



RIESGO INFECCIOSO DE LOS FÁRMACOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS EMPLEADOS EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS

OBJETIVO Revisar la evidencia disponible acerca de los riesgos infecciosos relacionados con los fármacos sintéticos dirigidos utilizados en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas y las medidas de prevención de infecciones en este tipo de enfermedades. **MATERIAL Y MÉTODOS** Se seleccionaron los fármacos sintéticos dirigidos con indicación en enfermedades inflamatorias inmunomediadas que incluyen artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y dermatitis atópica. Se consultaron las fichas técnicas de los medicamentos y se realizó una búsqueda en Pubmed revisando los artículos y guías clínicas más relevantes. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES** Los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones respecto a la población general, en parte debido a los tratamientos inmunosupresores. El riesgo de infección asociado a estos tratamientos depende del mecanismo de acción. No existe evidencia de un riesgo aumentado de infecciones graves asociada al uso de apremilast. Por eso, antes de iniciar tratamiento con apremilast no es necesario realizar ningún tipo de prueba más allá de la monitorización clínica de la enfermedad. El tratamiento con inhibidores de JAK se ha asociado con un aumento del riesgo infeccioso, incluyendo la reactivación de tuberculosis, de herpes zóster, de hepatitis B, entre otras infecciones. Se debe valorar el estado de vacunación, realizar el cribado de infección por hepatitis B, tuberculosis latente y descartar infección activa, sistémica o localizada, antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de JAK. Las vacunas inactivadas recomendadas para los pacientes en tratamiento con inhibidores de JAK son: neumococo, gripe, hepatitis A, hepatitis B, herpes zóster y SARS-Cov-2. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en estos pacientes. No se dispone de datos suficientes que demuestren que apremilast o los inhibidores de JAK aumenten el riesgo de infección por COVID-19 y sus complicaciones. Es importante que, tanto los profesionales sanitarios como los pacientes conozcan las medidas de prevención de infecciones y reconozcan los signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con estos fármacos. **PALABRAS CLAVES** Fármacos sintéticos dirigidos, enfermedades inmunomediadas, riesgos infecciosos, herpes zóster, tuberculosis, vacunación.

índice

Introducción

Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)

Riesgos infecciosos

Valoración previa y seguimiento

Inhibidores de las quinasas Janus (JAK)

Riesgos infecciosos

Valoración previa y seguimiento

La COVID-19 en pacientes en tratamiento con FAME sintéticos dirigidos

Vacunas y recomendaciones

Situación en la Comunidad Foral de Navarra

Conclusiones

Bibliografía

PATRICIA GARCIA¹ | AMAYA ARRONDO² | MARIA DE MIGUEL²

(1) Servicio de Asesoría e Información del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones.

(2) Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Navarra.

Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea



ACCESO ABIERTO

Introducción

Los pacientes con enfermedades inflamatorias inmuno-mediadas presentan una mayor incidencia y gravedad de enfermedades infecciosas que la población general¹. Este mayor riesgo de infección se asocia a la edad avanzada, a la propia enfermedad y su grado de actividad, a las comorbilidades y a los tratamientos inmunosupresores que reciben estos pacientes².

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) tienen como finalidad frenar el curso progresivo de la misma, además de mejorar la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes. En función de su tamaño y método de obtención se clasifican en FAME sintéticos, moléculas pequeñas obtenidas por síntesis química, y FAME biológicos, grandes moléculas obtenidas mediante biotecnología. Los primeros en incorporarse al arsenal terapéutico fueron los FAME convencionales sintéticos de los que se desconoce si actúan en dianas concretas. Posteriormente se incorporaron los FAME dirigidos a dianas específicas, tanto sintéticos como biológicos³.

La inhibición de dianas específicas induce respuestas antiinflamatorias responsables del efecto terapéutico, pero también puede alterar la respuesta a infecciones agudas y al control de infecciones latentes o crónicas. Es importante que, tanto los profesionales sanitarios como los pacientes conozcan las medidas de prevención de infecciones y reconozcan los signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con estos fármacos⁴.

En este boletín nos centraremos en describir los riesgos infecciosos de los FAME sintéticos dirigidos empleados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmuno-mediadas: el inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y los inhibidores de las quinasas Janus (JAK). Revisaremos la evidencia disponible acerca de los riesgos infecciosos relacionados con dichos fármacos y las medidas de prevención de infecciones en este tipo de enfermedades. Los riesgos infecciosos de los FAME biológicos se trataron en un boletín anterior⁵.

Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4): apremilast

Riesgos infecciosos

Apremilast fue aprobado por la Comisión Europea (CE) en 2015 y está autorizado en el tratamiento de artritis psoriásica, psoriasis en placas y enfermedad de Behçet. Es un inhibidor de la PDE4, lo que resulta en una disminución de la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas 23 y 17 (IL-23 y IL-17) y las citoquinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10). Todos ellos están implicados en la artritis psoriásica y en la psoriasis. Apremilast ha demostrado

Los pacientes con enfermedades inflamatorias inmuno-mediadas presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones

su eficacia en el tratamiento de estas patologías, aunque puede aumentar el riesgo de infecciones⁶.

En ficha técnica están descritas las infecciones del tracto respiratorio superior como reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) y la bronquitis y nasofaringitis como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Además, las infecciones graves, incluyendo las oportunistas, y la transmisión de infecciones a través de vacunas vivas están incluidos como riesgos potenciales importantes en el Plan de Gestión de Riesgos de apremilast de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), actualizado en mayo de 2022^{7,8}.

La incidencia de infecciones no oportunistas sistémicas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica fue de 0,3%, 0,4% y 0,6%, para placebo, apremilast 20 mg/12 horas y apremilast 30 mg/12 horas, respectivamente. En los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,5% y 0,9% para placebo y apremilast 30 mg/12 horas, respectivamente. En el ensayo clínico de la enfermedad de Behçet fue de 1,9% y 0% para placebo y apremilast 30 mg/12 horas, durante las primeras 12 semanas, notificándose dos casos de infección grave en la fase posterior de tratamiento abierto con apremilast^{8,9}.

La incidencia de infecciones oportunistas sistémicas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica y psoriasis en placas fue baja ($\leq 0,1\%$ para apremilast). No se notificó ningún caso de tuberculosis activa, herpes zóster, reactivación de tuberculosis latente ni de hepatitis C. Sin embargo, en algunos de estos ensayos se excluyeron los pacientes con historia de tuberculosis o anticuerpos para la hepatitis C^{8,9}.

