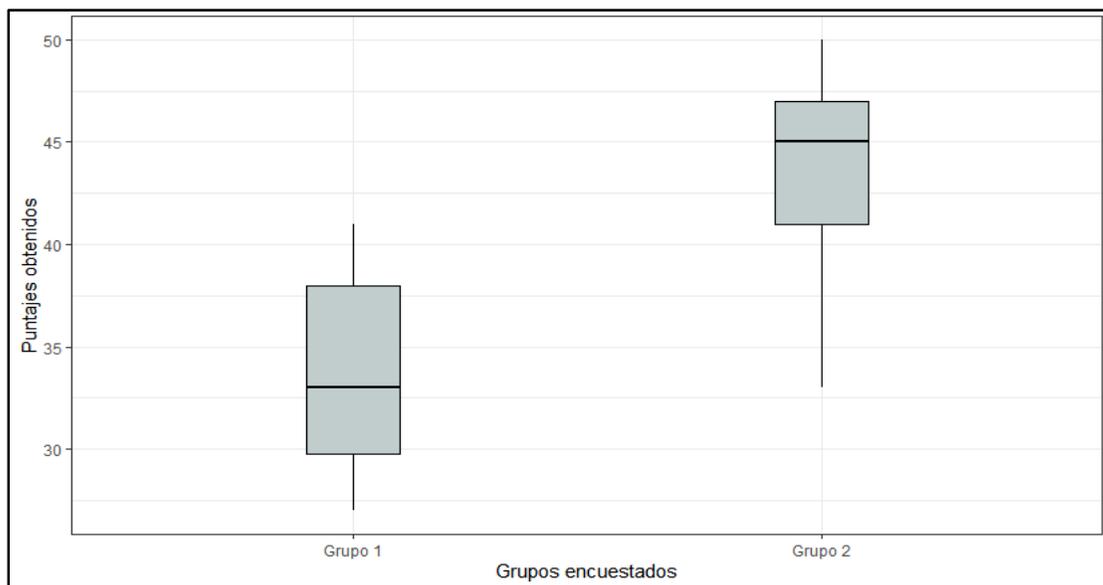
Para la estimación del efecto se encuestó un total de 29 participantes, de ellos 16 fueron entrevistados antes de la promoción de la guía en el servicio y al resto se le hizo una vez realizadas las actividades promoción.

El primer grupo encuestado estaba compuesto por 4 médicos *staff* del servicio de medicina interna, 5 becados de medicina de distintas especialidades y 7 internos de medicina. Mientras que el segundo grupo estaba compuesto por 4 médicos *staff*, 4 becados de medicina de distintas especialidades y 5 internos de medicina.

Resultados de la encuesta:

Los puntajes obtenidos por el primer grupo (Grupo 1) estuvieron dentro del rango [27; 41], con un promedio de $33,3 \pm 4,5$ puntos, una mediana de 33 puntos (rango intercuartil: 29 – 38). De igual manera, el segundo grupo (Grupo 2) alcanzó puntajes dentro del rango [33; 50], con un promedio $43,8 \pm 4,9$ puntos, una mediana de 45 puntos (rango intercuartil: 41- 47). Ninguno de los grupos logró alcanzar el puntaje máximo de la encuesta (52 puntos).

Figura 5: Distribución de puntajes por grupo encuestado

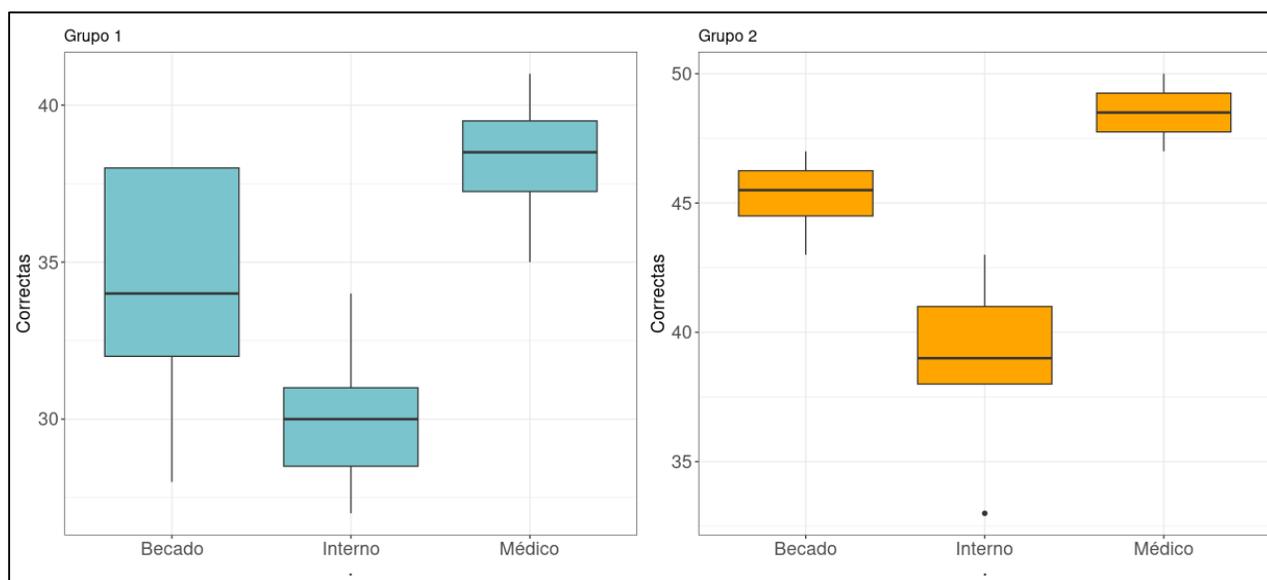


Tras la intervención promocional se logró obtener una diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes obtenidos por cada grupo con un valor-p <0,0001. (Figura 5)

Resultados por subgrupos:

En el análisis de los resultados según el tipo de participante encuestado, se observó que todos los grupos de participantes (médicos *staff*, becados e internos) mostraron cambios estadísticamente significativa en los puntajes obtenidos antes y después de la promoción de la guía de recomendaciones. (Figura 6) Los valores-p obtenidos para los distintos tipos de participantes fueron < 0,001 para médicos *staff* y becados de medicina y < 0,01 para internos de medicina.

Figura 6: Distribución de puntajes por tipo de encuestado



El análisis de los resultados por pregunta de la encuesta mostró que en la mayoría de las preguntas se obtuvo cambios estadísticamente significativos para los puntajes alcanzados. No obstante, dos preguntas no alcanzaron la significancia estadística en los puntajes; ambas pertenecían a la sección del cuestionario relacionada con la hepatitis B y abordaban temas asociados a los fármacos empleados en la profilaxis y las consideraciones de seguridad de las estrategias preventivas, respectivamente. (Tabla 1)

Tabla 1: Puntajes promedios obtenidos por pregunta

Pregunta	Puntaje máximo	Mediana primer grupo	Mediana segundo grupo	Variación	Valor-p
Pregunta 1	4	3,5 [3 – 4]	4 [4 – 4]	0,5	<0,05
Pregunta 2	4	2 [2 – 2,25]	3 [3 – 4]	1	<0,001
Pregunta 3	4	3 [2 – 4]	4 [4 – 4]	1	<0,01
Pregunta 4	5	2,5 [2 – 3]	3 [3 – 4]	0,5	<0,05
Pregunta 5	4	3 [3 – 4]	4 [4 – 4]	1	<0,05
Pregunta 6	4	2 [2 – 2]	4 [4 – 4]	2	<0,0001
Pregunta 7	4	2,5 [2 - 4]	3 [3 – 4]	0,5	<0,05
Pregunta 8	4	3 [2 – 4]	4 [4 – 4]	1	<0,05
Pregunta 9	4	3 [2,75 – 4]	4 [3 – 4]	1	>0,05 *
Pregunta 10	4	3 [2 – 3]	2 [2 -3]	-1	>0,05 *
Pregunta 11	3	1 [0,75 - 2]	3 [3 –3]	2	<0,001
Pregunta 12	4	3 [2 – 3]	4 [4 – 4]	1	<0,001
Pregunta 13	4	2,5 [1,75 – 3]	3 [2 -3]	0,5	<0,05

* Preguntas que no alcanzaron la significancia estadística.

**Las preguntas del cuestionario se encuentran disponible en el anexo 4.

El análisis de los resultados por objetivo específico, mostro que la guía de recomendaciones produjo cambios estadísticamente significativos en las preguntas asociadas a los objetivos número 1 y 2, sin embargo, no se lograr alcanzar la significancia estadista en aquellas preguntas relacionadas con el objetivo número 3. (Tabla 2)

Tabla 2: Puntajes promedios obtenidos por objetivo específico

Objetivos específicos	Puntaje máximo	Mediana primer grupo	Mediana segundo grupo	Variación	Valor-p
OE 1	19	13 [11 - 14,25]	17 [17 - 19]	4	< 0,0001
OE 2	16	10,5 [9 - 13]	15 [15 - 16]	4,5	<0,0001
OE 3	17	10 [8 - 11,5]	12 [11 - 14]	2	> 0,05*

* Preguntas que no alcanzaron la significancia estadística.

**Los objetivos específicos de la guía de recomendaciones están disponibles en metodología, sección elaboración de la guía de recomendaciones.

El cuestionario realizado y la distribución de las respuestas a las preguntas según grupo encuestado se encuentran disponibles en los anexos 4 y 5, respectivamente.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio del que se tiene conocimiento que diseña y evalúa el efecto de una guía de recomendaciones para la profilaxis de infecciones en pacientes con tratamiento corticosteroidal sistémicos en el HCUCH.

El presente trabajo compila información actualizada de las estrategias empleadas en la prevención de infecciones en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos en una guía clínica. Además, valora el efecto de esta sobre el conocimiento de las medidas profilácticas por los distintos integrantes de los equipos clínicos del servicio de medicina interna del HCUCH.

La revisión de la literatura mostró que el uso de corticoides sistémicos se asocia con un aumento del riesgo de infecciones oportunistas, entre las que resaltan PJ, MT, SS, VHB Y HZ. Sin embargo, es relevante destacar que la evidencia que respalda estas asociaciones proviene principalmente de estudios observacionales (EO).

Una revisión sistémica de la literatura y metaanálisis (Dixon, 2011) que estudió la asociación entre el tratamiento sistémico con glucocorticoides y el riesgo de infección en pacientes con artritis reumatoide, mostró que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y los EO generaron diferentes estimaciones del riesgo de infecciones asociado a tratamiento con corticoides.³⁵ Mientras que los ECA mostraron una asociación nula de riesgo, los EO exhibieron un aumento del riesgo significativo y clínicamente relevante.³⁵

La diferencia en la asociación de riesgo entre los distintos tipos de estudios se ha intentado explicar a través de diversas hipótesis; una de ellas plantea que los participantes de los EO presentan una exposición acumulativa a corticoides más larga que los participantes de los ECA, mientras que otras plantean que los diseños metodológicos de los ECA (bajo número

de participantes, falta de estandarización de la información de RAM's, etc.) sesgan y dificultan la interpretación de los resultados.^{8,35}

Adicionalmente, la revisión de la literatura entregó una serie de recomendaciones para la prevención de las infecciones más relevantes en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos, las cuales fueron extraídas principalmente de guías clínicas.^{20, 21, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32.}

La calidad de la evidencia que sustenta los umbrales establecidos para la aplicación de las medidas profilácticas en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos es en general baja a muy baja. Esto se debe a que los estudios que abordan estas interrogantes clínicas son nulos o escasos y generalmente presentan un diseño observacional, por lo que suelen contener limitaciones a nivel de diseño o ejecución que sesgan los resultados obtenidos.

Por otro lado, la fuerza de las recomendaciones relacionadas con el inicio de las medias profilácticas en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos es difícil de estimar. El bajo nivel de evidencia asociado a estas interrogantes clínicas debilita la fuerza de las recomendaciones, pero el balance riesgo-beneficio asociado a la implementación de las estrategias profilácticas las aumenta. Por lo que, se podría establecer de forma general que las recomendaciones abordadas tienen a lo menos una fuerza moderada.

Respecto a la aplicabilidad de las medias profilácticas encontradas en la literatura se puede decir que, en la práctica clínica nacional generalmente existe un acceso adecuado a estos medicamentos, por lo que actualmente su uso es viable. Sin embargo, existen algunos casos en que el acceso a las estrategias farmacoterapéuticas recomendadas es poco factible, lo que se debe principalmente a ausencia del fármaco a nivel ambulatorio, altos costos asociados a terapia o no disponibilidad de este a nivel nacional.

En relación con la estimación del efecto, en la literatura no se encontró ningún trabajo que estimase el efecto de una guía clínica de recomendación en la prevención de infecciones en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos. Por lo que este podría ser el primer trabajo de ese tipo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron que la guía clínica de recomendaciones produjo cambios estadísticamente significativos en la valoración de los conocimientos de las medidas profilácticas de infecciones ($p < 0,0001$). Esto muestra que la guía tiene potenciales efectos positivos en los integrantes de los equipos clínicos sobre el conocimiento y aplicación teórica de las estrategias preventivas, lo que se podría asociar con una mejora en la aplicación clínica de las medidas profilácticas.

