



RIESGOS INFECCIOSOS ASOCIADOS A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE ORIGEN INMUNE

OBJETIVO Revisar la evidencia disponible acerca de los riesgos infecciosos relacionados con los fármacos biológicos utilizados en las enfermedades inflamatorias de origen inmune. **MATERIAL Y MÉTODOS** Se seleccionaron los fármacos biológicos con indicación en enfermedades inflamatorias de origen inmune, que se dispensen desde las Unidades de Farmacia de Pacientes Externos del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Se consultaron las fichas técnicas de los medicamentos y se realizó una búsqueda en Pubmed revisando los artículos y guías más relevantes. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES** El riesgo asociado a las terapias inmunosupresoras se deduce en muchas ocasiones de su mecanismo de acción y establecer una relación causal a veces es complicado. Realizar el cribado de tuberculosis se ha asociado a la reducción del riesgo de reactivación de la tuberculosis latente de hasta 7 veces y, por el momento, se recomienda mantener las recomendaciones basadas para las terapias anti-TNF- α para el resto de terapias biológicas. Aunque el herpes zoster es uno de los efectos adversos más frecuentes con las terapias anti-TNF- α , existe controversia respecto a la causalidad debido a que los pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes presentan un mayor riesgo del mismo. Se recomienda realizar cribado de VHB y VHC. En pacientes con HBsAg negativo es recomendable administrar la vacuna previamente al inicio de la terapia biológica y los pacientes con HBsAg positivo deben recibir profilaxis. Las vacunas con microorganismos atenuados están contraindicadas durante el tratamiento biológico y se recomienda vacunar frente a la gripe y el neumococo a todos los pacientes que reciban estas terapias. Antes del inicio de la terapia se recomienda realizar cribado de VIH, descartar embarazo, y valorar otras patologías como insuficiencia cardíaca, citopenias, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad desmielinizante o enfermedad tumoral. **PALABRAS CLAVE** Fármacos biológicos, enfermedades inflamatorias, tuberculosis, riesgos infecciosos, vacunación.

IRATI IRIGOYEN RODRIGUEZ
OIHANE GOÑI ZAMARBIDE

Subdirección de Farmacia. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea

índice

[Introducción](#)

[Mecanismos de acción y riesgo de infección de las terapias biológicas](#)

[¿Cuáles son los riesgos infecciosos que más preocupan?](#)

[Vacunas](#)

[Cáncer](#)

[Otros riesgos](#)

[Sospechas de reacciones adversas a medicamentos \(RAM\) notificadas por el sistema de farmacovigilancia de Navarra](#)

[Bibliografía](#)

Introducción

Los fármacos biológicos son, según la Agencia Europea del Medicamento, aquellos productos que se elaboran por biotecnología a partir de células cultivadas de bancos celulares, con la excepción de metabolitos microbianos como, los antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono, y otras sustancias de bajo peso molecular.

Estas terapias han sido diseñadas de forma que actúan de manera específica sobre una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad¹.

En esta revisión nos centraremos en las terapias de dispensación hospitalaria y administración ambulatoria por vía subcutánea. Hay que destacar que, aunque muchos de los estudios comparativos de estos fármacos se realizan con infliximab (antagonista del factor de necrosis tumoral- α , anti-TNF- α), este fármaco no está incluido en esta revisión por ser de administración intravenosa.

Mecanismos de acción y riesgo de infección de las terapias biológicas

En muchas ocasiones el riesgo asociado a las terapias inmunosupresoras se deduce de su mecanismo de acción. La mayoría de los casos de complicaciones infecciosas poco comunes se han observado con el uso post-comercialización de los fármacos (como es el caso de tuberculosis activas con los tratamientos anti-TNF- α , leucoencefalopatía multifocal progresiva por natalizumab...). Por lo tanto, es importante considerar el riesgo a este tipo de infecciones a pesar de que no se haya observado en los ensayos clínicos pivotales².

En la práctica clínica, establecer una relación causal entre un fármaco y una mayor incidencia de infecciones es complicado, debido a que existen diversos factores que contribuyen a este hecho, como haber recibido otras terapias inmunosupresoras previas o de forma concomitante, la fisiopatología y el estadio de la enfermedad, la duración de la terapia y dosis acumulada del fármaco^{2,3}. Es importante que el paciente conozca y reconozca los riesgos y los síntomas de alarma, al menos los más frecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento biológico se debe descartar que haya una infección activa (sistémica o localizada), ya que es una contraindicación para el inicio de la terapia biológica^{2,4}. En pacientes con antecedentes de

infecciones de repetición o sepsis se debe valorar minuciosamente el balance beneficio-riesgo y mantener una máxima vigilancia. Los tratamientos biológicos, además de interferir en las respuestas agudas, también pueden reducir la capacidad de controlar las infecciones latentes o crónicas².

Terapias anti-TNF- α : adalimumab, golimumab, certolizumab pegol y etanercept

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) está involucrado en la respuesta inmune adaptativa, participando en la formación de granulomas y desarrollo de fagosomas, por lo que teóricamente, estas terapias podrían aumentar la susceptibilidad a patógenos intracelulares. Debido a que las micobacterias sobreviven en los macrófagos en pacientes con tuberculosis latente, los tratamientos anti-TNF- α pueden causar una reactivación o diseminación de la tuberculosis. Además, pueden causar neutropenia, aumentando de este modo el riesgo de sufrir una infección fúngica invasiva. Sin embargo, el TNF- α no está implicado en la respuesta inmune innata frente a bacterias patógenas extracelulares⁵.

Una revisión sistemática publicada en el año 2015 concluyó que los fármacos anti-TNF- α (a dosis estándar o altas) aumentaban el riesgo de infección grave respecto a las terapias modificadoras de la enfermedad tradicionales⁶.

Inhibidores de la interleukina (IL)

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que evalúa la seguridad de los diferentes anti-interleukina en diversas indicaciones (artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, etc.). La mediana de duración de los estudios fue de 24 semanas, mostró un aumento significativo del riesgo de infección grave próximo al doble con el uso de terapias anti-interleukina respecto a placebo [OR (IC 95%): 1,97 (1,58 a 2,44)] (NNH: 67). También se observó un mayor número de infecciones oportunistas en estudios con una mediana de duración de 54 semanas [OR (IC 95%): 2,35 (1,09 a 5,05) (NNH: 250)]⁴.

Fármacos anti-IL -12/23: ustekinumab

Las IL-12 y IL-23 participan en la respuesta inmune innata y adaptativa aumentando la actividad citotóxica de las



células Natural Killer e inducen la polarización de linfocitos T helper-1 y de las células CD4-T. Por lo tanto, cabe esperar que ustekinumab aumente la susceptibilidad a las infecciones intracelulares. Por otro lado, la IL-23 es la responsable de la diferenciación y mantenimiento de la población de células T helper-17, de lo que se deduce una mayor susceptibilidad a infecciones fúngicas en los pacientes en tratamiento con ustekinumab⁷. Aunque se advierte de este riesgo en la ficha técnica, las infecciones micóticas no aparecen como las reacciones adversas más frecuentes, únicamente se cita la infección micótica vulvovaginal como reacción adversa poco frecuente⁸.