Los datos disponibles en el Plan de Gestión de Riesgos de la EMA muestran que la incidencia de infecciones no aumentó cuando los pacientes continuaron el tratamiento con apremilast a largo plazo⁸.

En un estudio de seguridad post-comercialización realizado en una cohorte de EE.UU. y financiado por el



laboratorio, se observó que la tasa de reactivación de herpes zóster, hepatitis C o tuberculosis era menor en pacientes tratados con apremilast en comparación con FAME biológicos y FAME convencionales utilizados en artritis psoriásica o psoriasis. Sin embargo, se debe tener precaución al interpretar los datos porque los resultados evaluados son eventos relativamente raros¹⁰.

Otros riesgos importantes a tener en cuenta son: ideación y comportamiento suicida, depresión, ansiedad, nerviosismo, vasculitis, neoplasias malignas, eventos cardiovasculares graves (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales), pérdida embriofetal y retraso en el desarrollo fetal en mujeres embarazadas⁸.

Valoración previa y seguimiento

Antes de iniciar el tratamiento con apremilast

No es necesario realizar ningún tipo de prueba más allá de la monitorización clínica de la enfermedad.

Durante el tratamiento con apremilast

Se debe prestar especial atención a los pacientes que muestren síntomas de alteraciones del estado de ánimo, pérdida de peso o eventos cardiovasculares graves^{7,8}.

Inhibidores de las quinasas Janus (JAK):

▼Tofacitinib, ▼Baricitinib, ▼Upadacitinib,
▼Filgotinib, ▼Abrocitinib

Riesgos infecciosos

Las JAK son una familia de tirosina quinasas vinculadas a muchos receptores intracelulares de citoquinas, de las que hay cuatro isoformas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Son moléculas de transducción de la señal intracelular que traducen los efectos de algunas citoquinas y factores de crecimiento a respuestas celulares. Estos mediadores son importantes en la defensa inmunitaria y en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

Los inhibidores de JAK comercializados difieren en su selectividad para las isoformas JAK específicas. Tofacitinib es considerado un inhibidor pan-JAK, baricitinib inhibe con mayor selectividad JAK1 y JAK2, upadacitinib inhibe preferentemente JAK 1 y el par JAK1/3, y filgotinib y abrocitinib son inhibidores altamente selectivos de JAK1. Sin embargo, esta diferencia en su selectividad no tiene una relación clara con su perfil de eficacia y seguridad en la práctica clínica¹¹⁻¹⁴.

No es necesario el cribado de tuberculosis antes del tratamiento con apremilast

▼Tofacitinib

Tofacitinib fue aprobado por la CE en 2017 y está autorizado en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil y colitis ulcerosa.

En ficha técnica están descritas la neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario como reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), y la tuberculosis, diverticulitis, pielonefritis, celulitis, herpes simple, gastroenteritis viral e infección viral como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las infecciones descritas como raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) fueron sepsis, tuberculosis diseminada, fascitis necrotizante, bacteriemia, bacteriemia estafilocócica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía neumocócica, neumonía bacteriana, encefalitis, infección por micobacteria atípica, infección por citomegalovirus y artritis.

Las infecciones descritas como muy raras ($< 1/10.000$) fueron tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica e infección por *Mycobacterium avium complex*¹¹.

Los factores de riesgo que se relacionaron con infecciones graves fueron la dosis de tofacitinib, edad avanzada, sexo masculino, linfopenia confirmada al inicio del tratamiento (< 1.000 cels/ μ L), tratamiento con otros inmunosupresores (incluidos los corticoides), antecedentes de diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, elevado índice de masa corporal y pacientes de ciertos países asiáticos¹⁵.

El riesgo de reactivación de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib parece ser dosis dependiente y estar incrementado en los pacientes japoneses, coreanos y aquellos con una enfermedad de larga evolución que han recibido dos o más FAME biológicos. El riesgo de infección por herpes zóster se eleva en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos < 1.000 cels/ μ L. El riesgo de reactivación de hepatitis virales crónicas se desconoce¹⁶.



Otros riesgos importantes a tener en cuenta son: tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), mielotoxicidad, anemia, hiperlipidemia, eventos cardiovasculares graves, neoplasias malignas, enfermedad pulmonar intersticial y perforación gastrointestinal, entre otros¹⁶.

▼Baricitinib

Baricitinib fue aprobado por la CE en 2017 y está autorizado en el tratamiento de artritis reumatoide y dermatitis atópica.

Las infecciones descritas en ficha técnica como reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) son infecciones respiratorias del tracto superior, y como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) herpes zóster, herpes simple, gastroenteritis, infecciones del tracto urinario y neumonía¹².

El herpes zóster es un riesgo conocido en el tratamiento con baricitinib, por eso está incluido en el Plan de Gestión de Riesgos de la EMA, actualizado en junio de 2022¹⁷. Sin embargo, el 89% de los casos notificados se clasificaron como no graves. Solo el 8,5% de los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide manifestaron herpes zóster multidermatomal. De todos los casos notificados, solo el 5% presentó como complicación neuralgia postherpética.

Al igual que con tofacitinib, el riesgo de reactivación de herpes zóster se vio incrementado en pacientes japoneses, de edad avanzada y en aquellos con una enfermedad de larga evolución que habían recibido dos o más FAME biológicos.

Los factores de riesgo que se relacionaron con infecciones graves fueron edad avanzada, tratamiento concomitante con corticoides, uso previo de FAME biológicos, tener bajo peso, sobrepeso u obesidad, y pacientes de origen asiático.

Otros riesgos importantes a tener en cuenta son: tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), mielotoxicidad, hiperlipidemia, neoplasias malignas y perforación gastrointestinal, entre otros¹⁷.

▼Upadacitinib

Upadacitinib fue aprobado por la CE en 2019 y está autorizado en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y dermatitis atópica¹³.

Las infecciones descritas con upadacitinib como muy frecuentes ($\geq 1/10$) fueron infecciones respiratorias de las vías altas. Se clasificaron como frecuentes ($\geq 1/100$ a

El tratamiento con inhibidores de JAK aumenta el riesgo de infecciones graves y oportunistas

$< 1/10$) las infecciones por herpes zóster, herpes simple, bronquitis, foliculitis y gripe, y como infecciones poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) se describieron neumonía, candidiasis oral y diverticulitis¹³.