Pese a lo anterior, los resultados se deben interpretar con precaución, dado que el método de evaluación empleado no permite respaldar que exista una asociación entre los resultados estadísticamente significativos obtenidos con cambios que sean relevantes a nivel clínico.

El análisis de los resultados por subgrupo mostró cambios estadísticos significativos para todos los tipos de participantes (médicos *staff*, becados e internos de medicina). Esto revela que los efectos positivos de la guía benefician a todos los participantes, independientemente de su nivel de especialización. No obstante, es relevante destacar que los puntajes promedios obtenidos por tipo de participante presentaban una asociación con el nivel de especialización, siendo los puntajes promedios más altos los médicos *staff* y los más bajos los internos de medicina, lo que pudiese estar en concordancia con la experiencia clínica y nivel de conocimientos de cada tipo de participante.

Adicionalmente, el análisis por subgrupos expuso cambios estadísticamente significativos para la mayoría de las preguntas de la encuesta. Por lo que se podría plantear inicialmente

que la intervención fue exitosa desde una perspectiva global. Sin embargo, al agrupar las preguntas en función de los objetivos específicos se pudo observar que la intervención tuvo éxito en establecer criterios clínicos para el inicio de las estrategias profilácticas y dar a conocer las medidas recomendadas en la prevención de infecciones, pero no logra generar cambios significativos en el conocimiento de los potenciales problemas de seguridad asociado al uso de estas medidas preventivas, lo que pudo estar en relación con falencias al momento de realizar las intervenciones promocionales.

Entre las limitaciones del estudio encontramos en primer lugar que durante la búsqueda bibliográfica no se emplearon los términos *MeSH (Medical Subject Headings)* como medida de estandarización, lo que pudo sesgar los resultados obtenidos. Además, el proceso de búsqueda no consideró la inclusión de artículos como la literatura gris, lo que pudo afectar los resultados obtenidos. Por último, los artículos relacionados con el inicio de medidas preventivas eran escasos y presentaba una calidad de evidencia baja, sin embargo, se debe destacar que las recomendaciones entregadas están en concordancia con lo declarado por sociedades internacionales expertas en el tema.

En relación a las intervenciones promocionales la falta de instancias grupales que consideran a todo el servicio para la promoción de la guía pudo limitar el alcance esta, por lo que la necesidad de una mayor divulgación del escrito sería necesaria para la correcta implementación. De forma adicional la falta de estandarización respecto a las intervenciones de promoción en combinación con el sistema anónimo y voluntario empleado en la valoración del efecto pudo afectar los resultados, sobrevalorando los efectos positivos de la guía de recomendaciones.

Por otro lado, en la estimación del efecto de la guía existe una limitación debido al tamaño muestral, la que dificulta obtener una estimación confiable de los parámetros evaluados. Además, los médicos staff del servicio pudieron participar indistintamente de ambas

encuestas, lo que pudo sobreestimar el efecto de la guía de recomendaciones. Por último, el método empleado en la estimación del efecto no permitió valorar el efecto clínico directo de la intervención, lo que impide relacionar los resultados obtenidos con cambios clínicamente relevantes.

Este estudio mostró que la implementación de guías clínicas para la prevención de infecciones en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede mejorar la aplicación clínica de las medidas profilácticas asociadas. Además, el trabajo abordó una temática ambigua dentro de la práctica clínica, entregando herramientas que permiten sistematizar la aplicación de estas estrategias preventivas.

El presente estudio será un pilar para la mejora en la aplicación de estrategias preventivas de infecciones en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos. En este contexto, sería interesante afianzar los efectos mostrados por la guía de recomendaciones, ya sea empleando en la valoración un tamaño muestral mayor y/o considerando la inclusión de otros servicios en el estudio. Por otra parte, sería interesante estudiar el impacto clínico de la guía en el servicio de medicina interna, mediante una evaluación de la aplicación en la práctica clínica.

Finalmente, se debe destacar que el presente trabajo vislumbra la brecha de información que existe en cuanto a la dosis y duración del tratamiento corticosteroidal que podría aumentar significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades oportunistas. Lo que refleja la necesidad de un mayor número de estudios que aborden esta interrogante, abriendo una puerta para futuras investigaciones en el área.

CONCLUSIÓN

Se elaboró una guía clínica de recomendación para la profilaxis de infecciones en pacientes que inicien tratamiento con glucocorticoides sistémicos en base a evidencia científica actualizada. No obstante, la disponibilidad de literatura científica que aborde la aplicación de las estrategias preventivas es limitada actualmente, por lo que se consideró adecuado guiar la profilaxis según lo declarado por sociedades internacionales expertas en el área.

Por otro lado, tras las intervenciones asociadas a la guía clínica de recomendaciones se obtuvieron cambios positivos en la valoración de los conocimientos de las medidas profilácticas entre ambos grupos, lo que potencialmente podría relacionarse con mejoras en la aplicación clínica de las estrategias preventivas de infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flores J. Hormonas, metabolismo, vitaminas. Farmacología Humana. 6a edición. Elsevier Health Sciences; 2013. p. 824 - 829
2. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale. Hipofisis y corteza suprarrenal. Farmacología + Studentconsult. 8a ed. Elsevier; 2016. p. 408 - 414
3. Brunton L, Knollmann B, Hilal-dandan R. Hormona corticotropina, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. Gilman & Goodman: Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica. 13 a edición, McGraw-Hill Interamericana; 2019. p. 849 - 858
4. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. Clin Ther [Internet]. 2011; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.009>
5. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure: A systematic literature review. Clin Ther [Internet]. 2017; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
6. Weiss AJ, Elixhauser A, Bae J, Encinosa W. Origin of adverse drug events in U.S. hospitals, 2011. En: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
7. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2013; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
8. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2016; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.004>

9. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* [Internet]. 1989; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.6.954>
10. Malpica L, Moll S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2020000116>
11. Kumar R, Ison MG. Opportunistic infections in transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2019; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.008>
12. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Libre* [Internet]. 2014; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005590.pub3>
13. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)* [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimce.2018.04.009>
14. López-Serrano P, de la Fuente Briongos E, Alonso EC, Pérez-Calle JL, Rodríguez CF. Hepatitis B and immunosuppressive therapies for chronic inflammatory diseases: When and how to apply prophylaxis, with a special focus on corticosteroid therapy. *World J Hepatol* [Internet]. 2015; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.539>
15. Immunization basics [Internet]. Cdc.gov. 2022 [citado el 21 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm>
16. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2011; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2011.0012>

17. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2019; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.9053>
18. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. Ann Rheum Dis [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136>
19. Vela Casasempere P, Ruiz Torregrosa P, García Sevilla R. Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunocomprometidos con enfermedades reumáticas. Reumatol Clín (Engl Ed) [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.02.006>
20. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2008-740ST>
21. BC Renal Glomerulonephritis Committee. Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis Guidelines in Patients with Glomerulonephritis. 2021. [citado el 5 de noviembre de 2022].
22. *Tuberculosis*. (s/f). Who.int. [citado el 8 de noviembre de 2022], Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
23. Dra. Nadia Escobar Salinas, Natalia Ruiz Lobos, Fabiola Arias Muñoz.. Ministerio de Salud de Chile. INFORME DE SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y

OPERACIONAL DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS. 2022 [citado el 8 de noviembre de 2022]

24. Ministerio de Salud. Resolución exenta N° 20 Norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis. 2022 [citado el 08 de noviembre de 2022] Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wpcontent/uploads/2022/07/2022.06.30_NORMATECNlcA-TUBERCULOSIS-v4.pdf
25. Centers for disease control and prevention. *Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers*. 2020 [citado el 10 de noviembre de 2022]
26. Zapata, R., Mezzano, G., Soza, A., Gómez, F., Izquierdo, G., Zamora, F., Paz Muñoz, M., & Peña, A. Orientación técnica: manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) Chile, 3 Edición. 2021. Revista Gastroenterología Latinoamericana, [Internet]. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.46613/gastrolat2021002-02>
27. Perrillo, R. P., Gish, R., & Falck-Ytter, Y. T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, [Internet]. 2015 ; Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>
28. Loomba, R., & Liang, T. J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*, [Internet]. 2017 ; Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>
29. Cecilia González Caro, J. C. G., de Salud Chile, MPrograma Nacional de Inmunizaciones.Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. 2018

30. CDC. *Herpes zoster Shingrix vaccine recommendations*. [Internet]. 2022; Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>
31. CDC. *Herpes zoster Zostavax vaccine recommendations*. [Internet] 2022; Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/zostavax/recommendations.html>
32. Anderson, T. C., Masters, N. B., Guo, A., Shepersky, L., Leidner, A. J., Lee, G. M., Kotton, C. N., & Dooling, K. L. Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥ 19 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, [Internet] 2022; Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7103a2>
33. UK health security agency Vaccination against shingles Information for healthcare practitioner's version 4.0. 2022 [citado el 13 de noviembre de 2022],
34. Kawamura, K., Wada, H., Yamasaki, R., Ishihara, Y., Sakamoto, K., Ashizawa, M., Sato, M., Machishima, T., Terasako, K., Kimura, S.-I., Kikuchi, M., Nakasone, H., Yamazaki, R., Kanda, J., Kako, S., Tanihara, A., Nishida, J., & Kanda, Y. Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, [Internet]. 2014; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.020>
35. Dixon, W. G., Suissa, S., & Hudson, M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Research & Therapy*, [Internet]. 2011; Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ar3453>

ANEXOS

ANEXO 1: Principales corticoides empleados en tratamiento sistémicos. ³

Compuesto	Afinidad relativa por los receptores	Potencia relativa antiinflamatoria	Potencia relativa retención sodio	Duración de acción ^a
Hidrocortisona	1	1	1	Corta
Cortisona	Profármaco	0,8	0,8	Corta
Deflazacort	Profármaco	3	¿?	Corta
Prednisolona	2,2	4	0,8	Intermedia
Prednisona	Profármaco	4	0,8	Intermedia
Metilprednisolona	11,9	5	Mínima	Intermedia
Triamcinolona	1,9	5	Nula	Intermedia
Dexametasona	7,1	27	Mínima	Larga
Dexametasona	5,4	27	Insignificante	Larga
Fludrocortisona	3,5	15	150	Corta
Aldosterona	0,38	Nula	500	-

^a Duración de acción (semivida en horas): corta 8-12 horas; intermedia 12-36 horas; larga 36-72 horas.

^b La tabla extraída de Rang & Dale, octava edición (2016), página 409.

ANEXO 2: Resumen de artículos incluidos

Autor principal	Nombre del artículo	Año de publicación	Tipo de artículo
Rice J.B.	Long-term systemic corticosteroid exposure: A systematic literature review.	2017	Revisión sistemática
Oray M.	Long-term side effects of glucocorticoids.	2016	Revisión de la literatura
Youssef J.	Infection risk and safety of corticosteroid use.	2016	Revisión sistemática
Malpica L.	Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases.	2020	Revisión de la literatura
Stern A.	Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients.	2014	Revisión sistemática
Braga B.P.	Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases.	2019	Revisión de la literatura
BC renal	Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis Guidelines in Patients with Glomerulonephritis.	2021	Guía clínica
Limber A.H	An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients.	2011	Guía Clínica
Escobar N.	Informe de situación epidemiológica y operacional del programa nacional de tuberculosis.	2020	Guía clínica
CDC	Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers.	2020	Guía Clínica
MINSAL	Norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis.	2022	Guía clínica
Zapata R.	Orientación técnica: manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB)	2021	Guía Clínica

Tokmak S.	What is the risk of reactivation in patients with resolved and past HBV infection during immunosuppressive therapy if HBV-DNA negative before treatment?	2021	Revisión de la literatura
Perrillo R.P.	American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy.	2015	Guía clínica
Loomba R.	Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions	2017	Guía Clínica
Gonzales C.C.	Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo.	2018	Guía clínica
Caplan A.	Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations.	2017	Revisión de la literatura
CDC	Herpes zoster shingrix vaccine recommendations	2022	Guía clínica
CDC	Herpes zoster zostavax vaccine recommendations.	2022	Guía Clínica
Anderson T.C.	Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥19 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices	2022	Guía clínica
UK HSA	Vaccination against shingles Information for healthcare practitioners version 4.0.	2022	Guía Clínica
Kawamura K.	Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	2014	Estudio clínico

ANEXO 3: Guía clínica de recomendaciones

===== El escrito desarrollado se encuentra en la siguiente hoja =====

Guía de recomendaciones para la profilaxis de infecciones en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos

Elaborado por:	Revisado por:
Nombre: Matías Rojas Maulen Cargo: Interno de Química y Farmacia Unidad: Servicio medicina interna	Nombres: Dr. Matías Martínez QF. Carolina Gutiérrez Dr. Jeannette Dabanch Cargo: Profesor patrocinante Directora de Tesis Médico Staff de infectología

Firma

Introducción:

Los corticoides son un grupo terapéutico ampliamente utilizado en la práctica clínica, dado que poseen una importante actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. Lo anterior hace que estos fármacos sean la terapia de elección en el manejo de cuadros inflamatorios, autoinmunes, alergias y neoplásicos. [1] Sin embargo, el uso de estos agentes no está exento de riesgos potencialmente graves, especialmente cuando se emplean a dosis altas por periodos prolongados (20 mg /día DEP por un periodo de tiempo > 1 mes). [1]

Los eventos adversos asociados a corticoides son frecuentes y varían dependiendo de factores como la edad, las dosis, la duración del tratamiento, la vía de administración y el uso concomitante de otros fármacos. La terapia sistémica a largo plazo con corticoides se ha asociado con reacciones adversas como glaucoma, úlceras gastrointestinales, osteoporosis, cataratas, alteraciones metabólicas, endocrinas y cardiovasculares, además de un aumento del riesgo en infecciones. [1; 2]

La inmunosupresión mediada por corticoides aumenta el riesgo de desarrollo de infecciones por patógenos oportunistas. En la literatura se encuentra evidencia de que las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y *Strongyloides stercoralis* o activación de Tuberculosis latente, virus de herpes zoster y hepatitis B, son más frecuentes en pacientes en tratamiento con corticoides. [3; 4]

Las patologías infecciosas desarrolladas en pacientes inmunosuprimidos farmacológicamente pueden derivar en cuadros graves, por lo que el uso de herramientas preventivas como la educación, las inmunizaciones, profilaxis farmacológica y la detección oportuna son esenciales para minimizar los riesgos. [3; 4]

+

Las medidas profilácticas farmacológicas buscan prevenir la ocurrencia o recurrencia de cuadros infecciosos, empleando para esto terapias con medicamentos. Sin embargo, en la práctica actual, existe controversia sobre cuándo emplear las medidas profilácticas, dado que la evidencia que respalda las medidas profilácticas es escasa y de baja calidad. Es por esta razón que es necesario contar con herramientas que permitan sistematizar la indicación de medidas preventivas en pacientes que se sometan a terapia con corticoides sistémicos.

Objetivo general:

El protocolo tiene como objetivo sistematizar y optimizar el empleo de medidas profilácticas farmacoterapéuticas en la prevención de infecciones en pacientes que se encuentran en tratamiento con corticoides sistémicos.

Objetivos específicos:

- Estandarizar los criterios clínicos de inicio de medidas profilácticas de las infecciones más relevantes en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos.
- Presentar las medidas recomendadas en la prevención de las infecciones más relevantes en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos
- Exponer los potenciales eventos adversos asociados al inicio de medidas profilácticas recomendadas.

Alcance:

Este protocolo se debe aplicar a todos los pacientes candidatos a iniciar terapia inmunosupresora con corticoides que sean tratados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y su equipo de salud.

Responsables:

- **Revisión:** La revisión del documento será responsabilidad de los directores de tesis, un químico farmacéutico clínico y un médico staff del Servicio de Infectología y un médico staff del servicio de medicina interna.
- **Difusión:** La difusión del protocolo será responsabilidad de los internos de química y farmacia.
- **Aplicación:** La aplicación del documento será responsabilidad de los médicos staff del servicio de medicina interna en conjunto con sus equipos clínicos.

Abreviaturas y definiciones:

- **AUC:** Área bajo la curva
- **CYP:** Citocromo P 450
- **CDC:** Centro de control de enfermedades
- **DEP:** Dosis equivalentes de prednisona
- **IGRA:** interferón Gamma
- **P-gp:** Glicoproteína – P
- **PROCET:** programa de control y eliminación de tuberculosis
- **PPD:** Prueba cutánea de la tuberculina
- **RAM:** Reacción adversa a medicamento
- **RAM frecuente:** Todas aquellas reacciones adversas que se presentan en un porcentaje > 1 % en los pacientes que reciben tratamiento.
- **RAM serias:** Todas aquellas reacciones adversas que pongan en riesgo la vida del paciente pudiendo estas derivar en hospitalizaciones, secuelas o muerte.

Profilaxis de infecciones:

Neumonía por P. jirovecii

Pneumocystis jirovecii es un hongo ubicuo y específico de la especie. La infección por *P. jirovecii* es frecuente y ocurre en una edad temprana de la vida. La colonización por esta especie es común y se ha documentado que ocurre en más del 50% de la población adulta. La enfermedad sintomática es rara y suele ocurrir en pacientes inmunocomprometidos. [5]

La inmunosupresión por corticoides sistémicos se ha asociado con el aumento del riesgo de enfermedades sintomáticas por *Pneumocystis jirovecii*. La prevalencia de esta infección entre los usuarios de corticoides sistémicos suele ser baja, sin embargo, se ha descrito en la literatura una mortalidad asociada a los cuadros infecciosos que oscila entre el 30 - 60%. [5; 6]

a) ¿En qué casos se recomienda iniciar la profilaxis?

La indicación de la terapia profiláctica contra *P. jirovecii* en pacientes que se someterán a tratamientos inmunosupresores con corticoides es un tema controversial, dado que no existen pruebas de alta calidad para orientar la dosis y duración del tratamiento corticosteroides en la que se deben recomendar la profilaxis.

La “*American Thoracic Society*” (ATS) dio el año 2011 lineamientos para el tratamiento y la prevención de infecciones fúngicas pulmonares en adultos lo que se encuentran vigentes hasta hoy. El documento establece que los corticoides son un factor de riesgo para el desarrollo de *P. jirovecii* cuando se emplean a dosis > 20 mg/día PED por periodos de tiempo > 4 semanas. [7; 8]

Las directrices de la ATS recomiendan en pacientes inmunosuprimidos se debe considerar el inicio de profilaxis contra *P. jirovecii* durante el periodo de tiempo en los que las dosis de corticoides excedan los 20 mg /día de DEP durante más de 1 mes, especialmente si el paciente tiene defectos de la inmunidad celular o está recibiendo otros medicamentos inmunosupresores, citotóxicos o agentes anti-TNF. [8]

La indicación de profilaxis de *P. jirovecii* deberá considerar el riesgo individual del paciente, privilegiando aquellos pacientes que presentan además de la terapia corticoidal, factores de riesgo como una edad > 65 años, uso de fármacos inmunosupresores o citotóxicos concomitantes, presencia de enfermedades pulmonares co-existentes o cualquier alteración de la inmunidad celular. [4]

b) ¿Cuáles son las medidas profilácticas recomendadas?

Trimetoprim/Sulfametoxazol o Cotrimoxazol es la terapia estándar para la profilaxis de infección por *P. jirovecii*. Existen 2 regímenes de tratamiento: (1) la administración de dosis dobles (800/160 mg) 3 veces por semana o (2) la administración de dosis simples (400/80 mg) de forma diaria. Estudios han demostrado que la eficacia en la prevención de cuadros de pneumocystis es similar con ambos esquemas de tratamiento. Se debe destacar que el esquema de dosis diarias se ha asociado con una mejor adherencia al tratamiento en comparación con el esquema trisemanal, mientras que los esquemas trisemanales se han asociado con una mejor tolerancia al régimen profiláctico. [4; 8]

En caso de contraindicación de la terapia estándar existen además regímenes profilácticos alternativos como: (1) **Dapsona** 100 mg/día o (2) **Atovacuna** 1500 mg/día dividido en 2 dosis. En Chile NO se encuentran registrados ninguno de estos principios activos como marcas comerciales, sin embargo, Dapsona se encuentra disponible como preparado magistral de forma intrahospitalaria. [8]

No se ha logrado establecer una recomendación clara sobre la duración mínima de la terapia profiláctica. Se establece que la suspensión de la terapia no debe ser inmediata tras el cese del tratamiento inmunosupresor, por lo que se recomienda que la profilaxis se mantenga hasta que el estado de inmunosupresión se haya resuelto, lo que se estima en 1 mes post-término de la terapia inmunosupresora. [7; 8] Se recomienda consultar con especialista de enfermedades infecciosas previo al inicio de la profilaxis.

c) ¿Cuándo debo considerar el uso de las terapias alternativas?

El uso de las terapias alternativas se deberá considerar en las siguientes situaciones clínicas:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sulfonamidas o trimetoprim
- Pacientes con historia de trombocitopenia inmune inducida por sulfonamidas.
- Pacientes con daño hepático severo sólo en ausencia de monitorización habitual.
- Pacientes con enfermedad renal crónica severa con clearance < 15 ml/min (< 30 ml/min se debe ajustar la dosis, reducir en 50%)
- Pacientes en anemia megaloblástica por déficit de folatos o porfirias.
- Pacientes en tratamiento con Metotrexato, existe el riesgo de desarrollo de mielosupresión (**preferir otra opción**).

d) ¿Cuáles son las consideraciones de seguridad del tratamiento profiláctico?

En pacientes en tratamiento de infecciones por *P. jirovecii* se deberá considerar la posibilidad de ocurrencia de los siguientes efectos adversos:

a) Cotrimoxazol:

- **RAM frecuentes (>1%):** Rash, Urticaria, Náuseas, Vómitos y Fiebre.
- **RAM serias:** Hiperkalemia, Hipoglucemia, Hiponatremia, Diarrea por *C.difficile*, Hepatotoxicidad, Agranulocitosis, Leucopenia, Anemia hemolítica y aplásica, Trombocitopenia, DRESS, Steven Johnson, Anafilaxia, Prolongación del intervalo QT y Cristaluria.
- **Interacciones:** El uso concomitante con antimetabolitos (azatioprina, metotrexato, etc.) aumentan el riesgo de mielosupresión.

b) Dapsona:

- **RAM frecuentes (> 1 %):** Metahemoglobinemia y Hemolisis.
- **RAM serias:** Anemia hemolítica, Leucopenia, Neutropenia, Agranulocitosis, DRESS, Steven-Johnson, pancreatitis, ictericia colestásica y hepatotoxicidad.
- **Interacciones:** Dapsona es metabolizada por el citocromo CYP3A4, por lo que el uso de fármacos inductores o inhibidores del metabolismo puede afectar la eficacia o seguridad de la terapia. (revisar anexo N°2)

Según lo descrito en la normativa vigente se deberá *informar de la sospecha de reacción adversa a medicamentos al encargado de Farmacovigilancia del Establecimiento para su oportuna notificación, de acuerdo a lo establecido en el Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, del Instituto de Salud Pública.*

Activación de tuberculosis latente

La infección por M. tuberculosis es de una alta prevalencia a nivel global, se estima que un cuarto de la población está infectada por este bacilo, pero no han enfermado ni pueden transmitir la enfermedad. En Chile el año 2020 la tasa de incidencia de tuberculosis fue de 12,4 casos por cada 100.000 habitantes. [9; 10]

Las personas infectadas por M. tuberculosis, tiene un riesgo de enfermedad de tuberculosis a lo largo de su vida de entre un 5% y 10 %, sin embargo, en personas inmunodeprimidas existe un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad. [10]

El tratamiento inmunosupresor con corticoides se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollo de enfermedad de tuberculosis. Los cuadros de enfermedad en este grupo de pacientes suelen ser más graves dado que el uso de estos fármacos disminuye los signos y síntomas de la enfermedad, retrasando el diagnóstico. [11]

a) Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis: PROCET

En Chile actualmente se encuentra en vigencia el programa de control y eliminación de la tuberculosis (PROCET). Este es un programa de salud público de alcance nacional, cuyas normas y operaciones técnicas deben ser cumplidas en todos los niveles de estructura del sistema nacional de servicios de salud y las secretarías regionales ministeriales de salud. [12]

b) ¿Quiénes son beneficiarios del PROCET? ¿Cuál es su cobertura?

Según lo establecido en el documento *“toda la población es beneficiaria de las actividades del PROCET, independiente de su ubicación territorial, nacionalidad, condición Socioeconómica y situación previsional o migratoria”*. [12]

Respecto a la cobertura del programa se establece que *“todas las acciones del PROCET son gratuitas, sin exigencias de pago o copago para los beneficiarios del programa y para la población afiliada al sector privado de salud o la población beneficiaria de servicios e instituciones de salud dependientes de otros ministerios tiene derecho a ser atendida en los establecimientos que componen la red asistencial de los Servicios de Salud en forma gratuita”*. [12]

c) ¿En qué casos se recomienda la profilaxis según PROCET?

En relación al inicio de terapia profiláctica para infecciones de tuberculosis latente en paciente que inicien tratamiento inmunosupresor el PROCET establece que: *“Las personas que presenten condiciones de salud que impliquen una inmunosupresión del componente celular, ya sea por una enfermedad o por el tratamiento de ésta, con evidencia de infección tuberculosa latente posterior al descarte de una TB activa”*, tiene indicación de tratamiento. [12]

En caso de inmunosupresión por corticoides el riesgo de activación de infecciones por tuberculosis latente, tendrá relación con la dosis y la duración de la terapia, por lo que se recomienda:

“Realizar el screening de tuberculosis latente en todos los pacientes que cuenten con una alta sospecha clínica o con antecedentes de exposición o infecciones por tuberculosis y que serán sometidos a terapias inmunosupresoras con corticoides con dosis > 15 mg/día de PED por un periodo > 4 semanas”. [11] Se recomienda consultar con especialista de enfermedades infecciosas previo al inicio de la profilaxis.

d) ¿Qué método se recomienda para realizar el screening según PROCET?