Fármacos anti-IL-23: guselkumab y tildrakizumab

Inhiben de manera específica IL-23, por lo tanto, teóricamente no se producen ciertos efectos adversos que se han relacionado con otros mecanismos de acción, por ejemplo, un aumento en la incidencia de infecciones oportunistas^{9,10}. En las fichas técnicas aparecen las infecciones del tracto respiratorio entre las reacciones adversas más frecuentes^{11,12}.

Fármacos anti-IL-17: secukinumab, ixekizumab y brodalumab

La IL-17 es una citokina con efectos proinflamatorios. La implicación clínica del bloqueo de IL-17 se puede deducir de las inmunodeficiencias primarias derivadas de mutaciones sin sentido (poliendocrinopatía autoinmune de tipo 1), en la que se observa una mayor susceptibilidad a infecciones mucocutáneas por *Candida spp* (raramente diseminadas o invasivas). Aparentemente, la función inmunológica que cumple IL-17 no es tan relevante como el TNF- α y secukinumab no tiene efecto in vitro sobre la latencia de *Mycobacterium tuberculosis* dentro de los granulomas⁷.

Comparando secukinumab con etanercept no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infecciones en general¹³. Aunque se evidencia una mayor incidencia dosis-dependiente de infecciones por *Candida spp* con secukinumab respecto a etanercept, todas las infecciones fueron infecciones mucocutáneas no graves y no aparecen entre los efectos adversos más comunes recogidos en las fichas técnicas de estos fármacos (excepto tiña con brodalumab)⁷.

Fármaco anti-IgE: omalizumab

Se une a la IgE y evita la unión de ésta al receptor de IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI) en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. La importancia de IgE en la respuesta frente a los parásitos hace plantearse que tratamientos como el omalizumab puedan aumentar la susceptibilidad de infecciones parasitarias⁷.

Antes de iniciar un tratamiento biológico se debe descartar que haya una infección activa, ya que es una contraindicación para el inicio de la terapia biológica

Los ensayos clínicos pivotaes y un estudio post comercialización realizados en diferentes indicaciones, no mostraron un aumento de las reacciones adversas relacionadas con la inmunosupresión. Únicamente en un ensayo realizado en pacientes con urticaria idiopática se observó un aumento de las infecciones del tracto respiratorio superior respecto a placebo⁷.

En pacientes con un elevado riesgo crónico de infección helmíntica, un ensayo controlado con placebo en pacientes alérgicos demostró un ligero incremento en la proporción de infección con omalizumab. La proporción de infección helmíntica en el programa clínico global, donde no se buscaba este tipo de infecciones, fue inferior a 1 en 1.000 pacientes¹⁴.

Fármacos anti-IL-5: mepolizumab, reslizumab y benralizumab

La IL-5 es una glicoproteína caracterizada por su capacidad de colaborar en el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos y, en menor medida de células B. La eosinofilia es una característica distintiva de las infecciones parasitarias y algunos protozoos.

En una revisión sistemática se observó un aumento en las infecciones respiratorias con mepolizumab respecto a placebo, pero no se ha descrito ningún caso de infección por parásitos relacionada con el uso de estos fármacos⁷. En las fichas técnicas de los fármacos, las infecciones aparecen como reacciones adversas frecuentes.



Fármacos anti-IL-6: tocilizumab, sarilumab y siltuximab

La IL-6 es una citokina implicada en la inflamación, la regulación del sistema inmune y regeneración tisular. En las inmunodeficiencias primarias de IL-6 se observa un aumento en la susceptibilidad a los microorganismos como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus intermedius*⁷.

Aunque en los ensayos clínicos el riesgo de infección grave fue relativamente bajo¹⁵, en estudios de seguridad a largo plazo el riesgo de infecciones oportunistas e infecciones bacterianas graves ha sido similar o incluso mayor a otros tratamientos como los anti-TNF- α ¹⁶.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse debido a la supresión de los reactantes de fase aguda¹⁷.

Fármacos anti-IL-1: anakinra y canakinumab

La IL-1 es una citokina proinflamatoria muy activa, capaz de estimular la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, además de inducir la síntesis de citokinas proinflamatorias como la IL-1b y la IL-18¹⁸.

La mayoría de evidencia proviene de ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide con anakinra y para el tratamiento de la gota con canakinumab. Se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones, generalmente de carácter leve o moderado. La aparición de estos efectos adversos parece atribuible al mecanismo de acción de los fármacos, ya que en el ensayo clínico CANTOS (anakinra vs placebo) donde se incluyeron pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (sin enfermedad autoinmune), también se observó un aumento de la incidencia de neutropenia dosis dependiente y una frecuencia de infecciones mortales o sepsis significativamente mayor respecto a placebo¹⁹.

La tasa acumulada de infecciones graves es similar a la observada con otras terapias modificadoras de la enfermedad como tocilizumab y los datos indican que se mantiene constante a lo largo de los años⁷.

Fármacos anti-IL4: dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleukina-4 y la interleukina-13²⁰. En los ensayos clínicos no se observó un aumento en el riesgo de infecciones y tampoco hubo evidencia de una mayor incidencia de infecciones graves u oportunistas respecto a placebo. Se observó una tasa ligeramente más alta de infecciones por herpes simple pero una menor incidencia de infeccio-

nes graves por herpes zoster^{21,22}. En la ficha técnica no indica que sea necesario realizar cribado previo al inicio del tratamiento, salvo cuando se sospeche de infección por helmintos. Si se confirma, se recomienda tratar la infección antes de iniciar el tratamiento.

Anticuerpo monoclonal humano de IgG1: belimumab

Belimumab inhibe la supervivencia de las células B y reduce su diferenciación a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas²³.

En los ensayos clínicos y en la fase de extensión con un periodo de seguimiento total de 7 años, las infecciones de carácter leve-moderado fueron el efecto adverso más común. Se observó una incidencia de infecciones oportunistas del 2,3%²⁴ y en un estudio fase 2 de 13 años de seguimiento, la incidencia de infecciones (incluyendo las infecciones oportunistas) fue de 5,1/100 pacientes-año²⁵. No se han estudiado los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antecedentes o infección activa por virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC) y se desconoce el riesgo de utilizar belimumab en pacientes con tuberculosis activa o latente, por lo que se recomienda considerar el balance beneficio/riesgo en estos casos²³.

Anticuerpo monoclonal humano anti-CD28: abatacept

Inhibe la activación de los linfocitos T que expresan CD28, disminuyendo así la producción de TNF- α , interferón- γ e IL-2²⁶.

En los ensayos clínicos las tasas de infecciones con abatacept son similares a las de los pacientes tratados con metotrexato²⁷ y presenta menor incidencia (estadísticamente significativa) de infecciones graves que certolizumab²⁸.

Se ha relacionado con un menor riesgo de infección que requiera hospitalización que con tratamientos anti-TNF- α , aunque un estudio observó que la diferencia se debía especialmente a infliximab y no resultaba significativa cuando se comparaba con adamilumab y etanercept²⁹.



Tabla 1. Principales efectos adversos de los fármacos biológicos.