Los factores de riesgo de riesgo para la reactivación de herpes zóster son similares a otros inhibidores de JAK, ya comentados.

La tasa de tuberculosis fue de 1,8 eventos por 100 pacientes/año, superior a las notificadas para tofacitinib (todas las dosis) y baricitinib (4 mg), que son 0,19 y 0,2 eventos por 100 pacientes/año, respectivamente.

Otros riesgos importantes a tener en cuenta son: tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), eventos cardiovasculares graves, neoplasias malignas y perforación gastrointestinal, entre otros¹⁸.

▼Filgotinib

Filgotinib fue aprobado por la CE en 2020 y está autorizado en el tratamiento de artritis reumatoide y colitis ulcerosa¹⁴.

Las infecciones descritas como reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron infección del tracto urinario e infección del tracto respiratorio superior, y como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) se describieron herpes zóster y neumonía¹⁴.

Tanto las infecciones graves y oportunistas, como la reactivación del herpes zóster están incluidos como riesgos conocidos en el Plan de Gestión de Riesgos de la EMA para filgotinib¹⁹, al igual que para los demás inhibidores de JAK. Sin embargo, a partir de los datos de los ensayos clínicos pivotaes para filgotinib, en el resumen de seguridad integrado, la tasa de infecciones graves y herpes zóster fue más baja que la publicada para los FAME biológicos²⁰.

Otros riesgos importantes a tener en cuenta son: tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), eventos cardiovasculares graves, neoplasias malignas, perforación gastrointestinal y teratogenicidad, entre otros¹⁹.



▼Abrocitinib

Abrocitinib fue aprobado por la CE en 2021 y está autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos. En el momento de redacción de este boletín no se encuentra comercializado en España.

En ficha técnica están descritas las infecciones por herpes simple y herpes zóster como reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y la neumonía como poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$). En los ensayos clínicos de abrocitinib frente a placebo se notificó con mayor frecuencia infecciones en los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg (34,9% y 34,8%) respecto a placebo (27,4%)²¹.

Se realizó un análisis de seguridad con los datos integrados de los ensayos clínicos de abrocitinib frente a placebo (uno de fase IIb, cuatro de fase III y uno de extensión). La proporción de pacientes con infecciones graves fue similar entre los grupos abrocitinib 200 mg, abrocitinib 100 mg y placebo. Las infecciones graves más frecuentes fueron de naturaleza herpética. No se notificó ningún caso de tuberculosis u otras infecciones oportunistas²².

Se observó un aumento de la tasa de incidencia por 100 pacientes/año de herpes zóster en los grupos abrocitinib 200 mg y 100 mg frente a placebo (5,16 y 1,90 frente a 0). En un análisis multivariante se observó un mayor riesgo de herpes zóster con la dosis de abrocitinib 200 mg, edad ≥ 65 años y dermatitis atópica grave al inicio del tratamiento. Igual que ocurre con otros inhibidores de JAK, estos eventos fueron en su mayoría de gravedad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento antiviral oral²².

En este análisis se observó un aumento en la tasa de incidencia por 100 pacientes/año de herpes simple en los grupos abrocitinib 200 mg y 100 mg frente a placebo (16,22 y 12,07 frente a 7,20). Sin embargo, las tasas de incidencia de eczema herpético fueron similares en el grupo abrocitinib 100 mg y placebo, sin notificarse ningún caso en el grupo abrocitinib 200 mg. Los factores de riesgo más significativos para el herpes simple o el eczema herpético fueron tener antecedentes médicos de herpes simple o eczema herpético y dermatitis atópica grave al inicio del tratamiento²².

Valoración previa y seguimiento

Antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de JAK

Es necesario valorar una serie de aspectos clave para minimizar el riesgo de infecciones. El estado de vacunación y el cribado de infecciones latentes en el momento del diagnóstico determinarán las medidas de prevención necesarias.

El tratamiento con inhibidores de JAK no se debe iniciar con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³ y se debe interrumpir con un RAL inferior a 500 células/mm³

Se deberá realizar una entrevista clínica que recoja la historia previa de infecciones, así como el riesgo de infección latente o activa de tuberculosis, estado de inmunización de hepatitis B y antecedentes de enfermedad y vacunación contra sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. También se deberá considerar la historia de viajes pasados y futuros planes de viajes a zonas con enfermedades infecciosas endémicas.

Se deberá descartar mediante examen físico signos de infección activa sistémica o local (gingivitis, candidiasis oral o vaginal). Estos fármacos están contraindicados en pacientes que presentan tuberculosis activa y en aquellos con infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas. Por ello, será necesario realizar un cribado de tuberculosis para la detección de tuberculosis latente. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con infecciones recurrentes, con historia de infecciones oportunistas o infecciones graves, en pacientes que residen o han viajado a zonas con micosis endémicas, o con condiciones concomitantes que predisponen a la infección.

En cuanto a las pruebas de laboratorio se deberá solicitar hemograma completo. No se debe comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³ y el tratamiento debe interrumpirse con un recuento inferior a 500 células/mm³.

Los inhibidores de JAK no deben administrarse en combinación con FAME biológicos o inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina, ya que se ve potenciado el efecto inmunosupresor y aumenta el riesgo de infecciones¹¹.

Un requisito para iniciar tratamiento con inhibidores JAK es el uso previo de un inhibidor de TNF a no ser que exista contraindicación a los mismos¹¹.



Los pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deberán recibir tratamiento con estos fármacos a menos que no pueda utilizarse otra alternativa terapéutica.

Durante el tratamiento con un inhibidor de JAK

Se debe realizar el siguiente seguimiento:

Infección

Se recomienda el seguimiento de los pacientes por la posible aparición de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con un inhibidor de JAK. En caso de infecciones virales o bacterianas activas clínicamente importantes, no se deben utilizar los inhibidores de JAK hasta que se complete el tratamiento antibiótico o antiviral, según corresponda, y hasta la resolución clínica de la infección.

Inmunización

Las vacunas atenuadas están contraindicadas, pero si se considera necesario y es factible, pueden abrirse ventanas terapéuticas para vacunar²³.

Consideraciones perioperatorias

El tratamiento con inhibidores de JAK puede aumentar el riesgo de infección perioperatoria, por lo que se debe interrumpir el tratamiento siete días antes de una intervención quirúrgica programada.