PROCET establece que *“para el diagnóstico de infecciones por tuberculosis latente puede utilizarse la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), los cuales serán considerados equivalentes”*. [12]

Para PPD el PROCET plantea que *“se considerará la PPD reactiva cuando la induración es de 10 mm o más. En el caso de pacientes con VIH y otros pacientes inmunodeprimidos un PPD de 5 mm o más se considera reactivo”*. [12]

En el documento se establece además que *“las PPD reactivos o los IGRAs positivos no deben repetirse, pues el resultado persistirá en el tiempo aun habiendo realizado tratamiento. Su repetición mal indicada puede llevar a tratamientos innecesarios. El tamaño de la reacción de PPD más allá de los 10 mm no se relaciona con diagnóstico de enfermedad. Estos test no permiten diferenciar la infección de la enfermedad tuberculosa”*. [12]

“El tratamiento de la Infección por tuberculosis latente está contraindicado en enfermos con tuberculosis activa, por lo que se requiere descartar su presencia antes de la indicación de los esquemas profilácticos”.

e) ¿Cuáles son las medidas profilácticas recomendadas según PROCET?

Los esquemas de tratamiento en infecciones por tuberculosis latente se encuentran normados en el documento de PROCET, donde se declara que:

- a) **Esquema de tratamiento primario:** Corresponde a la combinación de rifapentina e isoniacida, administrada **una vez a la semana, por un periodo de 12 semanas**. Las dosis de los fármacos se deben ajustar por peso y edad, respectivamente con una dosis máxima semanal de 900/900 mg. (Revisar ajuste de dosis en Anexo N°3). [12]

b) **Esquemas de tratamiento alternativos:** En caso de contraindicación del tratamiento primario, el PROCET establece las siguientes opciones de tratamiento en adultos.

- 1) **Isoniacida:** La primera elección en caso de contradicción es el esquema Isoniacida 5 mg/Kg/día autoadministrado de **lunes a domingo por un periodo de 6 meses**, con una dosis máxima de 300 mg/día. [12]

Este esquema es de elección en las siguientes situaciones: personas con hipersensibilidad a la rifapentina, mujeres embarazadas o puérperas hasta los

3 meses, mujeres en lactancia y personas que rechacen el régimen Rifapentina/Isoniacida por razones bien justificada. [12]

- 2) **Rifampicina:** El esquema secundario se puede emplear para el tratamiento el esquema Rifampicina 10 mg/Kg/día autoadministrado de **lunes a domingo por un periodo de 4 meses**, con una dosis máxima de 600 mg/día. [12]

Este esquema es de elección en las siguientes situaciones: hipersensibilidad a la isoniacida, pacientes con daño hepático crónico, pacientes con hepatotoxicidad por isoniacida. [12]

f) ¿Cuándo está contraindicado el esquema primario?

El PROCET establece que el uso del esquema primario de tratamiento de infecciones por tuberculosis latente se encuentre contraindicado en las siguientes situaciones: [12]

- Pacientes con intolerancia o hipersensibilidad a los fármacos empleados
- Recién nacidos y niños menores de 2 años
- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Pacientes con antecedentes de daño hepático crónico o alcoholismo activo
- Contactos de casos con tuberculosis resistente a rifapentina o isoniacida
- Personas que no puedan cumplir con la asistencia semanal al establecimiento de salud.

g) ¿Cómo se accede a los fármacos para el tratamiento profiláctico?

La normativa vigente indica que *“el tratamiento de la infección por tuberculosis latente no es obligatorio para mayores de 18 años, los cuales deben estar informados sobre sus objetivos y consecuencias”*. [12]

El esquema primario de tratamiento debe realizarse directamente supervisado, por lo que, *“la administración la debe ser realizada por el técnico de enfermería del equipo de tuberculosis de la atención primaria de salud. Este funcionario registrará cada dosis administrada en la Tarjeta de Registro de Quimioprofilaxis.* [12]

En caso de los esquemas alternativos *“la entrega del fármaco se realizará cada 15 días en los mayores de 15 años. Esta entrega será registrada en la Tarjeta de Registro de la Quimioprofilaxis”.* [12]

h) ¿Cuáles son las consideraciones de seguridad del tratamiento profiláctico?

En pacientes en tratamiento de infecciones por tuberculosis latentes se deberá considerar la posibilidad de ocurrencia de los siguientes efectos adversos:

a) Rifapentina:

- **RAM frecuentes (>1%):** Hiperuricemia, Rash, Fiebre, Diarrea por *C. difficile*, Artralgias, Coloración rojiza de fluidos, Linfocitopenia, Aumento de las transaminasas y Anemia.
- **RAM serias:** Sd. Steven-Johnson, Neutropenia, Hepatotoxicidad y DRESS.
- **Interacciones:** Rifapentina es un inductor moderado del CYP3A4. El efecto sobre el metabolismo de fármacos pudiese verse alterado, sin ser contraindicación para el uso de otras terapias.

b) Isoniacida:

- **RAM frecuentes (>1%):** Neuropatía periférica, Náuseas, Vómitos, Aumento de las transaminasas y Flu-like.
- **RAM severas:** Hepatotoxicidad, Hepatitis, Neurotoxicidad, Parestesia, Encefalopatía, DRESS, Anemia, Agranulocitosis y Trombocitopenia.
- **Interacciones:** Se debe evitar el consumo concomitante de alcohol, debido al aumento del riesgo de Hepatotoxicidad. El uso concomitante con paracetamol aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

c) Rifampicina:

- **RAM frecuentes (>1%):** Coloración rojiza de fluidos, Rash, Náuseas, Vómitos, Diarrea por *C. difficile* y Flu-like.

- **RAM serias:** Anemia, Coagulopatía intravascular diseminada, Hemorragia, Hepatotoxicidad, Anafilaxia, DRESS, Sd. Steven Johnson, Toxicidad pulmonar, Pneumonitis, Distress respiratorio agudo y Nefrotoxicidad.
- **Interacciones:** Rifampicina es un inductor fuerte del CYP3A4 y un Inhibidor de la P-gp. La acción sobre el metabolismo de fármacos se debe considerar, ya que, la coadministración de otros fármacos puede afectar la eficacia y seguridad de las terapias farmacológicas.

Según lo descrito en la normativa vigente se deberá *informar de la sospecha de reacción adversa a medicamentos al encargado de Farmacovigilancia del Establecimiento para su oportuna notificación, de acuerdo a lo establecido en el Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, del Instituto de Salud Pública.*

i) Prevención de neuropatía periférica por isoniacida:

La neuropatía periférica es una reacción adversa a medicamento frecuente en el tratamiento con isoniacida. Con el objetivo de prevenirla el PROCET recomienda administrar piridoxina (vitamina B6) en dosis de 50 mg/día por vía oral a todos los pacientes en tratamiento de infecciones de tuberculosis latente que presenten alguna de las siguientes condiciones. [12]

- Embarazo, puerperio y lactancia: madres y lactantes alimentados con leche materna.
- Coinfección VIH.
- Diabetes.
- Dietas carenciales o desnutrición.
- Enfermedad renal crónica.

Reactivación de virus Hepatitis B

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes del mundo. Se estima que alrededor de 2 mil millones de personas se han infectado en algún momento de la vida, de las cuales 3,5 % persisten activamente con infecciones crónicas. Chile es considerado un país de baja endemia, ya que menos del 0,5% de la población son portadores crónicos del virus. [13]

El uso de agentes inmunosupresores se ha asociado a aumento del riesgo de reactivación de infecciones por el virus de la hepatitis B. Se ha descrito que los cuadros de reactivación del virus se han asociado con la ocurrencia de eventos significativos como hepatitis grave y/o insuficiencia hepática aguda entre 25-50% de los casos. [14]

a) ¿Cuándo se debe considerar el inicio de profilaxis contra el VHB?

La indicación de profilaxis de reactivación de VHB dependerá del riesgo de reactivación del paciente. Se recomienda el inicio de la profilaxis en aquellos casos donde el riesgo de reactivación es alto (>10%). [15; 16]

El riesgo de reactivación que producirá la terapia con corticoides dependerá de 2 factores: El régimen de corticoides empleado y la serología de VHB del paciente (HBsAg y Anti-HBc). A continuación se muestra el riesgo de reactivación en función de las dosis de corticoides y la serología del paciente. [13; 15]

Tabla N°1: Riesgo de reactivación de VHB en función del régimen corticoide y serología del paciente.

Dosis // Serología	Dosis Bajas (< 10 mg DEP > 1 mes)	Dosis moderadas (10-20 mg DEP > 1 mes)	Dosis altas (>20 mg DEP > 1 mes)
HBsAg (+) Anti-HBc (+)	Riesgo moderado	Riesgo Alto	Riesgo Alto
HBsAg (-) Anti-HBc (+)	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo moderado

En todos los pacientes con un riesgo alto de reactivación se debe considerar el inicio de terapia profiláctica para la reactivación del virus de la VHB. Mientras que en aquellos pacientes con un riesgo moderado la indicación inmediata de tratamiento no es recomendada y se prefiere realizar una monitorización seriada del ADN del VHB e iniciar profilaxis tan pronto como del ADN del virus sea detectable [16]

El MINSAL recomienda las pruebas de tamizaje del VHB (HBsAg y Anti-HBc) en todos los pacientes con riesgo de reactivación de la infección por VHB, dentro de los cuales se

Encuentran los pacientes que se sometan terapias inmunosupresoras. [13] Se recomienda consultar con especialista de enfermedades infecciosas previo al inicio de la profilaxis.

“La terapia preventiva de reactivación del VHB está contraindicado en enfermos con hepatitis B activa, por lo que se requiere descartar su presencia antes de la indicación de los esquemas profilácticos”.

b) ¿Cuáles son las medidas profilácticas recomendadas?

El uso de terapia antiviral para la prevención de reactivación de VHB ha mostrado una reducción del riesgo de hasta el 90%. Actualmente el grupo de los fármacos antivirales se divide en 2 categorías en función de la barrera de resistencia que presentan:

a) Antivirales de alta barrera de resistencia: Son la opción de preferencia para el manejo profiláctico, dado que poseen un menor riesgo de desarrollo de mutaciones de resistencia. En este grupo encontramos: [15;16]

- **Entecavir:** Administrar en dosis de 0,5 mg/día (administrar lejos de las comidas).
- **Tenofovir:** Este medicamento se encuentra en dos presentaciones:

- 1) **Alafenamida (TAF):** Administrar en dosis de 25 mg/día, administrada con la comida
- 2) **Disoproxil Fumarato (TDF):** Administrar en dosis de 300 mg/día, administrada con la comida

b) Antivirales de baja barrera de resistencia: Su uso no se recomienda, dado que se han asociado con una mayor tasa de desarrollo de mutaciones de resistencia. [13;15]

- **Lamivudina:** Administrar en dosis de 100 mg/día

El inicio de la terapia profiláctica debe realizarse previo o en conjunto con el inicio de la terapia inmunosupresora y deberá mantenerse por lo menos hasta 6 meses discontinuada la terapia de inmunosupresión.

c) GES y acceso a los medicamentos:

El manejo profiláctico contra el VHB tiene asociado elevados costos. Las garantías explícitas de salud (GES) cubren la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B, prestando cobertura a *“pacientes de cualquier edad con diagnóstico de enfermedad hepática crónica por VHB, a través de la confirmación diagnóstica por un profesional médico”.* [17]

Se sugiere que a los pacientes con una prueba HBsAg positiva sean evaluados como cualquier paciente con hepatitis B crónica, con el propósito de descartar la infección activa. En este caso es recomendable para facilitar el acceso a la terapia profiláctica la activación del GES. [13]

d) ¿Cuáles son las consideraciones de seguridad del tratamiento profiláctico?