Fármaco	Indicación	Nombre comercial / Año autorización	Principales reacciones adversas	
ANTI-TNF- α	Etanercept	Enbrel® (2002); Benepali®, Erelzi®	Infecciones, reactivación de tuberculosis, cambios psoriasisiformes en la piel, exacerbación de enfermedades desmielinizantes, lupus inducido, cáncer de piel no melanocítico.	
	Adalimumab	Humira® (2015); Amgevita®; Hulio®; Hyrimoz®; Imraldi®		
	Certolizumab Pegol	Cimzia® (2009)		
	Golimumab	Simponi® (2009)		
ANTI-IL-12/23	Ustekinumab	Artritis psoriásica Psoriasis vulgar Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn	Stelara® (2009)	Infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior), dolor orofaríngeo, mareo, cefalea, diarrea, náuseas, prurito, artralgia y mialgia.
ANTI-IL-23	Guselkumab	Psoriasis en placas	Tremfya® (2017)	Infecciones del tracto respiratorio superior, herpes simple, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor de espalda.
	Tildrakizumab	Psoriasis en placas	Ilumetri® (2018)	Infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor de espalda.
ANTI-IL-17	Secukinumab	Artritis psoriásica Psoriasis en placas Espondilitis anquilosante	Cosentyx® (2015)	Infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior), rinorrea, diarrea.
	Ixekizumab	Psoriasis en placas Artritis psoriásica	Taltz® (2016)	Infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior), dolor orofaríngeo, náuseas.
	Brodalumab	Psoriasis vulgar	Kyntheum® (2017)	Gripe, tiñas, cefalea, neutropenia, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, artralgia.
ANTI-IgE	Omalizumab	Asma Urticaria idiopática crónica	Xolair® (2009)	Cefalea, dolor abdominal, piroxia, infecciones parasitarias por helmintos
ANTI-IL-5	Mepolizumab	Asma eosinofílica	Nucala® (2015)	Infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones del tracto urinario, dolor de cabeza, de espalda y dolor abdominal.
	Reslizumab	Asma eosinofílica	Cinqaero® (2016)	Elevación de la CPK en sangre
	Benralizumab	Asma eosinofílica grave	Fasenra® (2018)	Infecciones (sobre todo faringitis bacteriana, viral y estreptocócica), cefalea, fiebre y reacciones de hipersensibilidad.
ANTI-IL-6	Tocilizumab	Artritis reumatoide Artritis reumatoide juvenil Síndrome de liberación de citocinas	Roactemba® (2009)	Infecciones, reactivación de tuberculosis, perforación intestinal, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia, hiperlipidemia.
	Sarilumab	Artritis reumatoide	Kevzara® (2017)	
	Siltuximab	Enfermedad del Castelman multicéntrica	Sylvant® (2014)	
ANTI-IL-1	Anakinra	Artritis reumatoide	Kineret® (2015)	Reacciones alérgicas, elevación de enzimas hepáticas, infecciones, neutropenia, trastornos pulmonares.
	Canakinumab	Síndrome de fiebre periódica Síndromes periódicos asociados a la criopirina Síndrome periódico asociado al receptor del TNF Síndrome de hiperinmunoglobulina D Deficit de mevalonato kinasa Fiebre mediterránea familiar Enfermedad de Still Artritis gotosa	Ilaris® (2017)	Infecciones del tracto respiratorio (neumonía, bronquitis, síntomas gripales, infección vírica, sinusitis, rinitis, faringitis, tonsilitis, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior), infección de oído, celulitis, gastroenteritis, infección del tracto urinario, candidiasis vulvo-vaginal, neutropenia.
ANTI-CD-28	Abatacept	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Artritis idiopática juvenil	Orencia® (2007)	Infecciones, reactivación de tuberculosis, leucocitopenia.
ANTI-IL-4	Dupilumab	Dermatitis atópica Asma Rinosinusitis crónica con poliposis nasal	Dupilent® (2017)	Conjuntivitis, herpes oral, eosinofilia, cefalea, conjuntivitis alérgica, prurito ocular y blefaritis
ANTI-IgG-1	Belimumab	Lupus eritematoso sistémico	Benlysta® (2011)	Infecciones bacterianas, bronquitis, infecciones del tracto urinario, gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, leucopenia, depresión, migraña, diarrea, náuseas, dolor en extremidades.



¿Cuáles son los riesgos infecciosos que más preocupan?

Tuberculosis

Se debe tener en cuenta, además de la duración limitada de los ensayos clínicos, que la mayoría de ellos se realizan en áreas de baja incidencia de tuberculosis (Estados Unidos y Europa Occidental) y en ocasiones no tienen la potencia suficiente para detectar los efectos adversos menos frecuentes. En los ensayos clínicos recientes se realiza cribado y se excluyen pacientes con infección latente por tuberculosis. Ello ha llevado a una disminución en la incidencia de tuberculosis relacionada con los fármacos^{15,30}. Realizar el cribado de tuberculosis se ha asociado a la reducción del riesgo de reactivación de la tuberculosis latente de hasta 7 veces³¹.

Para decidir si testar la tuberculosis se deben considerar otros factores de riesgo del paciente como su procedencia, ámbito laboral, terapias inmunosupresoras previas y otras comorbilidades como diabetes o insuficiencia renal crónica³². Durante la terapia con anti-TNF- α se recomienda repetir las pruebas de detección, de manera anual, únicamente a los pacientes con factores de riesgo⁵.

El consenso de la Sociedad Española de Reumatología recomienda tratar la tuberculosis latente cuando se cumpla una de las siguientes situaciones: a) contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c) test de Mantoux positivo; o d) lesiones residuales en la radiografía de tórax¹.

En el protocolo realizado por el Servicio de Reumatología y el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario de Navarra³¹, se recomienda realizar una anamnesis dirigida sobre contactos de riesgo y test de Mantoux con repetición a la semana si es negativo o una prueba de sangre (Quantiferon®). Dada la mayor incidencia de falsos negativos de estas pruebas en pacientes en tratamiento con corticoides, se recomienda solicitar también una radiografía de tórax para excluir lesiones que sugieren infección activa.

Se ha observado que en los pacientes que han presentado tuberculosis como complicación de la terapia con anti-TNF- α se puede reanudar de manera segura la terapia inmunosupresora tras completar el tratamiento antituberculoso correcto¹⁵.

Terapias anti-TNF- α : adalimumab, golimumab, certolizumab pegol y etanercept

Se ha observado un aumento del riesgo de tuberculosis con estas terapias³³⁻³⁵. Las revisiones sistemáticas muestran un aumento aproximadamente de 4 veces en la tasa de tuberculosis respecto a los que no están expuestos al fármaco³⁰.

Fármacos anti-interleukina-12/23: ustekinumab

En el registro global de pacientes con artritis reumatoide no se ha observado un riesgo mayor de tuberculosis en tratamiento con ustekinumab, pero hay que considerar que en todos los ensayos clínicos era necesario comprobar si existía tuberculosis latente y en ese caso, tratarla³⁰.

Fármacos anti-interleukina-17: secukinumab, ixekizumab y brodalumab

Se ha demostrado que el uso de secukinumab no tiene efecto in vitro sobre la latencia de *Mycobacterium tuberculosis* dentro de los granulomas⁷.