No se han realizado estudios que permitan determinar cuándo es adecuado reintroducir el tratamiento tras la cirugía. Sin embargo, distintas fuentes coinciden en que debe tomarse la decisión de reiniciar el tratamiento en función de aspectos clínicos. Como norma general, se recomienda esperar a que la herida se haya cerrado y no haya signos de infección. Este periodo suele durar un mínimo de dos semanas.

En el caso de una cirugía de urgencia, en la que es imposible suspender el tratamiento durante el periodo establecido, se recomienda ampliar la profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de infección grave²⁴.

En la tabla 1 se resumen los factores relacionados con las infecciones que se deben valorar antes y durante el tratamiento con un inhibidor de JAK²³⁻²⁵.

Como se ha explicado, el riesgo de infección asociado a estos tratamientos depende del mecanismo de acción. Por lo tanto, la valoración previa y el seguimiento es

Se recomienda valorar el estado de vacunación y cribado de infección por hepatitis B, tuberculosis y descartar infección activa antes de iniciar un inhibidor de JAK

diferente entre el inhibidor de PDE4 y los inhibidores de JAK, tal y como se muestra en la tabla 2.

La COVID-19 en pacientes en tratamiento con FAME sintéticos dirigidos

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor podrían tener mayor riesgo de infección por el coronavirus SARS-CoV-2 en comparación con la población general. Sin embargo, también es posible que dicho tratamiento esté asociado a una disminución de las complicaciones de la COVID-19 grave²⁷. De hecho, baricitinib se recomienda por la Organización Mundial de la Salud como opción terapéutica para la COVID-19 grave²⁸. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide, al igual que en la población general, se ha visto que los factores de riesgo para desarrollar una COVID-19 grave son la obesidad, la edad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva y la enfermedad renal crónica²⁹⁻³¹.

No disponemos de datos suficientes que demuestren que apremilast o los inhibidores de JAK aumenten el riesgo de infección por COVID-19 y sus complicaciones. Se necesitan más estudios para comprender mejor este riesgo.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de JAK son considerados un grupo prioritario para la vacunación con la dosis de recuerdo contra la COVID-19³² y son candidatos para la administración de las nuevas alternativas antivirales frente a la infección³³.

Vacunas y recomendaciones

La vacunación debe planificarse desde el momento del diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de JAK^{34,35}. Aunque no está justificado retrasar el tratamiento para vacunar si éste es urgente.



Tabla 1. Factores relacionados con infecciones a valorar antes y durante el tratamiento con un inhibidor de JAK.

Antes de iniciar el tratamiento	Entrevista	<ul style="list-style-type: none"> · Historia previa de infecciones por bacterias, hongos o virus herpes simple. · Riesgo de infección latente o activa de tuberculosis. · Estado de inmunización de hepatitis B. · Revisar antecedentes de enfermedad y vacunación contra sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. · Historia de viajes y futuros planes a zonas con enfermedades infecciosas endémicas.
	Examen físico	<ul style="list-style-type: none"> · Signos de infección activa sistémica o local.
	Pruebas de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> · Proteína C reactiva y hemograma completo. · Serologías: virus hepatitis A, B y C, Epstein-Barr, VIH, sarampión, rubéola y parotiditis. · Serología de varicela-zóster en pacientes sin historia previa de inmunización. · Análisis de orina si infecciones urinarias previas o síntomas compatibles.
	Cribado de tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> · Test de tuberculina y/o test de liberación de interferón-γ (IGRA). · Si prueba de cribado positivo, realizar radiografía de tórax. Tratar sólo si prueba de cribado positivo (isoniazida 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día con suplementos de vitamina B durante nueve meses. En caso de intolerancia: rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día durante cuatro meses).
Durante el tratamiento	Infección bacteriana o viral activa	Suspender el tratamiento hasta su resolución.
	Inmunización	Las vacunas atenuadas están contraindicadas.
	Intervención quirúrgica programada	Suspender siete días antes de la intervención.
	Intervención quirúrgica de urgencia	Ampliar profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de infección grave.

**Tabla 2.** Resumen de los riesgos infecciosos asociados a FAME sintéticos dirigidos²⁶.


Fármaco	TBC	Herpes zóster	VHB	Otras infecciones virales	PPJ	COVID-19	Valoración previa al tratamiento	Valoración durante el tratamiento	Otros riesgos relevantes
Inhibidor PDE4 Apremilast	No	No	No	ND	ND	ND	No es necesario cribado de tuberculosis.	Sin pruebas específicas.	Alteración del estado de ánimo. Pérdida de peso. Eventos cardiovasculares graves.
Inhibidores JAK Abrociclib Baricitinib Filgotinib Tofacitinib Upadacitinib	SI	SI	SI	CMV PML EBV	SI (en presencia de otros factores de riesgo*)	ND	Historia previa infecciones. Estado vacunación (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela). Inmunización VHB. Cribado tuberculosis. Descartar infección sistémica o local.	Suspender si infección activa hasta su resolución. Las vacunas atenuadas están contraindicadas. Interrumpir el tratamiento 7 días antes de una cirugía programada.	TVE (TVP y EP). Alteraciones hematológicas. Eventos cardiovasculares graves. Neoplasias malignas. EPI Perforación GI

TBC: Tuberculosis
VHB: Virus hepatitis B
PPJ: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
PDE4: Fosfodiesterasa-4
ND: No determinado
JAK: Quinasas Janus
CMV: Citomegalovirus

PML: Encefalopatía multifocal progresiva
EBV: Virus Epstein-Barr
TVE: Trombembolismo venoso
TVP: Trombosis venosa profunda
EP: Embolismo pulmonar
EPI: Enfermedad pulmonar intersticial
GI: Gastrointestinal

(*) Factores de riesgo: tratamiento previo o concomitante con corticoides, recuentos bajos de linfocitos, inhibidor de JAK a dosis altas²⁶.



Recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves con los inhibidores de JAK
 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2 de noviembre de 2022 

La EMA ha concluido que el aumento de riesgo de eventos cardiovasculares mayores, tromboembolismo venoso, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas, identificado en el estudio ORAL Surveillance, debe ser considerado un efecto de clase para todos los inhibidores de JAK.

Los pacientes ≥ 65 años, pacientes fumadores o exfumadores, o con otros factores de riesgo cardiovascular o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de JAK únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia.

En caso de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis.

Se recomienda realizar en todos los pacientes un examen dermatológico periódico.