En los pacientes que se sometan a terapias de prevención de reactivación de VHB se deberá considerar la posibilidad de ocurrencia de los siguientes efectos adversos:

a) Entecavir:

- **RAM frecuentes (>1%):** Náuseas, Fatiga, Aumento de las transaminasas,
- RAM serias: Acidosis Láctica, Hepatomegalia, Hepatitis, Anafilaxia.
- **Interacciones:** Es el sustrato del OCT2. La administración con las comidas puede disminuir su AUC 18-20%, se recomienda administrar 2 horas antes o después de una comida.

b) TDF:

- **RAM frecuentes (>1%):** Astenia, Insomnio, Somnolencia, Rash, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Prurito, Fiebre y Disminución de densidad ósea.
- **RAM serias:** Nefrotoxicidad, Falla renal aguda, Necrosis tubular, Acidosis Láctica, Hepatomegalia y Sd. de reconstrucción inmune.
- **Interacciones:** Se debe evitar el uso concomitante con otros fármacos nefrotóxicos, dado que aumenta el riesgo de daño renal.

c) TAF:

- **RAM frecuentes (>1%):** Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Dolor de espalda, Artralgias, Fatiga, Tos, Disminución de la densidad ósea y Aumento de riesgo Cardiovascular.
- **RAM serias:** Acidosis láctica, Pancreatitis, Hepatomegalia, Falla renal aguda y Sd. de Fanconi.
- **Interacciones:** Es un sustrato de P-gp, por lo que el uso con fármacos inhibidores de la P-gp puede aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco.

d) Lamivudina:

- **RAM frecuentes (>1%):** Diarrea, Náuseas, Cefalea, Tos, Fatiga, Fiebre, Síntomas nasales, Artralgias y Mialgias
- **RAM serias:** Pancreatitis, Hipercolesterolemia, Acidosis láctica, Hepatomegalia, Neuropatía periférica y central
- **Interacciones:** La administración con comidas retrasa su absorción, sin afectar su AUC, se puede administrar con o sin las comidas

Según lo descrito en la normativa vigente se deberá *informar de la sospecha de reacción adversa a medicamentos al encargado de Farmacovigilancia del Establecimiento para su oportuna notificación, de acuerdo a lo establecido en el Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, del Instituto de Salud Pública.*

e) Vacunación contra VHB

La vacuna contra la hepatitis B previo a la exposición de la infección es una estrategia óptima de prevención de la morbi-mortalidad por VHB. En Chile el programa nacional de inmunización (PNI) inició la vacunación contra el VHB en recién nacidos el año 2019. [13]

La vacuna contra la hepatitis B está indicada en adultos sin evidencia de infección pasada por VHB (Anti-HBc (-)) que **tenga un alto riesgo de infección por el virus**. En el caso de pacientes en tratamiento activo con corticoides está recomendado posponer la vacunación con vacunas recombinantes hasta 1 mes post-término de la terapia inmunosupresora, debido al riesgo de desarrollar una respuesta a la inmunización menor de la esperada. En caso de no poder suspenderse el tratamiento inmunosupresor la vacunación deberá realizarse cuando las dosis de la terapia corticoidal sean las más bajas posibles. [18]

Reactivación de Herpes zoster Virus

En pacientes inmunosuprimidos se ha descrito que las reactivaciones por virus del herpes zoster (VHZ) son más frecuentes y potencialmente más graves que en la población general.

El uso de corticoides sistémicos se asocia a un aumento del riesgo de reactivación del VHZ, y se estima que existe un aumento de riesgo de padecer cuadros graves, como infecciones diseminadas de hasta 2,5 veces en este grupo de pacientes. [19]

a) ¿Es recomendable la inmunización previa al inicio de la terapia corticoidal?

De forma rutinaria la CDC recomienda la inmunización contra el VHZ en todas las personas > 50 años con la vacuna recombinante (Shingrix), en 2 dosis separadas entre 2 a 6 meses en pacientes inmunocompetentes. En caso de no disponibilidad existe, además, la recomendación de vacunar a pacientes > 60 años con la vacuna atenuada (Zostavax), mostrando esta última un menor beneficio clínico. [20; 21]

Los pacientes > 19 años que serán tratados con terapias inmunosupresoras tienen indicación de vacunación contra el VHZ con la vacuna recombinante (Shingrix). Sin embargo, en Chile actualmente no se encuentra disponible, por lo que la inmunización se deberá realizar con la vacuna atenuada (Zostavax). [22]

El proceso de inmunización se recomienda en todos los pacientes que se someterán a terapia con corticoides de >20 mg/día de DEP por un periodo > 7 días. En cuyo caso se deben contemplar las siguientes consideraciones. [18; 23]

- Es recomendable que la inmunización se realice a los menos 14 días previos al inicio de la terapia inmunosupresora. Aunque será preferible realizarla 1 mes previo al inicio de ser posible el retraso de la terapia.
- La inmunización NO es una situación que justifique el retraso del inicio de la terapia inmunosupresora.
- El proceso de vacunación NO se puede realizar en pacientes que estén en tratamiento activo con dosis de corticoides > 20 mg/día por periodos mayores a una semana. En cuyo caso es recomendable esperar 1-3 mes post-término de la terapia para el proceso de vacunación.

“Las personas que reciben dosis fisiológicas, así como las que reciben corticosteroides sistémicos en días alternos con preparados de vida media corta, Pueden recibir vacunas atenuadas e inactivadas sin contraindicaciones o reparos”

b) ¿Es recomendable el uso de terapias antivirales para la prevención de reactivación VHZ?

Los estudios de uso de fármacos antivirales para la profilaxis de infecciones virales en pacientes inmunosuprimidos se encuentran principalmente desarrollados en el área de trasplantes, por lo que la evidencia para otros tipos de inmunosupresión es escasa. [4] En este contexto el uso de aciclovir profiláctico para la prevención de infecciones en pacientes inmunosuprimidos es controversial y dependerá en gran medida del criterio del clínico.

En base a la evidencia actual se sugiere considerar el uso de profilaxis antiviral en aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento inmunosupresor con corticoides en dosis >10 mg/día de DEP y que además presenten otros factores de riesgo como: edad > 60 años, uso concomitante de otros inmunosupresor o no presentar inmunizaciones contra el VHZ. Se recomienda considerar el uso de aciclovir a dosis de 800 mg cada 12 horas para la prevención de infecciones por VHZ. Es relevante destacar que estudios recientes han mostrado que dosis más bajas como 400 mg cada 12 horas podrían tener beneficios en prevención de reactivación de VHZ. [24]

c) ¿Cuáles son las consideraciones de seguridad del tratamiento profiláctico?

En los pacientes que se sometan a terapias de prevención de infecciones por VHZ se deberá considerar la posibilidad de ocurrencia de los siguientes efectos adversos:

a) Vacuna atenuada

- **RAM frecuentes (>1%):** Cefalea, Fiebre, Fatiga y Dolor en sitio de inyección.
- **RAM serias:** Infección por herpes zoster y reacciones de hipersensibilidad.
- **Interacciones:** Ya que se trata de una vacuna atenuada el uso concomitante con Aciclovir puede disminuir su efectividad. El uso concomitante con agentes inmunosupresores aumenta el riesgo de cuadros de herpes zoster.

b) Aciclovir:

- **RAM frecuentes (>1%):** Malestar, Cefalea, Náuseas, Vómitos, Diarrea,
- **RAM severa:** Púrpura trombótico trombocitopénico, Sd. hemolítico urémico y Falla renal.
- **Interacciones:** Sustrato de OCT1 y OAT1/3, puede aumentar los niveles plasmáticos de otro sustrato de estos transportadores.

Según lo descrito en la normativa vigente se deberá *informar de la sospecha de reacción adversa a medicamentos al encargado de Farmacovigilancia del Establecimiento para su oportuna notificación, de acuerdo a lo establecido en el Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, del Instituto de Salud Pública.*

Anexos:

Anexo N°1: Tabla equivalencia de dosis de corticoides

Corticoide	Dosis equivalente (mg)	Relación Corticoide: Prednisona	Potencia glucocorticoide	Vida media (Horas)
Cortisol	20	4:1	1	8 - 12
Hidrocortisona	20	4:1	1	8 - 12
Cortisona	25	5:1	0,8	8 - 12
Prednisolona	5	1:1	4	12 - 36
Prednisona	5	1:1	4	12 - 36
Metilprednisolona	4	1,25:1	5	12 - 36
Triamcinolona	4	1,25:1	5	12 - 36
Betametasona	0,6	0,12:1	30	36 - 72
Dexametasona	0,75	0,15:1	30	36 - 72

***La equivalencia para las dosis expuestas son aplicable a la administración oral y parenteral (IV). La potencia relativa de la administración IM o IA puede variar considerablemente.**

Anexo N°2: Tabla Inductores e Inhibidores del CYP3A4

Inductores		Inhibidores	
Carbamazepina	Rifabutina	Amiodarona	Ketoconazol
Dexametasona	Rifampicina	Cannabinoides	Metronidazol
Etosuximida		Claritromicina	Propofol
Fenitoína		Ciclosporina	Quinidina
Primidona		Diltiazem	Ritonavir
		Eritromicina	Verapamilo
		Itraconazol	

Anexo N°3: Tabla dosis tuberculosis tratamiento

Rifapentina (Ajustada por peso: Kg)		Isoniacida (Ajustada por edad: Años)	
10 - 14	300 mg	< 12	25 mg/kg*
14,1- 25	450 mg	> 12	15 mg/kg*
25,1 - 32	600 mg		
32,1 - 50	750 mg		
> 50	900 mg		

* Con una dosis máxima de 900 mg/día

Bibliografía:

1. Rice, J. B., White, A. G., Scarpati, L. M., Wan, G., & Nelson, W. W. (2017). Long-term systemic corticosteroid exposure: A systematic literature review. *Clinical Therapeutics*, 39 (11), 2216–2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
2. Oray, M., Abu Samra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H., & Foster, C. S. (2016). Longterm side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(4), 457–465. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
3. Youssef, J., Novosad, S. A., & Winthrop, K. L. (2016). Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 42(1), 157–176, ix– x. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.004>
4. Malpica, L., & Moll, S. (2020). Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematology*, 2020(1), 319–327. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000116>
5. Stern, A., Green, H., Paul, M., Vidal, L., & Leibovici, L. (2014). Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *The Cochrane Library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005590.pub>
6. Braga, B. P., Prieto-González, S., & Hernández-Rodríguez, J. (2019). Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases. *Medicina Clínica*, 152(12), 502–507. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.010>
7. BC Renal Glomerulonephritis Committee. (June 2021; Updated Dec 2021). *Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis Guidelines in Patients with Glomerulonephritis*.
8. Limper, A. H., Knox, K. S., Sarosi, G. A., Ampel, N. M., Bennett, J. E., Catanzaro, A., Davies, S. F., Dismukes, W. E., Hage, C. A., Marr, K. A., Mody, C. H., Perfect, J. R., Stevens, D. A., & American Thoracic Society Fungal Working Group. (2011). An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(1), 96–128. <https://doi.org/10.1164/rccm.2008-740ST>
9. Dra. Nadia Escobar Salinas, Natalia Ruiz Lobos, Fabiola Arias Muñoz. (2020). Ministerio de Salud Chile. *INFORME DE SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y OPERACIONAL DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS*.
10. *Tuberculosis*. (s/f). Who.int. Recuperado el 12 de octubre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

11. Centers for disease control and prevention. (2020). *Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers*.
12. Ministerio de Salud. (2022). Resolución exenta N° 20 Norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis. Recuperado el 08 de agosto de 2022, de https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/07/2022.06.30_NORMATECNICA-TUBERCULOSIS-v4.pdf
13. Zapata, R., Mezzano, G., Soza, A., Gómez, F., Izquierdo, G., Zamora, F., Paz Muñoz, M., & Peña, A. (2022). Orientación técnica: manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) Chile, 3 Edición. 2021. *Revista Gastroenterología Latinoamericana*, 32(2). <https://doi.org/10.46613/gastrolat2021002-02>
14. Tokmak, S., Gümürdülü, Y., A Taş, D., O Kara, İ., & B Güzel, A. (2021). What is the risk of reactivation in patients with resolved and past HBV infection during immunosuppressive therapy if HBV-DNA negative before treatment? *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 32(3), 294–301. <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.201131>
15. Perrillo, R. P., Gish, R., & Falck-Ytter, Y. T. (2015). American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, 148(1), 221244.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>
16. Loomba, R., & Liang, T. J. (2017). Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*, 152(6), 1297–1309. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>
17. *Hepatitis crónica por Virus Hepatitis B*. (s/f). Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. Recuperado el 12 de octubre de 2022, de <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-18884.html>
18. Cecilia González Caro, J. C. G., de Salud Chile, M., & Programa Nacional de Inmizaciones. (c 2018). *Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo*.
19. Caplan, A., Fett, N., Rosenbach, M., Werth, V. P., & Micheletti, R. G. (2017). Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(2), 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1240>

20. *Herpes zoster shingrix vaccine recommendations*. (2022, mayo 6). Cdc.gov. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>
21. *Herpes zoster zostavax vaccine recommendations*. (2022, junio 7). Cdc.gov. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/zostavax/recommendations.html>
22. Anderson, T. C., Masters, N. B., Guo, A., Shepersky, L., Leidner, A. J., Lee, G. M., Kotton, C. N., & Dooling, K. L. (2022). Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥ 19 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(3), 80–84. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7103a2>
23. UK health security agency. (2022). *Vaccination against shingles Information for healthcare practitioners version 4.0*.
24. Kawamura, K., Wada, H., Yamasaki, R., Ishihara, Y., Sakamoto, K., Ashizawa, M., Sato, M., Machishima, T., Terasako, K., Kimura, S.-I., Kikuchi, M., Nakasone, H., Yamazaki, R., Kanda, J., Kako, S., Tanihara, A., Nishida, J., & Kanda, Y. (2014). Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 19, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.020>

ANEXO 4: Cuestionario

Cuestionario guía de recomendaciones

El presente cuestionario es parte de una actividad final de titulación y cumple con el propósito de estimar el basal previo a una intervención educativa, por lo que se solicita sea respondido a conciencia y sin consultar en fuentes externas durante su resolución.