Un estudio de secukinumab con datos de 21 ensayos clínicos con diferentes dosis y en diferentes indicaciones, unido a datos obtenidos post-comercialización, no mostró ningún caso de reactivación de tuberculosis³⁶. Tampoco se notificaron casos de tuberculosis activa con secukinumab, ixekizumab ni brodalumab.

Durante los últimos años se han publicado varios datos de seguridad que apoyan la ausencia de tuberculosis asociada a los fármacos con este mecanismo de acción^{13,36-38}.

Fármacos anti-interleukina-6: tocilizumab, sarilumab y siltuximab

Existe contradicción con los datos reportados para tocilizumab. Por un lado, no se han notificado casos de reactivación de tuberculosis a pesar de que en la mayoría de los ensayos clínicos no era un criterio de exclusión y no se realizaba cribado¹⁵ y, por otro lado, se están observando casos en los estudios post-comercialización.

En un análisis de datos conjuntos de tocilizumab se reportó una incidencia de tuberculosis de 93 casos por 100.000 pacientes-año, aunque todos los casos fueron en áreas con una prevalencia de tuberculosis media-alta⁷.

Algunos estudios post-comercialización sugieren que el riesgo es similar al observado con terapias anti-TNF- α y muestran una mayor incidencia de infección por otras micobacterias y de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*^{30,39}.

Fármacos anti-interleukina-1: anakinra y canakinumab

La IL-1 se produce en granulomas pulmonares de pacientes con tuberculosis pulmonar activa. Algunos modelos animales sugieren que las terapias anti-IL-1 aumentan la susceptibilidad a tuberculosis. Ciertos polimorfismos del gen de IL-1B pueden influir en el riesgo de tuberculosis extrapulmonar en la población⁷.



Se han comunicado pocos episodios de tuberculosis en los ensayos clínicos y aunque existen casos de reactivación de tuberculosis descritos, los datos combinados de los ensayos y registros nacionales, no muestran un aumento en el riesgo de tuberculosis^{7,30}.

Anticuerpo monoclonal humano anti-CD28: abatacept

La tasa de tuberculosis en pacientes en tratamiento con abatacept parece inferior a la de los antagonistas TNF- α . En todos los ensayos clínicos, con un total de 4.149 pacientes, se encontraron 8 casos de tuberculosis, lo que refleja una tasa de incidencia de 0,07 [0,03 a 0,13] por 100 pacientes-año²⁷.

Otros mecanismos

Hasta la fecha no se han notificado casos de reactivación ni de tuberculosis activa con guselkumab⁹ ni dupilumab²¹.

Es poco probable que los fármacos anti-IgE (omalizumab) o anti-citocinas Th2 (dupilumab, mepolizumab) aumenten el riesgo de tuberculosis, debido a que el aumento de Th2 podría empeorar la respuesta en el control de la tuberculosis. De hecho, no se ha observado un aumento en el riesgo de tuberculosis con estos fármacos, a pesar de que no se haya requerido realizar pruebas de cribado ni en los ensayos clínicos ni en el uso post-comercialización³⁰.

En definitiva

Previo al tratamiento con un anti-TNF- α

Realizar cribado en todos los pacientes antes de iniciar terapias anti-TNF- α .

Los pacientes con historia de tratamiento parcial frente a tuberculosis, test de Mantoux positivo*, lesiones radiográficas sugestivas de infección latente o contacto reciente con algún paciente con tuberculosis, deben iniciar tratamiento con isoniazida 300 mg/día o 900 mg 2 veces por semana, durante 6 meses (65% efectividad) a 12 meses (75% efectividad)³¹. Completar el tratamiento con isoniazida antes de iniciar la terapia biológica. Se iniciará el tratamiento biológico a los 1-2 meses de finalizar el tratamiento tuberculostático^{30,40}.

En caso de historia previa de tuberculosis, se debe realizar cribado mensual los 3 primeros meses.

Realizar el cribado de tuberculosis reduce hasta 7 veces el riesgo de reactivación de la tuberculosis latente

Se deben monitorizar regularmente los pacientes que presenten una radiografía compatible con tuberculosis pasada o haya constancia de una tuberculosis anterior extrapulmonar.

Los pacientes con infección activa por tuberculosis deben recibir terapia antituberculosa durante mínimo 2 meses antes de iniciar la terapia con un anti-TNF- α ⁴⁰.

Durante el tratamiento con un anti-TNF- α

Cuando se desarrolle tuberculosis durante la terapia biológica, se debe considerar suspender el fármaco anti-TNF- α , al menos, hasta el inicio de la terapia antituberculosa, preferiblemente hasta completar el tratamiento antituberculoso. Si la enfermedad lo permite, lo ideal sería reiniciar la terapia anti-TNF- α 1-2 meses tras el tratamiento antituberculoso.

En el caso de que se suspenda la terapia biológica por la tuberculosis, se debe ser consciente de que el paciente podría presentar un cuadro de respuesta inflamatoria exagerada que aparece a las 4-20 semanas de la discontinuación de la terapia y mejora con la administración de corticoides o la reintroducción del anti-TNF- α ³⁰.

Con el resto de fármacos

Las fichas técnicas de secukinumab⁴, ixekizumab⁴³, abatacept²⁶, anakinra⁴⁴, ustekinumab⁴⁵, tocilizumab¹⁷, sarilumab⁴⁶, canakinumab⁴⁷ y guselkumab¹¹ recomiendan realizar cribado antes del inicio de tratamiento.

Por el momento parece razonable mantener las recomendaciones basadas para las terapias anti-TNF- α para el resto de terapias mencionadas^{4,30}.



(*) No es útil la prueba de la tuberculina (Mantoux) en los pacientes inmunodeprimidos con una radiografía que no muestre alteraciones. Se debe realizar una evaluación de riesgos de manera individual. Siempre que el tratamiento no esté contraindicado se recomienda tratar la tuberculosis latente, teniendo en cuenta que no son contraindicaciones la hepatitis crónica, neuropatía periférica (prevenible con piridoxina), consumo abusivo y regular de alcohol, embarazo ni infección previa por tuberculosis⁴¹.

Herpes zoster

Es uno de los efectos adversos más frecuentes con las terapias anti-TNF- α ⁴. Existe un aumento del riesgo de herpes zóster en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes⁴⁹⁻⁵¹. Se ha estimado que los pacientes con artritis reumatoide tienen entre un 65-90% mayor riesgo de herpes zóster respecto a la población general⁵⁰. Sin embargo, en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica parece que el riesgo es menor y no es comparable al observado en artritis reumatoide⁴⁹.

Una revisión de 41 estudios determinó que había un aumento en el riesgo de herpes zóster cuando se combinaban fármacos biológicos con otras terapias moduladoras de la enfermedad. Esto no se observó cuando se empleaban en monoterapia. Actualmente no existe evidencia suficiente para determinar el riesgo con los inhibidores de IL 12/23, 17 y 23 o apremilast⁴.

En un estudio de cohortes (n=19.282) se observó, en el grupo de tratamiento con anti-TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab-pegol), una incidencia de 51 casos/100.000 pacientes-año; siendo herpes zoster la infección oportunista más frecuente, seguida de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y *Legionella spp*³⁵. Diferentes estudios han mostrado que las terapias anti-TNF- α al menos duplican el riesgo de herpes zóster^{52,5}. En un estudio se vio que las infecciones por herpes fueron más frecuentes en el grupo de etanercept que con secukinumab, aunque la incidencia de herpes zoster fue comparable¹³.