Las vacunas atenuadas están contraindicadas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y deberán ser administradas al menos cuatro semanas antes del inicio del tratamiento o respetar un periodo de tiempo una vez finalizado el tratamiento. En el caso de tofacitinib se podrían administrar dos semanas antes, aunque es preferible aumentar este periodo a cuatro semanas¹¹.

Las vacunas inactivadas son seguras y no están contraindicadas en los pacientes en tratamiento inmunosupresor.

Entre éstas se incluyen la vacuna trivalente de la gripe, neumocócica (PCV13, PSV23), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae B*, virus del papiloma humano, tétanos y herpes zóster.

Las vacunas recomendadas en personas adultas con inmunodeficiencia, como es el caso de los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas que van a comenzar tratamiento con un inhibidor de JAK se muestran en la tabla 3^{36,37}.



Tabla 3. Recomendaciones de vacunación en personas con tratamiento inmunosupresor.

Infección	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	PCV13 y PSV23	Pauta secuencial: PCV13+PSV23 (intervalo recomendado 12 meses, mínimo 8 semanas)	PSV23, 5 años desde la dosis anterior
Gripe (<i>Virus influenza</i>)	Inactivada	1 dosis anual	
Hepatitis A	HA	Si riesgo* y hepatotoxicidad 2 dosis, pauta 0, 6 meses	
Hepatitis B	HB	Si riesgo** y hepatotoxicidad 3 dosis, 0, 1 y 6 meses	
Herpes zóster	RZV	2 dosis separadas mínimo 2 meses	
SARS-CoV-2	ARNm	Tres dosis, con la 2ª separada ≥ 21 días o 28 días*** de la 1ª, y la 3ª separada ≥ 28 días de la 2ª	Una dosis a los 5 meses de la última dosis

PCV13: Vacuna neumocócica conjugada 13 valente.
 PSV23: Vacuna neumocócica polisacárida 23 valente.
 HA: Hepatitis A.
 HB: Hepatitis B.
 RZV: Vacuna herpes zóster recombinante adyuvada.

(*) Vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, usuarios de drogas por vía parenteral, hepatopatía crónica, riesgo ocupacional).

(**) Vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, usuarios de drogas por vía parenteral, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, personas que reciben hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional).

(***) Según la vacuna usada: 21 días para Comirnaty®, 28 días para Spikevak®.

Gripe (*Virus influenza*)

La morbilidad de la gripe es mayor en pacientes inmunodeprimidos³⁸. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide tienen más probabilidades de sufrir complicaciones como hospitalización o neumonía al contraer la gripe³⁵.

Los datos publicados indican que la respuesta inmune a la vacuna de la gripe no se altera por el uso de anti-TNF, tocilizumab o tofacitinib³⁹⁻⁴¹.

Los pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores, como los inhibidores de JAK, son uno de los grupos en los que se recomienda la vacunación frente a la gripe. Se debe utilizar la vacuna inactivada trivalente siguiendo el esquema de inmunización habitual³⁶.

Neumococo (*Streptococcus pneumoniae*)

El *Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonía y meningitis en países occidentales. En los pacientes con artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal el riesgo de infección neumocócica se encuentra significativamente incrementado³⁵.

Actualmente existen dos variantes de vacuna disponibles: la neumocócica polisacárida (PSV23) y la neumocócica conjugada (PCV13). En el caso de pacientes adultos que reciben tratamiento inmunosupresor y que no hayan sido inmunizados previamente con PPSV23 o PCV13, se recomienda administrar las dos vacunas antineumocócicas disponibles de forma secuencial y empezando por la conjugada con el fin de maximizar la cobertura de serotipos⁴².

Herpes zóster

El herpes zóster es una enfermedad que se produce por la reactivación del virus varicela zóster que se encuentra latente en los ganglios de las raíces dorsales. Su incidencia aumenta de manera considerable con la presencia de inmunodepresión. Presenta una baja mortalidad, pero sus complicaciones, como la neuralgia postherpética, pueden ocasionar discapacidad y disminuir la calidad de vida de las personas que lo padecen^{43,44}.

Actualmente, hay dos vacunas autorizadas en España para la prevención del herpes zóster y la neuralgia postherpética:

- **La vacuna viva atenuada (ZVL)**, autorizada por la CE en 2006⁴⁵, indicada en personas mayores de 50 años. Se administra en pauta de una única dosis y está contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida.

Las vacunas atenuadas están contraindicadas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor

En los pacientes con infección crónica por VHB está indicada la profilaxis antiviral

- **La vacuna recombinante adyuvada (RZV)**, autorizada por la CE en 2018⁴⁶, indicada en personas mayores de 50 años y mayores de 18 años con algún factor de riesgo de inmunodeficiencia. Se administra con una pauta de dos dosis.

La vacuna RZV ha demostrado reducir de forma significativa la incidencia de herpes zóster y neuralgia postherpética en pacientes inmunodeprimidos. Diferentes estudios muestran que la eficacia de esta vacuna no se ve afectada por enfermedades de base como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica. El perfil de seguridad es similar en personas con factores de riesgo de inmunodepresión que en la población general⁴⁶.

Es por todo ello que, se incluye a los pacientes adultos en tratamiento con inhibidores de JAK como uno de los grupos prioritarios para la vacunación frente a herpes zóster con la vacuna RZV según las últimas recomendaciones aprobadas por la Comisión de Salud Pública en marzo de 2021⁴⁷.

El Departamento de Salud del Gobierno de Navarra ha comenzado en abril de 2022 a administrar la vacuna RZV a colectivos con factores de riesgo, como los pacientes adultos en tratamiento con inhibidores de JAK.

La pauta de administración en estos pacientes es de dos dosis intramusculares con intervalo mínimo de dos meses entre ellas, si es posible, antes del inicio del tratamiento. Se puede administrar de forma concomitante con la vacuna de la gripe estacional, con la vacuna frente a neumococo (PCV13 y PSV23), con la vacuna frente a



dTpa (difteria, tétanos y tosferina) de baja carga o con las vacunas frente a la COVID-19, en lugares de inyección distintos. No existen datos de administración concomitante con otras vacunas distintas a las anteriormente mencionadas por lo que se recomienda un intervalo mínimo de siete días para la administración de vacunas adicionales.

Hepatitis B

La hepatitis B es una infección hepática grave causada por el virus de la hepatitis B (VHB). La infección puede cronificarse y conlleva un aumento del riesgo de insuficiencia hepática, hepatocarcinoma o cirrosis.