Las respuestas entregadas en el presente formulario serán anónimas, por lo que puede responder con total libertad

Se agradece de antemano su buena voluntad.

¿A cuál de los siguientes grupos perteneces?

1. Médico staff
2. Becado de medicina
3. Interno de medicina

P. JIROVECII

Las siguientes preguntas estarán en relación a la profilaxis de infecciones por P. jirovecii en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos

¿En cuál de las siguientes situaciones clínicas usted considera apropiado iniciar ^{*} medidas profilácticas contra P. jirovecii? (Puede marcar más de una alternativa).

- Pacientes en tratamiento con prednisona 20 mg/día en combinación con otro fármaco inmunosupresor, con un periodo de tratamiento mayor a 1 mes
- Pacientes en tratamiento exclusivo con prednisona 20 mg/día, con un periodo de tratamiento mayor a 1 meses
- Pacientes en tratamiento exclusivo con prednisona 10 mg/día, con un periodo de tratamiento mayor a 1 mes
- Pacientes en tratamiento con metilprednisolona 1000 mg/día, con un periodo de tratamiento de 5 días

El tratamiento con cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) es la medida estándar en la prevención de infecciones por *P. jirovecii*, respecto a estos ¿En cuál de las siguientes situaciones usted considera que la indicación de cotrimoxazol está contraindicada? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Pacientes con enfermedad hepática severa (Child-pugh C), que no puedan ser debidamente monitorizados
- Pacientes con historial de hipersensibilidad a sulfonamida o trimetoprim
- Pacientes con enfermedad renal severa (TFG < 15 ml/min), que no puedan ser adecuadamente monitorizados
- Pacientes en tratamiento con fármacos antimetabolitos (ej: metotrexato)

¿En caso de contraindicación de cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), cuales son alternativas para la terapia profiláctica de *P. jirovecii*? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Azitromicina 500 mg trisemanal por vía oral
- Dapsona 100 mg al día por vía oral
- Amikacina 590 mg al día nebulizado
- Atovuona 1,5 gr al día por vía oral

¿Cuáles de los siguientes problemas de seguridad debo considerar en pacientes en tratamiento con cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) para profilaxis de *P jirovecii*? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Nefrotoxicidad
- Hiponatremia
- Diarrea por *C. difficile*
- Hiperkalemia
- Prolongación del intervalo QT

M. TUBERCULOSIS

Las siguientes preguntas estarán en relación a la profilaxis de reactivación de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos

¿En cuál de las siguientes situaciones clínicas usted considera apropiado iniciar * medidas profilácticas contra *M. tuberculosis*? (Puede marcar más de una alternativa).

- Pacientes con antecedentes de infecciones por tuberculosis, que inicien tratamiento con prednisona 20 mg al día por al menos 1 mes
- Pacientes con antecedentes de exposición a tuberculosis, que inicien tratamiento con prednisona 20 mg al día por al menos 1 mes
- Pacientes con una prueba de IGRA positiva, que inicien tratamiento con prednisona 20 mg al día por al menos 1 mes
- Pacientes con una prueba cutánea de tuberculina positiva, que inicien tratamiento con prednisona 20 mg al día por al menos 1 mes

En caso de que un paciente cumpla con los criterios de inicio de profilaxis contra * *M. tuberculosis*, ¿Cuáles son las medidas profilácticas recomendadas en adultos? (Puede marcar más de una alternativa).

- Isoniazida 900 mg + Rifapentina 900 mg una vez a la semana, vía oral, por 12 semanas
- Isoniazida 300 mg al día, vía oral, por 6 meses
- Etambutol 2000 mg trisemanal, vía oral, por 9 meses
- Rifampicina 600 mg al día, vía oral, por 4 meses

El manejo profiláctico de infecciones por M. tuberculosis requiere del uso de fármacos antibióticos, con respecto a lo anterior, ¿Cuáles de las siguientes consideraciones de seguridad respecto a la terapia profiláctica del M. tuberculosis, son verdaderas? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos inductores del metabolismo enzimático (CYP450)
- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos que se asocian con neuropatía periférica
- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos que se asocian con hepatotoxicidad
- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos que se asocian con coloración rojiza de fluidos

HEPATITIS B

Las siguientes preguntas estarán en relación a la profilaxis de reactivación de virus de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos

¿En cuál de las siguientes situaciones clínicas usted considera apropiado iniciar medidas profilácticas contra VHB? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Pacientes con un anti-HBc (+) y un HBsAg (+), que inicien tratamiento con prednisona 30 mg por al menos 1 mes
- Pacientes con un anti-HBc (+) y un HBsAg (-), que inicien tratamiento con prednisona 20 mg al día por al menos 1 mes
- Pacientes con un anti-HBc (+) y un HBsAg (+), que inicien tratamiento con prednisona 10 mg al día por al menos 2 meses
- Pacientes con un anti-HBc (-) y un HBsAg (-), que inicien tratamiento con prednisona 40 mg al día por al menos 2 meses

En caso de que un paciente cumpla con los criterios de inicio de profilaxis contra el VHB, ¿Cuáles son las medidas profilácticas recomendadas? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Ribavirina 500 mg cada 12 horas, vía oral
- Tenofovir Alafenamida 25 mg al día, vía oral
- Lamivudina 100 mg al día, vía oral
- Entecavir 0,5 mg al día, vía oral

El manejo profiláctico del VHB requiere del uso de fármacos antivirales, con respecto a lo anterior, ¿Cuáles de las siguientes consideraciones de seguridad respecto a la terapia profiláctica del VHB, son verdaderas? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos que se asocian a nefrotoxicidad
- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos que se asocian a hepatotoxicidad
- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos que se asocian con neuropatía periférica
- Dentro de los fármacos empleados en la profilaxis, se encuentran algunos sustrato del metabolismo enzimático (P-gp)

HERPES ZOSTER

Las siguientes preguntas estarán en relación a la profilaxis de reactivación del virus del herpes zóster en pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos

¿Cuál de los siguientes enunciados hace referencia a las consideraciones que se deben tener respecto a la inmunización del VHZ en pacientes que iniciarán terapia inmunosupresora con corticoides? *

- En Chile la inmunización de los pacientes que se someterán a terapia inmunosupresora se realiza con la vacuna recombinante, dada su mayor seguridad.
- El uso de corticoides es una contraindicación para la administración de la vacuna, por lo tanto todos los pacientes en tratamiento con corticoides tiene contraindicado el proceso de inmunización.
- La inmunización NO es una situación que justifique el retraso del inicio de la terapia inmunosupresora.

En la prevención de reactivación de VHZ se suele emplear como medida profiláctica el Aciclovir, respecto a lo anterior, ¿Cuáles de los siguientes enunciados usted considera son aplicables a la profilaxis con aciclovir? *

- La profilaxis con aciclovir se recomienda en todos los pacientes que reciban dosis de corticoides > 20 mg/día de PED por periodos prolongados
- La profilaxis con aciclovir se recomienda en pacientes que reciban dosis de corticoides > 20 mg/día de PED por periodos prolongados y son > 60 años.
- La profilaxis con aciclovir se recomienda en los pacientes que reciban dosis de corticoides > 20 mg/día de PED por periodos prolongados, aunque presenten una inmunización previa contra el VHZ.
- Para la profilaxis con aciclovir se pueden emplear dosis tan bajas como 400 mg cada 12 horas.

El manejo profiláctico del VHZ requiere del uso de Aciclovir, con respecto a lo anterior, ¿Cuales de las siguientes consideraciones de seguridad respecto a la terapia profiláctica del VHZ, son verdaderas? (Puede marcar más de una alternativa). *

- Aciclovir puede presentar efectos hepatotóxicos
- Aciclovir puede presentar efectos tóxicos oftálmicos y óticos, como pérdida de la agudeza visual
- Aciclovir puede presentara efectos toxicos hematológicos como púrpura trombótico trombocitopénico
- Aciclovir es un sustrato del metabolismo enzimático (CYP 450)

ANEXO 5: Gráficos de distribución de respuestas según grupo encuestado.