Un análisis retrospectivo encontró una incidencia de herpes zóster del 2,5% dentro del primer año de tratamiento con ustekinumab. También se notificaron casos de meningitis por virus varicela zóster. Se notificaron dos casos de herpes zóster en pacientes tratados con mepolizumab en dos ensayos clínicos diferentes y en una revisión sistemática que incluye siete ensayos clínicos. También se han notificado casos de virus varicela zóster con anakinra y canakinumab. El riesgo observado en los ensayos clínicos con belimumab varía respecto a placebo, ya que en algunos casos se observa una mayor incidencia (6,2% vs 5,1%) y en otros casos ha resultado menor que con placebo²⁵.

En definitiva

Aunque una revisión reciente no encuentra un mayor riesgo durante el tratamiento con abatacept y tocilizumab⁵, en ambas fichas técnicas reconocen la infección por herpes zóster como un efecto adverso frecuente.

Existe controversia respecto a la causalidad relacionada con estas terapias, ya que estos pacientes presentan un aumento de riesgo de herpes zóster debido a su enfermedad de base.

Las vacunas con microorganismos atenuados están contraindicadas durante el tratamiento biológico

Reactivación de VHB y VHC

Se han notificado casos de reactivación de VHB e incluso casos de fracaso hepático fulminante^{5,15}, aunque en otros pacientes con VHB no se observa alteración de la función hepática o incluso disminuye la carga viral durante el tratamiento con antagonistas TNF- α .

No se encontraron episodios de reactivación de VHB en pacientes en tratamiento con ustekinumab con antígeno de superficie (HBsAg) positivo o con riesgo de infección oculta de VHB (HBsAg negativo, anticuerpos anti-Core positivo) que recibieron profilaxis; sí se observaron casos de reactivación en pacientes con HBsAg positivo que no recibieron profilaxis (2 pacientes de 7). También se observó que un paciente con VHC, cirrosis y carcinoma hepatocelular tratado, sufrió una reactivación de VHC y hepatocarcinoma durante la terapia con ustekinumab. Se recomienda realizar cribado⁵.

La mayor parte de la información que existe sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con VHC se basa en terapias anti-TNF- α . Se han notificado pocos casos de empeoramiento de VHC durante la terapia con antagonistas TNF- α y se ha observado buena respuesta clínica en el tratamiento concomitante de etanercept y antivirales para VHC¹⁵. En una revisión sistemática que reunía los datos de 153 pacientes VHC positivos que recibían terapia con antagonistas TNF- α , se identificó un caso confirmado y cinco casos sospechosos de empeoramiento de la infección por VHC⁵.

En caso de infección latente de VHC, se recomienda valorar la opción de utilizar un tratamiento anti-TNF- α y en caso de no administrar tratamiento antiviral se debe monitorizar la función hepática y viremia¹⁵.

La información de tocilizumab y hepatitis proviene de series de casos. Existen dos casos publicados de pacientes con VHB (recibiendo tratamiento) y un caso de un paciente con VHC que fueron tratados de manera satisfactoria con tocilizumab. Además, pequeñas series de casos informaron que 2 de 25 pacientes con exposición previa a VHB tuvieron una viremia sostenida durante el trata-



miento con tocilizumab⁷. En el registro de notificaciones post-comercialización de Japón que incluye 52 pacientes con exposición previa a VHB (se desconoce su estado serológico) no se han descrito casos de alteraciones hepatobiliares debido a la reactivación de VHB o VHC⁷.

Tampoco se han notificado casos de reactivación de VHB y VHC en pacientes con terapias anti-IL-17 (también se realizaba cribado en la mayoría de los ensayos clínicos)⁵.

No existe un consenso sobre el uso de abatacept en pacientes con VHB o VHC. Existen casos en pacientes con VHB no activo, normalmente asociados a tratamiento profiláctico, o con VHC, en los que no se ha observado un deterioro significativo de la función hepática²⁷. Se recomienda valorar el balance beneficio/riesgo y monitorizar estrechamente la función hepática y la carga viral en pacientes con VHB o VHC en tratamiento con abatacept.

En definitiva

Se recomienda realizar serología y marcadores de VHB⁷.

Se recomienda realizar cribado para VHC y, en caso positivo, valorar la necesidad de tratamiento antiviral teniendo en cuenta el riesgo de reactivación. En caso de infección latente, se recomienda utilizar preferentemente un tratamiento anti-TNF- α y, aunque no se administre tratamiento antiviral, se debe monitorizar la función hepática y viremia^{5,15}.

Los pacientes con HBsAg positivo deberían recibir profilaxis antes del inicio de la terapia inmunosupresora. La profilaxis con lamivudina 100mg/día se ha relacionado con buenos resultados a corto plazo¹⁵.

En pacientes con HBsAg negativo es recomendable administrar la vacuna previa al inicio de la terapia biológica^{5,15}.

Vacunas

Es importante establecer un programa de vacunación antes de iniciar tratamiento inmunomodulador con una terapia biológica.

Generalmente las vacunas con microorganismos atenuados están contraindicadas, ya que debido al grado de inmunosupresión que inducen las terapias, el riesgo potencial de infección es importante¹. Sin embargo, hacen falta más estudios para confirmarlo, ya que algunos estudios observacionales sugieren que puede ser más seguro de lo que se pensó inicialmente⁵.

Aunque la administración de vacunas no vivas no está contraindicada, preocupa la posible reducción en la respuesta a las mismas durante las terapias biológicas

modificadoras de la enfermedad⁵. En algunas como dupilumab y canakinumab, la ficha técnica incluye que no se ve afectada la respuesta a las vacunas no vivas^{20,47}.

Vacuna frente a la gripe

Algunos estudios han demostrado un aumento en la tasa de incidencia de la gripe en pacientes con artritis reumatoide^{5,51}. La incidencia de complicaciones por gripe en estos pacientes también es mayor, especialmente en pacientes ≥ 70 años. Las terapias anti-TNF- α se asocian de manera independiente con una mayor probabilidad de padecer síntomas de gripe [OR (95% IC):2,4 (1,2 a 4,8)]⁵⁹.

Excepto en la terapia con rituximab y posiblemente con abatacept, parece que el resto de las terapias biológicas no evitan que haya una respuesta inmunológica suficiente ante la vacuna de la gripe⁵.

Se recomienda administrar la vacuna frente a la gripe a todos los pacientes que vayan a recibir terapias biológicas inmunosupresoras.

Vacuna frente a *Streptococcus pneumoniae*

Los pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico tienen un mayor riesgo de neumonía por neumococo, siendo el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva especialmente alto en pacientes jóvenes, de 18 a 49 años⁵.

Se ha observado una menor cantidad de anticuerpos tras la vacuna PCV-13 en 22 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept, en monoterapia o junto a metotrexato, respecto a pacientes sin tratamiento biológico o metotrexato. Aun así, la vacuna resultó eficaz y segura en estos pacientes⁵.

Se recomienda administrar la vacuna frente a neumococo a todos los pacientes que vayan a recibir terapias biológicas inmunosupresoras.