Diferentes estudios han demostrado que el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide está incrementado tras el tratamiento con fármacos inmunosupresores⁴⁸.

El riesgo y la cinética de reactivación difieren según el tratamiento inmunosupresor empleado y el estatus de la infección, por lo que es imprescindible estratificar el riesgo individual para así poder adecuar las medidas preventivas⁴⁹.

Se recomienda realizar un cribado del estado de infección mediante los marcadores serológicos (antígeno de superficie [HBsAg], anticuerpo anti-core [HBcAc] y anticuerpo anti-antígeno de superficie [HBsAc]) antes de iniciar tratamiento inmunosupresor y vacunar a aquellos pacientes sin evidencia de infección y seronegativos^{25,49}.

Además, en los pacientes con HBsAg positivo se debe determinar la carga viral. En el caso de pacientes con evidencia de infección crónica (HBsAg+, HBcAc+ y HBsAc-) está indicada la profilaxis con entecavir 0,5 mg/día o tenofovir 245 mg/día, siendo necesario introducirla al menos dos semanas antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor de JAK y extendiéndose durante 12 meses tras su retirada. En el caso de pacientes con evidencia de infección pasada (HBsAg-, HBcAc+, con o sin HBsAc), la reactivación de VHB ocurre muy raramente, por lo que no se recomienda la profilaxis antiviral de rutina^{25,49}. En cualquier caso, se debe realizar una monitorización de transaminasas (ALT) y ADN-VHB para detectar una posible reactivación de la infección por VHB²⁵.

Se recomienda la vacunación frente al VHB en pacientes seronegativos sin evidencia de infección. La pauta de administración es de tres dosis de la vacuna recombinante a los 0, 1 y 6 meses. La respuesta a la vacuna debe medirse al mes de completar la pauta de vacunación. Es posible que la eficacia de la vacuna frente al VHB se vea disminuida en estos pacientes, por la propia enfermedad inflamatoria autoinmune y por los tratamientos inmunosupresores (previos o actuales). En estos casos, se podría considerar pautas vacunales con cuatro dosis

o con mayor carga antigénica (doble dosis de la pauta habitual)²⁵.

Tuberculosis

La tuberculosis es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis* que, tras la primoinfección, puede persistir en estado latente inactivo. En este estado la infección es asintomática, pero existe riesgo de reactivación en función del estado inmunológico del paciente⁵⁰. En España, más del 10% de los pacientes candidatos a recibir tratamiento con inmunosupresores presentan tuberculosis latente^{51,52}. En un análisis agrupado de ensayos clínicos y estudios de registro, observaron una tasa de infección de tuberculosis por 100 personas/año de 0,2 para tofacitinib y de 0,15 para baricitinib.

Las recomendaciones de cribado de tuberculosis latente y su tratamiento antes de administrar el tratamiento inmunosupresor han reducido el riesgo de tuberculosis activa en un 78-90%⁵². En España se recomienda la realización de dos técnicas: la liberación de interferón gamma (IGRA) y la prueba de la tuberculina (PT) para el diagnóstico⁵⁰. Además, deben evaluarse los antecedentes de tuberculosis^{25,53}. La radiografía de tórax se realizará únicamente en el caso de una prueba de cribado positiva.

Un estudio realizado en España en 2018 puso de manifiesto un bajo grado de adherencia a dichas recomendaciones (56%), donde solo el 36% de los encuestados solicitaba las pruebas diagnósticas recomendadas. Es esperable que un seguimiento más exhaustivo de las recomendaciones podría contribuir a reducir la incidencia de tuberculosis en los pacientes candidatos a recibir tratamientos biológicos e inhibidores de JAK⁵².

En el caso de tuberculosis latente, se recomienda retrasar el tratamiento inmunosupresor durante al menos tres semanas después de iniciar el tratamiento antituberculoso, excepto en los casos de urgencia clínica y bajo asesoramiento del especialista²⁵.

El tratamiento adecuado de la tuberculosis activa se define como, al menos seis meses de tratamiento con fármacos de primera línea que incluye al menos dos meses con la asociación rifampicina + isoniazina + pirazinamida + etambutol⁵⁰.

En el caso de tuberculosis latente, la pauta recomendada es isoniazida a dosis de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día con suplementos de vitamina B durante al menos nueve meses. En caso de intolerancia, se recomienda rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día durante cuatro meses⁵⁴. Cabe indicar que la rifampicina es un inductor del CYP3A4 y podría disminuir la exposición a los inhibidores de JAK disminuyendo su efectividad⁵⁵.



Situación en la Comunidad Foral de Navarra

Se puede observar en la figura 1 que el número de pacientes en tratamiento con apremilast e inhibidores de JAK ha ido aumentando en los últimos años a medida que se han ido comercializando en España. De entre los inhibidores de JAK, sigue siendo tofacitinib el de mayor uso, dado que es del que se tiene una mayor experiencia. Durante el último año, el número de pacientes tratados en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea con inhibidores de JAK fue mayor a los tratados con apremilast en patología reumática, tal y como se muestra en la figura 2. Esto puede ser debido a que apremilast tiene una eficacia más discreta que los inhibidores de JAK en patología reumática. El uso de los inhibidores de JAK en dermatología

fue bajo comparado con el uso de apremilast, ya que este último tiene indicación en psoriasis además de en artritis psoriásica. Unido a esto, la utilización de inhibidores de JAK en dermatitis atópica es de carácter reciente.

Se consultó la base de datos de reacciones adversas de la farmacovigilancia española (FEDRA) para obtener las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) con el criterio de infecciones o infestaciones graves relacionadas con apremilast o con inhibidores de JAK. Desde julio de 2014 hasta junio de 2022 se han notificado 18 RAM que cumplen estos criterios relacionadas con apremilast, 39 con tofacitinib, 31 con baricitinib y seis con upadacitinib.