Figura 7: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 1

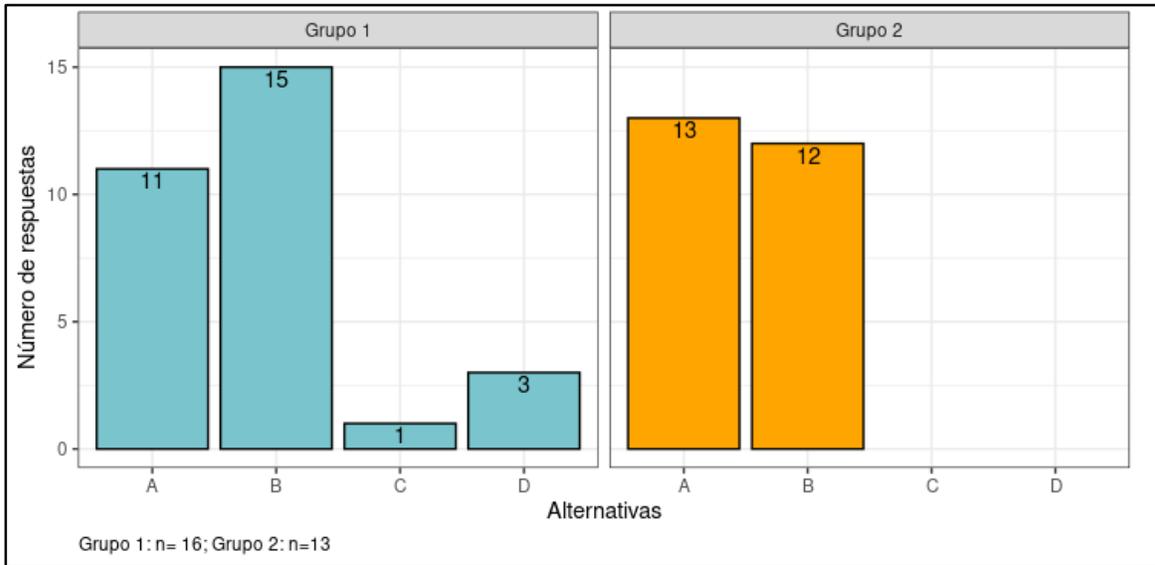


Figura 8: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 2

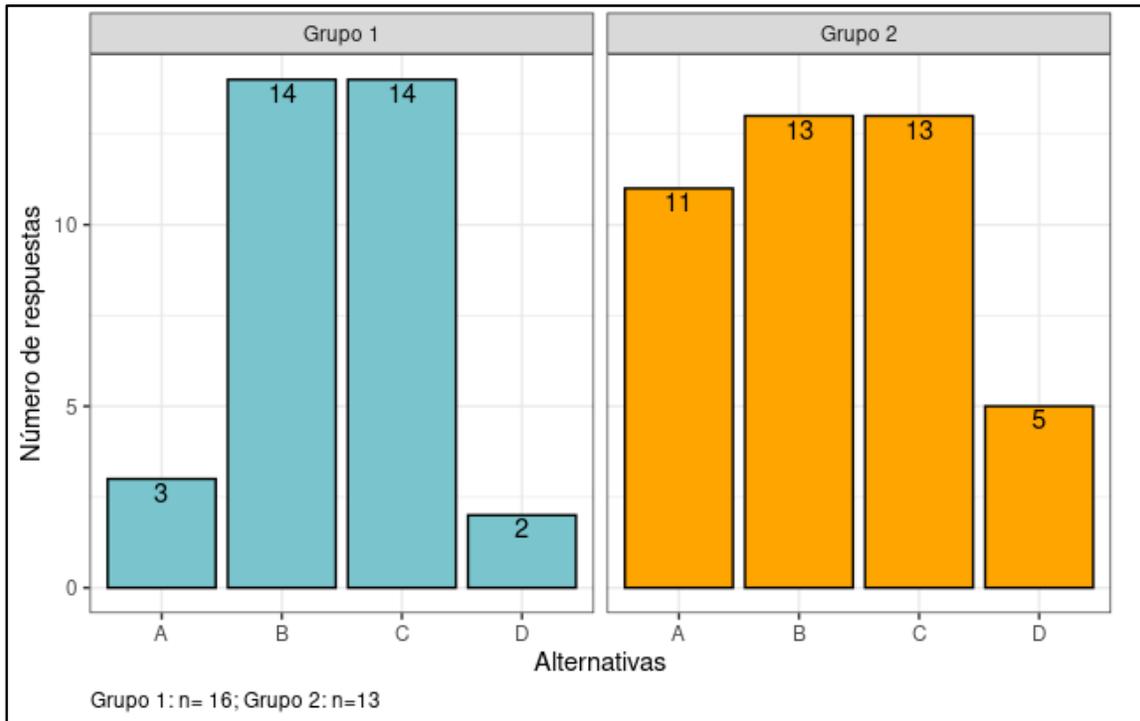


Figura 9: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 3

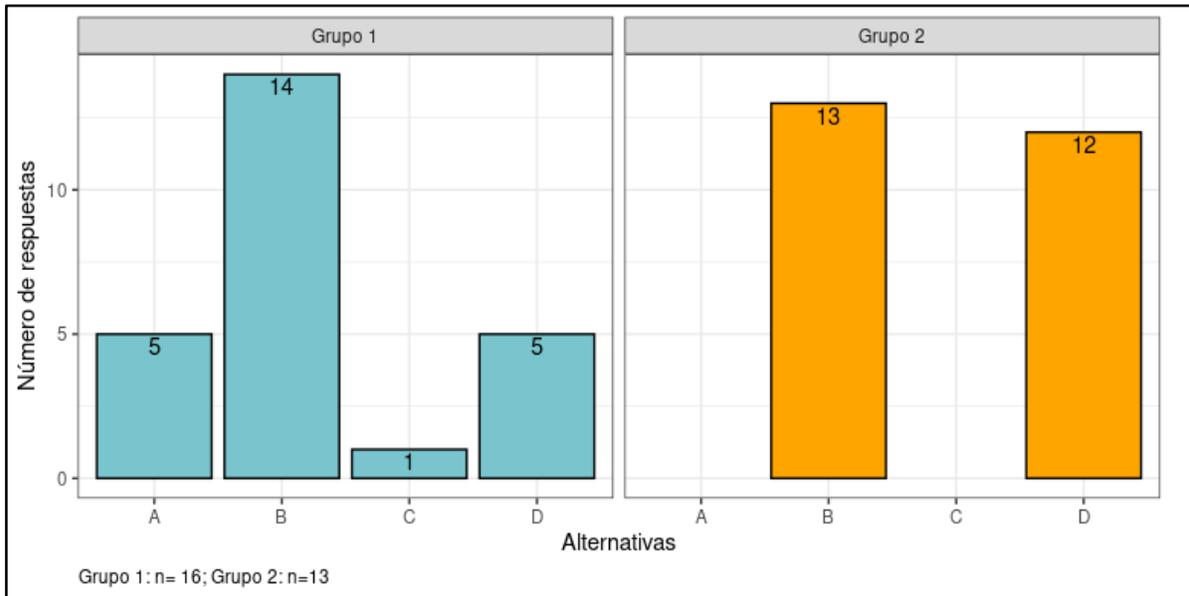


Figura 10: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 4

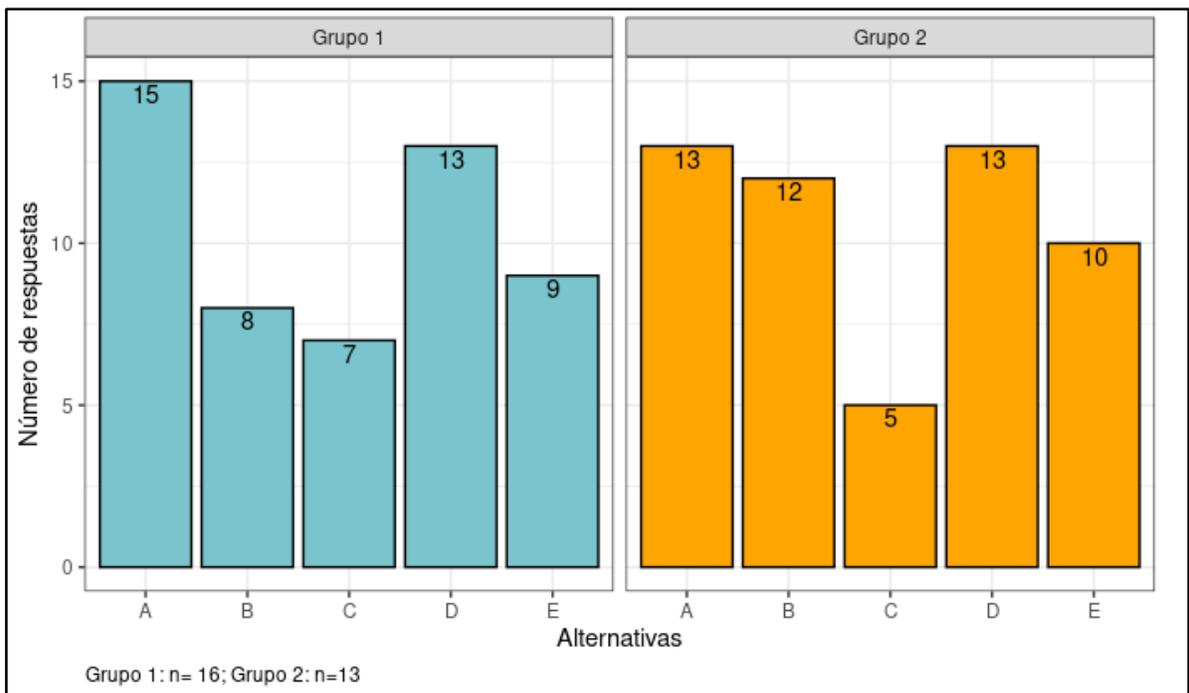


Figura 11: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 5

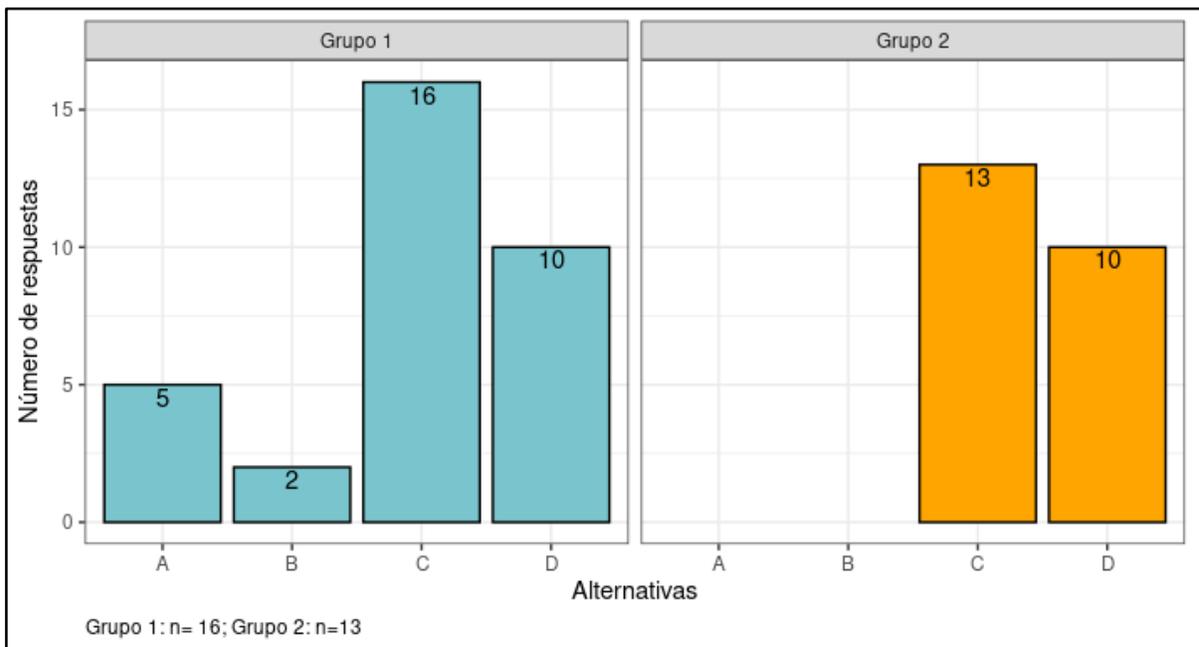


Figura 12: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 6

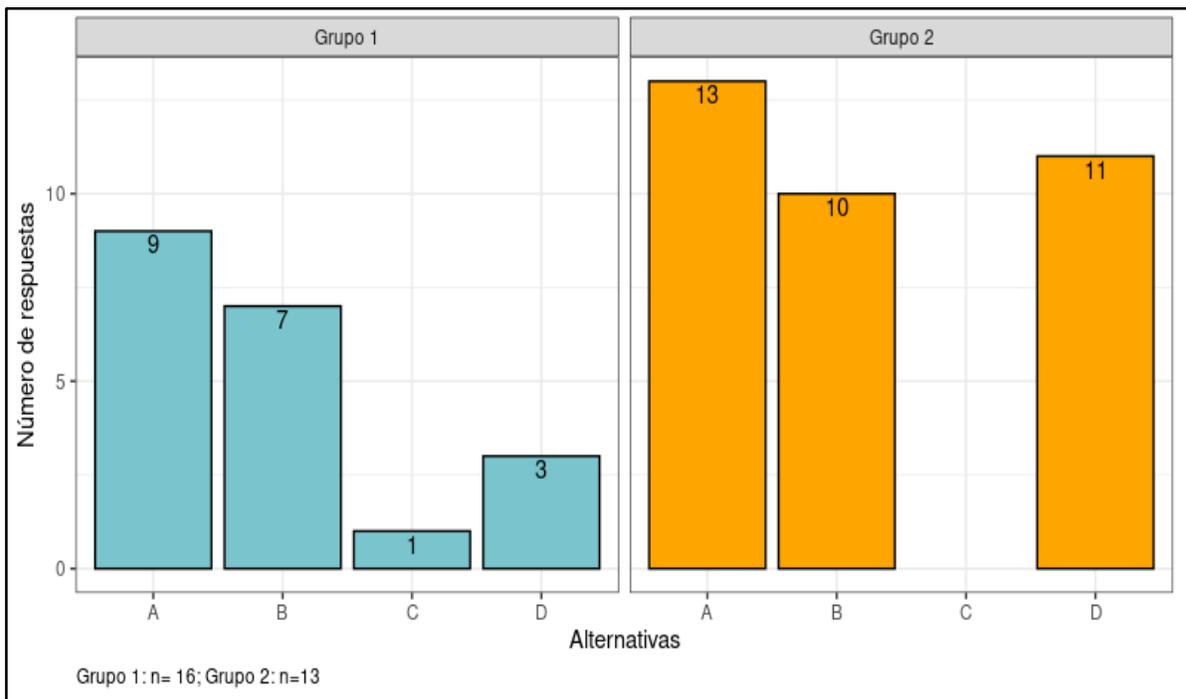


Figura 13: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 7