Vacuna frente al virus del papiloma humano

En mujeres con lupus eritematoso sistémico hay una mayor prevalencia de virus papiloma humano genital (incluyendo los serotipos de alto riesgo) y lesiones intraepiteliales escamosas, por lo que, se recomienda una citología anual a partir de los 21 años en mujeres inmunodeprimidas³¹.

En pacientes con artritis reumatoide o esclerosis sistémica la prevalencia del virus del papiloma humano es comparable a la observada en la población general⁵. Debido a la inmunosupresión, se debe administrar la vacuna a los pacientes con artritis reumatoide que cumplen con la indicación^{58,60}.



Vacuna frente al virus de la varicela zoster

La vacuna Zostavax® (microorganismos atenuados) está contraindicada en personas con inmunodeficiencia⁶ pero, por otro lado, los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (incluida la terapia con corticoides) para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves (insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colagenosis, asma bronquial grave) están predispuestos a desarrollar una varicela grave.

Una revisión reciente apoya la administración de una vacuna recombinante para todos los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica mayores de 50 años o en los menores de 50 años en tratamiento con tofacitinib, corticoides o tratamiento combinado, considerando de manera individualizada el resto de los pacientes⁴.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, recomiendan vacunar frente a la varicela en pacientes con terapias biológicas esperando al menos 1 mes tras finalizar la terapia biológica o vacunar 2-4 semanas antes del inicio de la terapia biológica⁵.

Vacuna frente al virus de la hepatitis B

La prevalencia del VHB en la población con enfermedades autoinmunes reumáticas parece ser similar a la población general, en algunos estudios se ha visto una prevalencia incluso menor⁵.

Se recomienda realizar serología de VHB, analizando el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y el anticuerpo frente al HBsAg (Anti-HBs). La vacunación de hepatitis B es eficaz en la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunes inflamatorias y en pacientes con HBsAg negativo es recomendable administrar la vacuna previa al inicio de la terapia biológica^{5,15}.

Otras vacunas

Las vacunas de la hepatitis A y poliomielitis (virus inactivados) o las vacunas del meningococo C y del *Haemophilus influenzae* B (conjugadas), no están contraindicadas porque no están formadas por microorganismos vivos, pero tampoco están indicadas de forma expresa en los pacientes con tratamientos biológicos. Su administración, por lo tanto, es posible en función de cada caso.

Cáncer

Ante un paciente con antecedente de cáncer sólido se debe valorar el riesgo de recidiva, ya que parece haber un riesgo aumentado de carcinoma basocelular en pacientes con artritis reumatoide¹. Recientemente una revisión sistemática ha relacionado el uso de terapias anti-interleukina con un mayor riesgo de cáncer respecto

En pacientes con HBsAg negativo es recomendable administrar la vacuna antes del inicio de la terapia biológica

a placebo en pacientes con diferentes enfermedades reumáticas [OR (95% IC): 1,52 (1,05 a 2,19)]⁴.

Existe controversia respecto al riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas con tratamientos anti-TNF- α en artritis reumatoide y no parece existir asociación en espondilitis anquilosante. Por el momento, se desaconseja el uso de terapias anti-TNF- α en pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa¹.

Otros riesgos

Se ha relacionado el tratamiento con antagonistas TNF- α y tocilizumab con la aparición de neuritis óptica, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes, por lo que se suspenderán en caso de aparición¹.

Cuando un paciente va a someterse a una cirugía mayor programada, la Sociedad Española de Reumatología recomienda suspender temporalmente la terapia considerando la semivida y efecto inmunosupresor de la terapia. En general, se acepta que, en ausencia de complicaciones, se podría reintroducir la terapia a los 10-14 días¹.

Se recomienda realizar cribado de VIH en pacientes de riesgo y solamente emplear terapias biológicas en pacientes con VIH estable y >200/mL CD4 por riesgo de reactivación si la carga viral no está controlada^{15,5}.

No hay datos ni recomendaciones sobre el uso durante el embarazo y la lactancia en humanos para los medicamentos biológicos más recientes: sarilumab, ustekinumab, ixekizumab, secukinumab, belimumab; ni tampoco para apremilast. En embarazo y lactancia certolizumab se considera la primera alternativa, siendo el adalimumab la segunda opción más segura³¹.

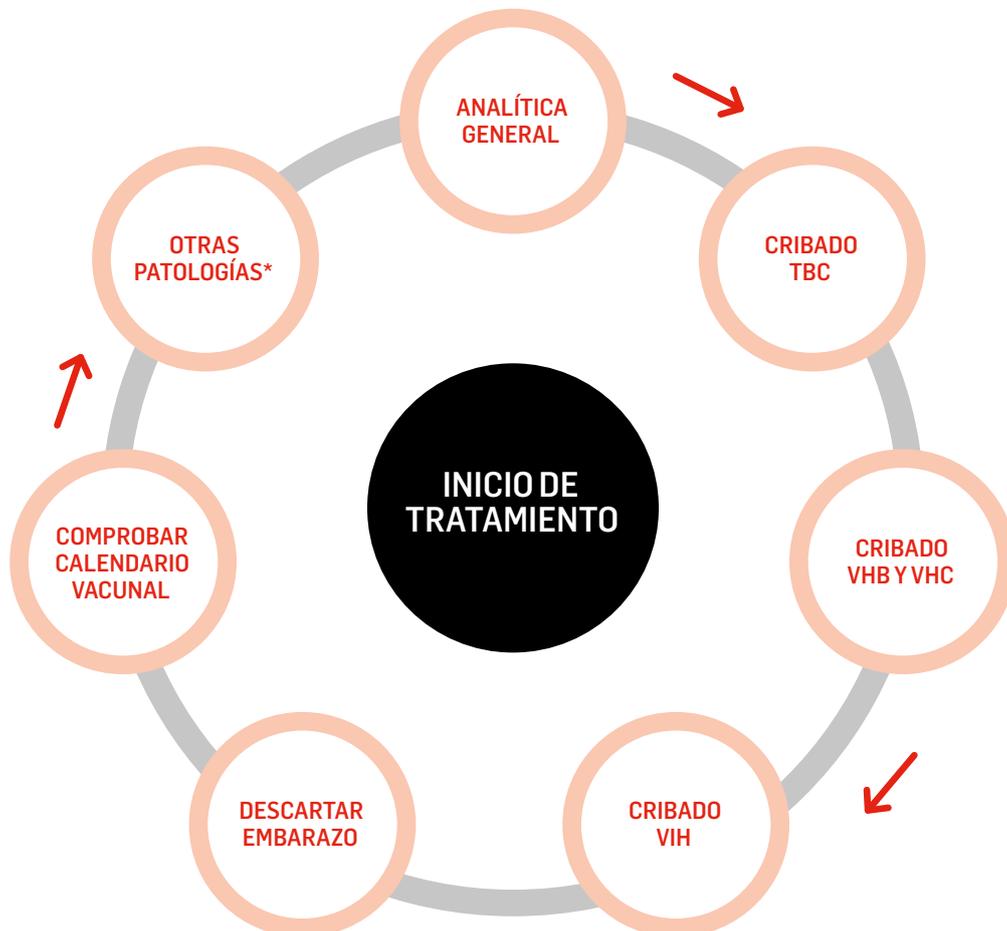
Se desaconseja el embarazo durante la administración de estas terapias.