Figura 1. Número de pacientes en tratamiento con apremilast y con inhibidores de JAK desde su comercialización en España. Base de datos de la Farmacia Hospitalaria del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

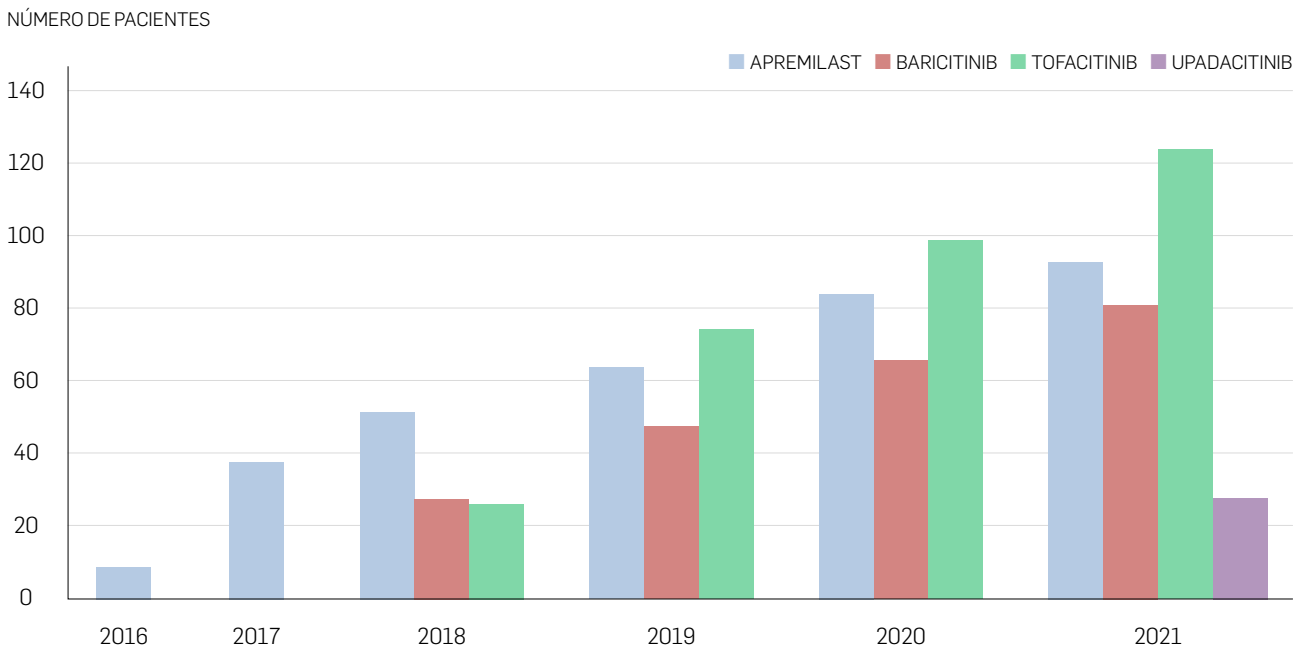
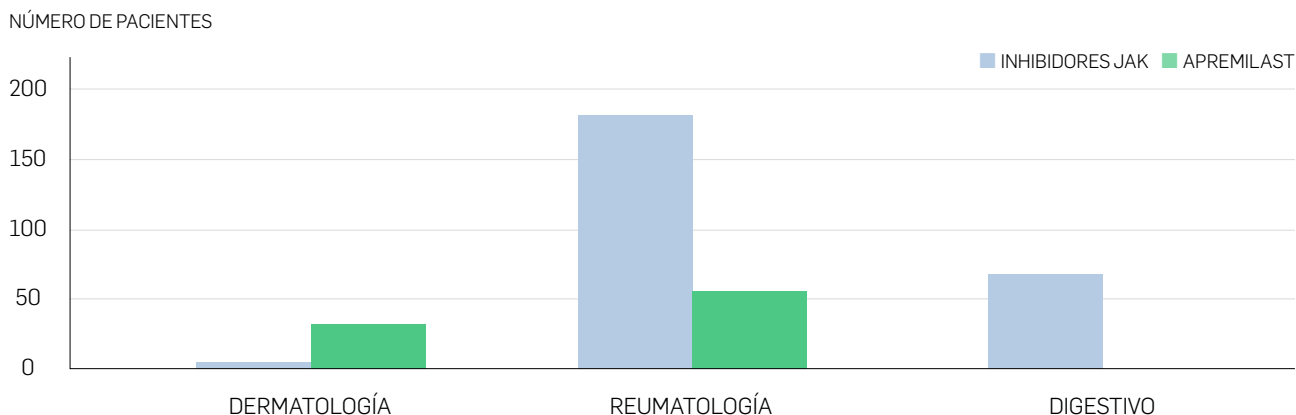


Figura 2. Número de pacientes tratados en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea con apremilast o con inhibidores de JAK por servicio médico en el último año (junio 2021-junio 2022).



Conclusiones

Los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones respecto a la población general.

El tratamiento con fármacos inmunosupresores aumenta el riesgo de infecciones graves y oportunistas.

No existe evidencia de un riesgo aumentado de infecciones graves, incluidas las infecciones oportunistas, asociada al uso de apremilast.

El tratamiento con inhibidores de JAK se ha asociado con un aumento del riesgo infeccioso, incluyendo la reactivación de tuberculosis, de herpes zóster, de hepatitis B entre otras infecciones.

Actualmente no se dispone de datos suficientes que demuestren que apremilast o los inhibidores de JAK aumenten el riesgo de infección por COVID-19 y sus complicaciones.

Se recomienda valorar el estado de vacunación del paciente en el momento del diagnóstico administrando las vacunas necesarias y realizar el cribado de infección por hepatitis B, tuberculosis latente y descartar infección activa, sistémica o localizada antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Las vacunas inactivadas recomendadas para los pacientes en tratamiento con inhibidores de JAK son: neumococo, gripe, hepatitis A, hepatitis B, herpes zóster y SARS-CoV-2. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en estos pacientes. En ocasiones es posible interrumpir temporalmente el tratamiento inmunosupresor creando ventanas terapéuticas en las que administrarlas.

Es importante que, tanto los profesionales sanitarios como los pacientes conozcan las medidas de prevención de infecciones y reconozcan los signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con estos fármacos.