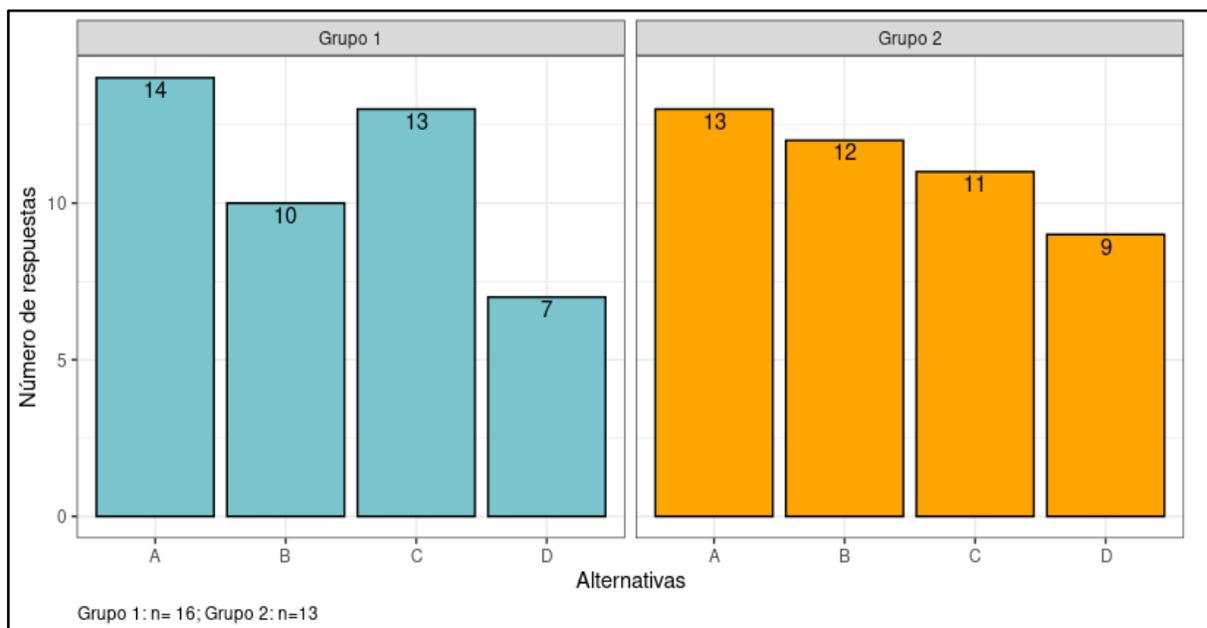


Figura 14: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 8

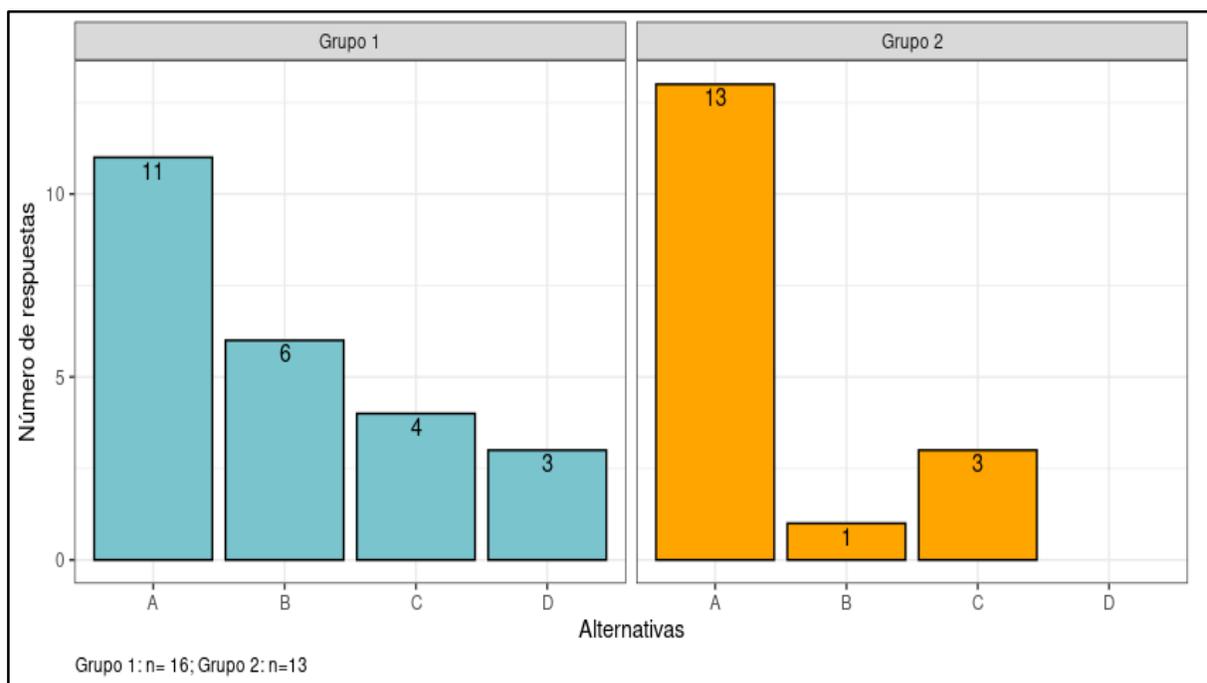


Figura 15: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N° 9

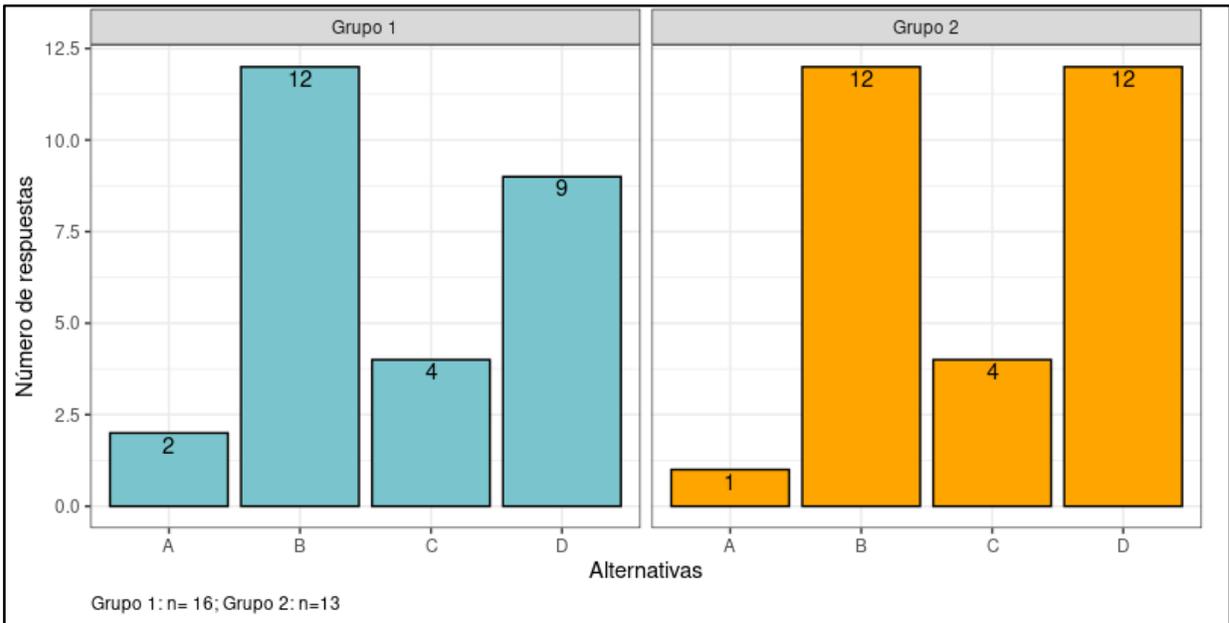


Figura 16: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N°10

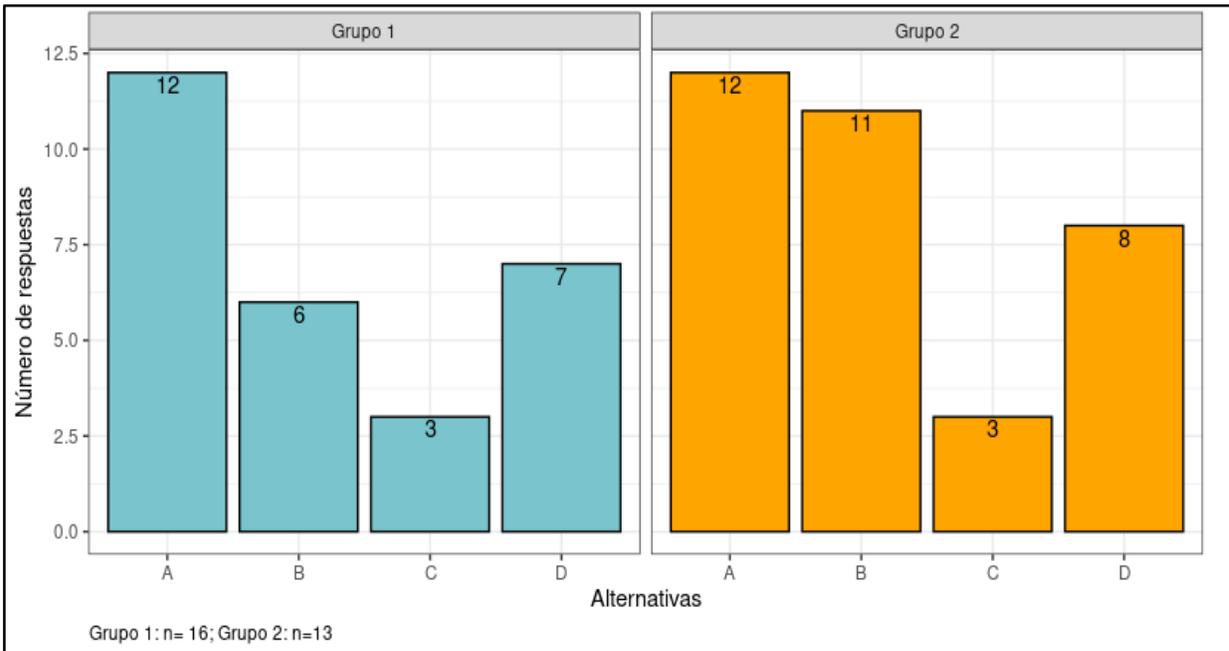


Figura 17: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N°11

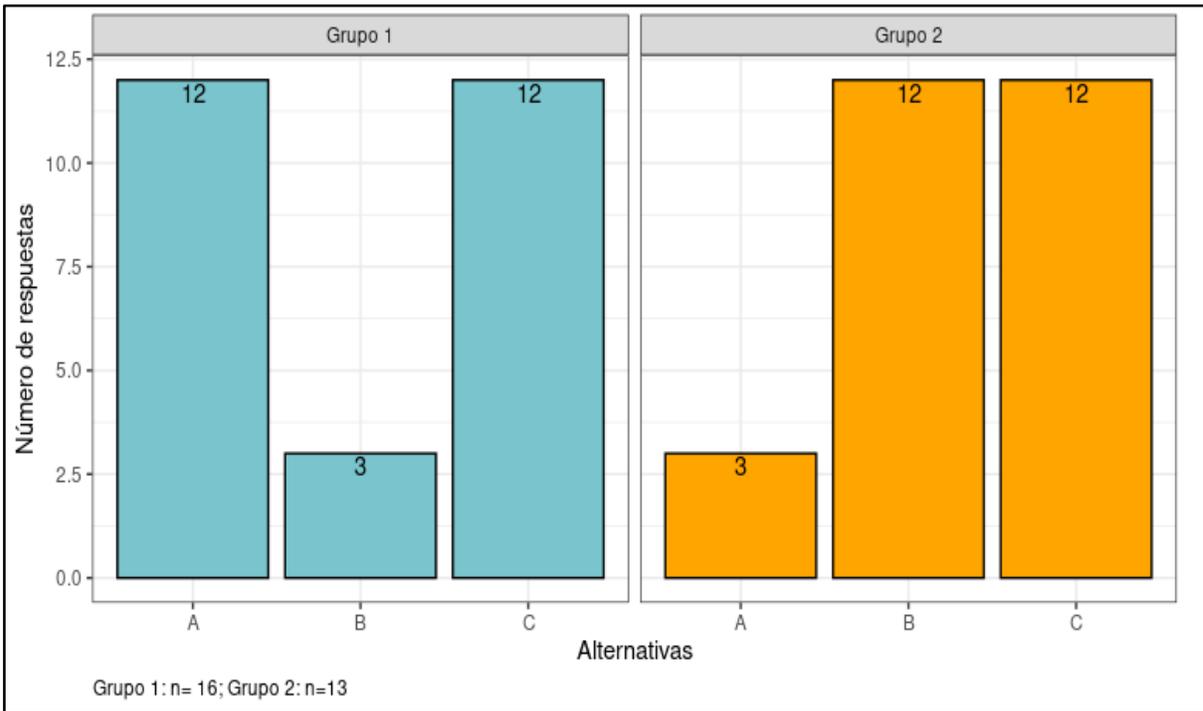


Figura 18: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N°12

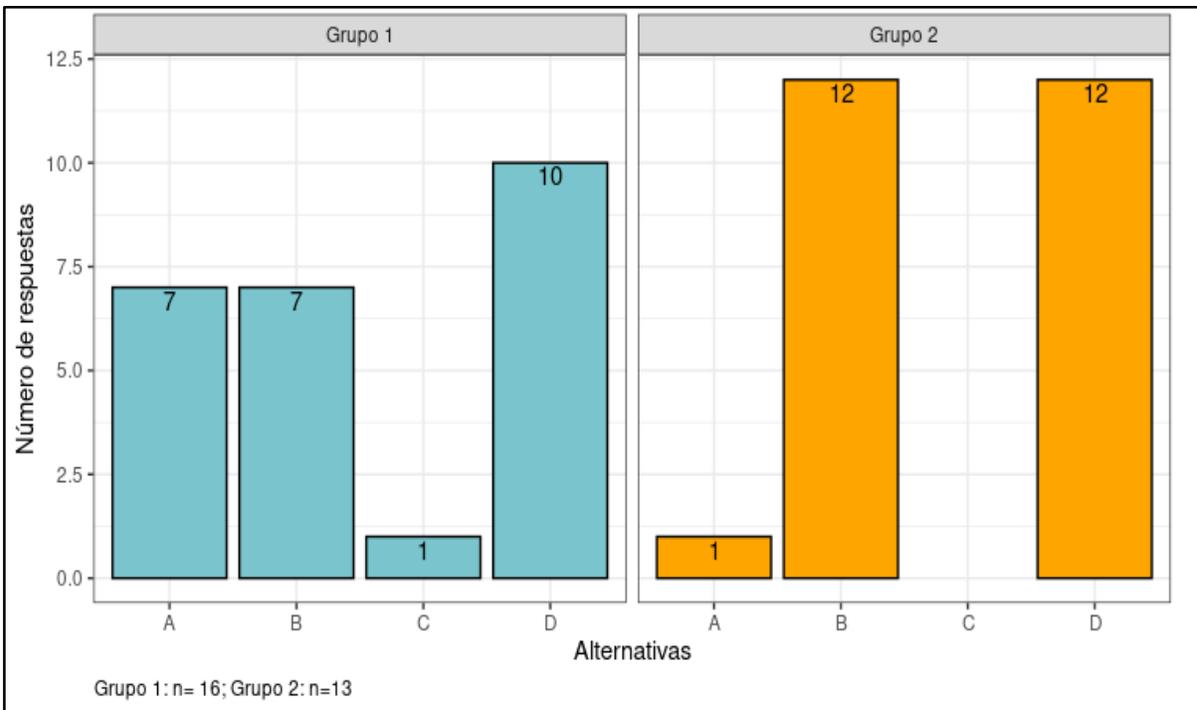


Figura 19: Distribución de respuestas por grupo encuestado para la pregunta N°13