Tabla 2. Recomendaciones de vacunación en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.

Vacuna	Clasificación microbiológica	Recomendación
Gripe	Microorganismos fraccionados	Recomendada
	Subunidades	
Neumococo	Polisacáridos simples	Recomendada
	Conjugadas	
Hepatitis b	Recombinante	Recomendada en seronegativos
Virus papiloma humano	Recombinante	Posible
Hepatitis A	Inactivada	Posible
Poliomielitis	Inactivada	Posible
Meningococo C	Conjugada	Posible
Haemophilus influenzae B	Conjugada	Posible
Varicela	Atenuada	Contraindicada
Parotiditis/Rubeola/Sarampión	Atenuada	Contraindicada
Fiebre amarilla	Atenuada	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Atenuada	Contraindicada

Figura 1. Factores a valorar antes del inicio de tratamiento con terapia biológica.



(*) Valorar minuciosamente en cada caso de insuficiencia cardíaca, citopenias, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad desmielinizante o enfermedad tumoral.

Tabla 3. Resumen de la evidencia de los riesgos infecciosos con las terapias biológicas.

Fármaco	Aumento de riesgo de infecciones	Riesgo TBC/cribado	Riesgo herpes zoster	Riesgo de VHB	Observaciones y recomendaciones
Anti-TNF-α • Adalimumab • Etanercept • Infliximab • Certolizumab • Golimumab	Moderado/ elevado	• Evidencia clara del aumento de riesgo tanto in vitro como con su uso en la práctica clínica. • Cribado: SI	Si	Si	• Determinar infección crónica VHB antes de iniciar terapia. • Profilaxis antiviral en pacientes HbsAg-positivo mientras estén en tratamiento. • Vigilancia de carga viral VHB en pacientes anti-HBc-positivo, pacientes HbsAg-negativo para evaluar reactivación eventual de infección oculta VHB. • Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario). • Vacunación antiviral apropiada, según edad del paciente.
Anti-IL-6 • Tocilizumab • Sarilumab • Siltuximab	Moderado	• Riesgo similar a los anti-TNF- α . • Cribado: SI	Controversia	Si	• Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario). • Vacunación antiviral apropiada, según edad del paciente.
Anti-IL-12 y 23 • Ustekinumab	Bajo	• No se ha observado un aumento del riesgo, pero en todos los ensayos era necesario cribado. • Cribado: SI	Si	Si	• Sin aparente incremento de riesgo de infección. • Determinar infección crónica VHB antes de iniciar terapia (seguida de profilaxis antiviral en pacientes HBsAg positivo). • Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario) debido al riesgo teórico de tuberculosis activa. • Vacunación antiviral apropiada, según edad del paciente.
Anti-IL-12 y 23 • Guselkumab • Tildrakizumab	Información insuficiente	• No se han notificados casos. • Cribado: SI	Información insuficiente	No	• Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario) debido al riesgo teórico de tuberculosis activa. • Antes de iniciar el tratamiento con tildrakizumab, se debe considerar la administración de todas las vacunas pertinentes con arreglo a las pautas de vacunación vigentes. Si un paciente ha recibido una vacuna de virus o bacterias vivos, se recomienda esperar un mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con tildrakizumab. Los pacientes tratados con Ilumetri® no deben recibir vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento ni durante al menos las 17 semanas posteriores
Anti-IL-17 • Secukinumab • Ixekizumab • Brodalumab	Bajo. Mayor riesgo de Candida spp	• No se han observado casos de infección activa por tuberculosis. • Cribado: SI	Bajo	No	• Incremento menor en el riesgo de infección leve a moderada. • Riesgo incrementado de candidiasis mucocutánea leve a moderada (ligeramente superior para ixekizumab que para secukinumab). • Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario).
Anti-IL-5 • Mepolizumab • Reslizumab • Benralizumab	Bajo	• Aparentemente no aumenta el riesgo de tuberculosis. • Cribado: SI	Pocos casos con mepolizumab. Algunas fuentes recomiendan valorar la vacunación.	No	• Determinar si existen infecciones latentes o activas por helmintos. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con mepolizumab/benralizumab, y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento.
Anti-IL-1 • Anakinra • Canakinumab	Moderado/ elevado	• Riesgo teórico, estudios realizados en áreas de baja prevalencia. • Cribado: SI	Bajo	No	• Incremento moderado de riesgo de infección leve/moderada en niños y adultos con trastornos autoinflamatorios o autoinmunes. • Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario). • Cuidado al interrumpir la terapia en caso de infección, ya que la retirada abrupta puede inducir un brote del trastorno auto-inflamatorio subyacente. • Vacunación antiviral apropiada, según edad del paciente.
Anti-Ig E • Omalizumab	Aumento de infecciones por parásitos, realizar cribado según procedencia	• Teóricamente no debe afectar. No se ha observado aumento del riesgo a pesar de no ser necesario cribado. • Cribado: NO	No	No	• Precaución en pacientes de riesgo de padecer infecciones por helmintos
Anti-CD-28 • Abatacept	Bajo	• Cribado: SI	Controversia	Controversia	• Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario).
Anti-IL-4 • Dupilumab	Información insuficiente	• No parece que afecte. • Cribado: NO	No	Información insuficiente	• Precaución en pacientes de riesgo de padecer infecciones por helmintos
Anti-IgG1 • Belimumab	Información insuficiente	• Se desconoce el riesgo. • Cribado: NO	Si	Información insuficiente	



Sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas por el sistema de farmacovigilancia de Navarra

Los datos que se presentan recogen las notificaciones de sospechas reacciones adversas recibidas en España desde enero 2000 hasta febrero 2020, relacionadas con los siguientes fármacos:

- Anti-TNF- α : golimumab, etanercept, adalimumab, certolizumab.
- Anti-IL: ustekinumab, tocilizumab, secukinumab, sarilumab, ixekizumab, guselkumab, canakinumab, brodalumab, anakinra, dupilumab.
- Grupo R03DX (otros fármacos sistémicos para asma): omalizumab; mepolizumab; reslizumab; benralizumab.
- Inmunosupresores selectivos: belimumab y abatacept.

La información que aquí se publica en relación al número de casos notificados no puede utilizarse para calcular la frecuencia de aparición de las reacciones adversas en los pacientes que toman el medicamento, ni permite establecer causalidad, ni realizar comparaciones sobre la seguridad de distintos medicamentos. Aunque sí que se puede utilizar como punto de partida sobre el que establecer hipótesis.

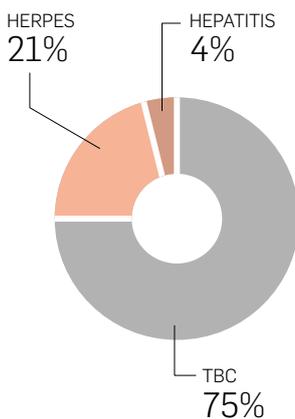
El profesional sanitario no debe tomar decisiones sobre la elección del tratamiento de un paciente en base a esta información.