Bibliografía

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287-2293. <https://doi.org/10.1002/art.10524>
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2294-2300. <https://doi.org/10.1002/art.10529>
3. Grupo de trabajo de la GUIPAR. *Guía de Práctica Clínica Para El Manejo de Pacientes Con Artritis Reumatoide.* 2019th ed. (Sociedad Española de Reumatología, ed.); 2019. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
4. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S2-S9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.029>
5. Irigoyen I, Goñi O. Riesgos infecciosos asociados a los fármacos biológicos utilizados en enfermedades inflamatorias de origen inmune. *Bol Inf Farm Navar.* 2020;28(3):1-17. http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+28/BIT+28+N+3.htm
6. Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014;26(9):2016-2029. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.05.014>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Apremilast (Otezla®).*; 2015. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114981001/FT_114981001.html
8. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Summary of Risk Management Plan for Apremilast.*; 2022. https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/otezla-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Apremilast (Otezla®) En Psoriasis Cutánea y Artritis Psoriásica.*; 2015. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-apremilast-Otezla.pdf?x81697>
10. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes Zoster, Hepatitis C, and Tuberculosis Risk with Apremilast Compared to Biologics, DMARDs and Corticosteroids to Treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Epidemiol.* 2020;12:153-161. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S239511>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Tofacitinib (Xeljanz®).*; 2017. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178007/FT_1171178007.html
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Baricitinib (Olumiant®).*; 2017. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170002/FT_1161170002.pdf
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Upadacitinib (Rinvoa®).*; 2019. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Filgotinib (Jyseleca®).*; 2020. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480001/FT_1201480001.html
15. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD open.* 2020;6(3). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001395>
16. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Summary of the Risk Management Plan for Tofacitinib.*; 2022. https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/xeljanz-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
17. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Summary of Risk Management Plan for Baricitinib.*; 2022. https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/olumiant-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
18. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Summary of Risk Management Plan for Upadacitinib.*; 2022. https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/rinvoq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
19. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Summary of Risk Management Plan for Filgotinib.*; 2021. https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/jyseleca-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
20. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Informe de Evaluación EPAR de Filgotinib.*; 2021. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/jyseleca-h-c-005113-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf
21. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Ficha Técnica Abrocitinib (Cibinqo®).*; 2021. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211593009/FT_1211593009.html
22. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):693-707. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00618-3>
23. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Jt Bone Spine.* 2016;83(2):135-141. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.08.008>
24. Larrosa García M, Juárez Giménez JC, Lalueza Broto P, Trallero Araguas E. Actualización de las recomendaciones sobre el manejo del tratamiento antirreumático en el perioperatorio de la cirugía de artroplastia de cadera y rodilla. *El Farm Hosp.* 2018;2013:4-12.



25. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-468. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
26. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S53-S70. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.009>
27. Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut*. 2021;70(4):725-732. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322539>
28. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
29. Marín-Jiménez I, Zabana Y, Rodríguez-Lago I, Marín L, Barreiro-de Acosta M, Esteve M. COVID-19 y enfermedad inflamatoria intestinal: preguntas surgidas de la atención y seguimiento de los pacientes durante la fase inicial de la pandemia (febrero-abril 2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(7):408-413. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.05.003>
30. Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*. 2020;69(7):1335-1342. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321269>
31. Quartuccio L, Valent F, Pasut E, Tascini C, De Vita S. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: A population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. *Jt Bone Spine*. 2020;87(5):439-443. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.05.003>
32. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación del Sistema Nacional de Salud. *Estrategia de Vacunación COVID-19. Actualización 9*; 2021. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion9_Modificada_EstrategiaVacunacion.pdf
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Criterios Para Valorar La Administración de Las Nuevas Alternativas Terapéuticas Antivirales Frente a La Infección Por SARS-CoV-2*; 2022. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
34. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
35. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):317-328.
36. Ministerio de Sanidad. Vacunas y Programa de Vacunación. Accessed June 30, 2022. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/home.htm>
37. Ministerio de Sanidad. *Guía Sobre Utilización de Vacunas Para Personal Sanitario. Estrategia de Vacunación Frente a COVID-19*; 2022. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Guia_utilizacion_vacunas_personalsanitario.pdf
38. Marín AC, Gisbert JP, Chaparro M. Immunogenicity and mechanisms impairing the response to vaccines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11273-11281. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11273>
39. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-1026. <https://doi.org/10.1002/acr.22246>
40. Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.003>
41. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687-695. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207191>
42. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
43. Centro Nacional de Epidemiología. *Situación de La Varicela y Herpes Zóster En España*; 2014. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/Informe_situacion_Varicela_HZ_Espana_1998-2012.pdf
44. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M-J, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv vaccines*. 2015;3(4):109-120. <https://doi.org/10.1177/2051013615599151>
45. Agencia Europea del Medicamento (EMA). *Ficha Técnica Zostavax*; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Shingrix®*; 2018. https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1181272001/FT_1181272001.html
47. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. *Recomendaciones de Vacunación Frente a Herpes Zoster*; 2021. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiS7bDUht36AhUCixoKHamGBCAQFnoECA&url=https%3A%2F%2Fwww.sanidad.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2FprevPromocion%2Fvacunaciones%2FprogramasDeVacunacion%2Fdocs%2FHerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf&usg=AOvVaw3lUff4H72xMhJh7ILDsRHA



48. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59(10):1340-1346. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.208413>

49. Chen Y-M, Yang S-S, Chen D-Y. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.10.002>

50. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, et al. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(1):36-45. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.016>

51. Zabana Y, Domènech E, San Román AL, et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1387-1391. <https://doi.org/10.1002/ibd.20496>

52. Quirós S, de la Rosa D, Uranga A, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Patients who are Candidate for Biological Therapies in Spain? A Multidisciplinary Survey. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(10):510-517. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.004>

53. Riestra S, Taxonera C, Zabana Y, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):51-66. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.006>

54. Rúa-Figuerola, Íñigo; Calvo Alén J, Cuadrado Lozano MJ, Freire González MM, Martínez-Taboada VM., Muñoz Fernández S, Úcar Angulo E. *Manual SER de Diagnóstico y Tratamiento de Las Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas*. Vol 1.; 2014. https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/Manual_ERAS.pdf

55. Zhang Z, Deng W, Wu Q, Sun L. Tuberculosis, hepatitis B and herpes zoster in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2019;11(4):321-333. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0113>



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

M^a Teresa Acín Gericó

Natalia Alzueta Istúriz

M^a Jose Ariz Arnedo

Amaya Echeverría Gorriti

Gabriela Elizondo Rivas

Patricia García González

Ruth González Santo Tomás

Oihane Goñi Zamarbide

Miguel Ángel Imizcoz Zubicaray

Leire Leache Alegria

Yolanda Martínez Cámara

Iván Méndez Lopez

Luis Carlos Saiz Fernandez

Lorea Sanz Álvarez

Bianka Tirapu Nicolás

EDITOR

Javier Garjón Parra