Tabla 4. Número de casos notificados de sospechas de RAM entre enero 2000 y febrero 2020.

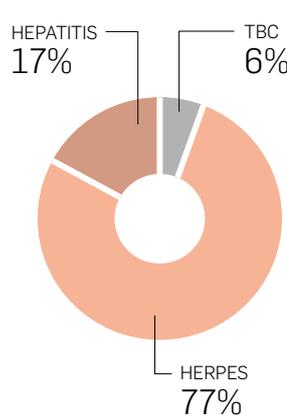
Principales patologías	Anti-TNF α	Anti-IL	R03DX	Belimumab	Abatacept
Tuberculosis	389	1			1
Infecciones virus herpes zoster reactivation hepatitis B	81	11	1	1	4
	14	1			



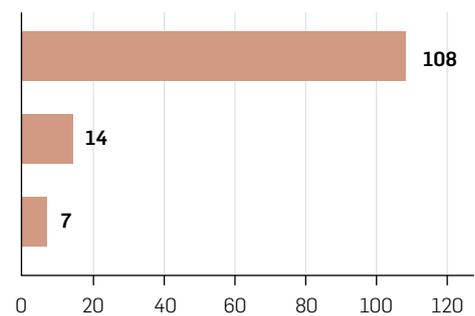
Notificación RAM Anti-TNF- α



Notificaciones RAM resto de fármacos

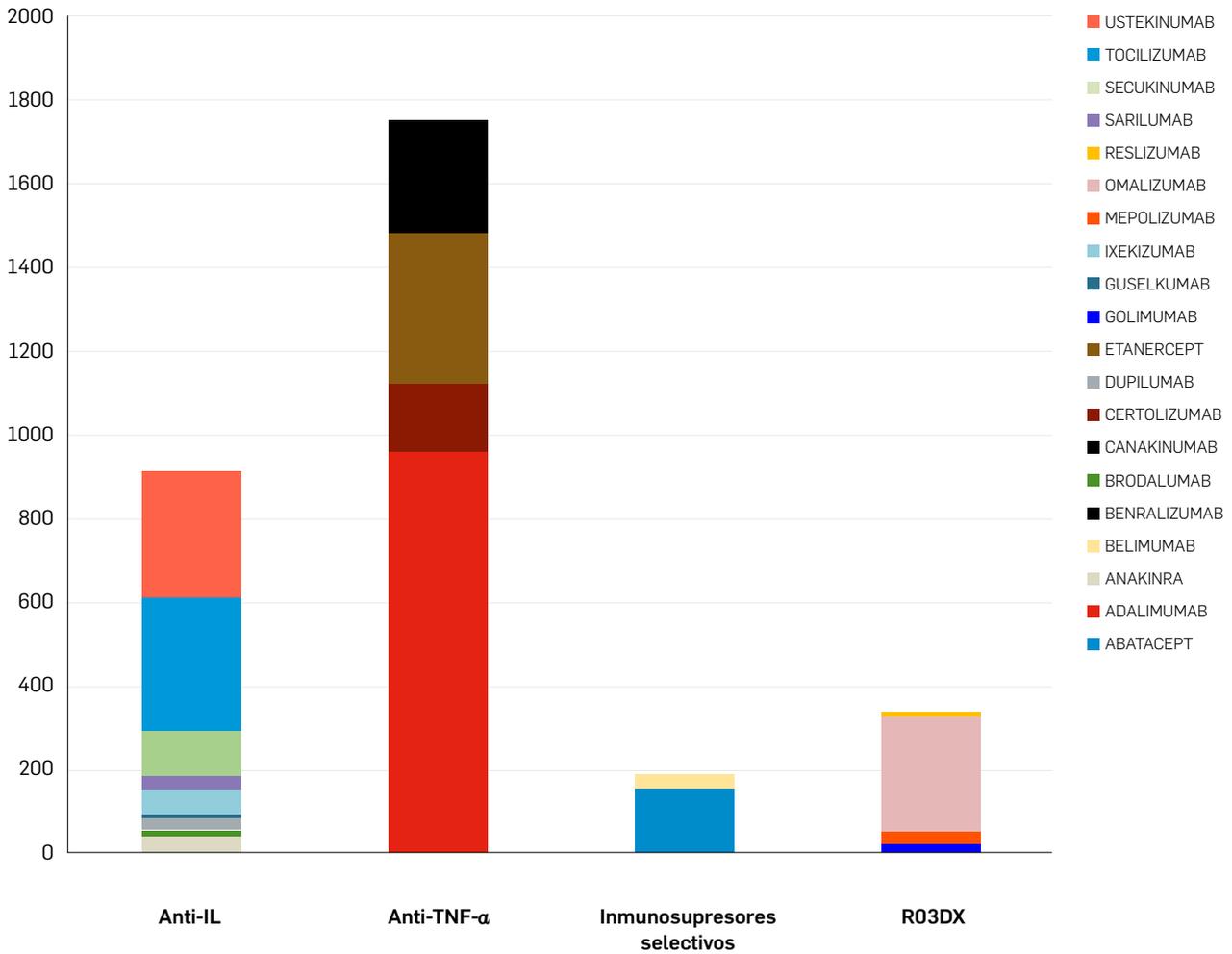


Notificaciones virus herpes (herpes zóster and varicella zóster)



Número de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos en el último año (Junio 2019 – Junio 2020). Base de datos de la Farmacia Hospitalaria del Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea.

Figura 2. Número de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos en el último año (junio 2019-junio 2020).
 Base de datos de la Farmacia Hospitalaria del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.



References

1. Reino JG, Loza E, Andreu JL, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-298.
2. 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:S2-S9.
3. Aguado JM, Manuel O. Editorial for ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S1.
4. Bilal J, Berlinberg A, Riaz I Bin, et al. Risk of Infections and Cancer in Patients With Rheumatologic Diseases Receiving Interleukin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2019;2(10):e1913102.
5. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S10-S20.
6. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-265.
7. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobuli. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S21-S40.
8. Ficha técnica Stelara 130 mg concentrado para solución para perfusión. Accessed May 19, 2020.
9. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(9):1676-1684.
10. Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(6):455-462.
11. Ficha técnica Tremfya 100 mg solución inyectable en pluma precargada. Accessed May 13, 2020.
12. Ficha técnica Ilumetri 100 mg solución inyectable en jeringa precargada. Accessed May 13, 2020.
13. Van De Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):83-98.e4.
14. Ficha técnica Xolair 150 mg solución inyectable. Accessed May 13, 2020.
15. De Keyser F. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77-87.
16. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):456-464.
17. Ficha técnica Roactemra 162 mg solución inyectable en pluma precargada. Accessed May 13, 2020.
18. Manzur F, Moneriz C. Canakinumab: A promising monoclonal antibody in the treatment of cardiovascular diseases. *Rev Colomb Cardiol*. 2013;20(1):33-39.
19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131.
20. Ficha técnica Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Accessed May 13, 2020.
21. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):443-456.
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Accessed May 13, 2020.
23. Ficha técnica Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Accessed May 13, 2020.
24. Guerreiro Castro S, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(3):75-85.
25. Wise LM, Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(12):1133-1144.
26. Ficha técnica Orencia 125 mg solución inyectable en jeringa precargada. Accessed May 13, 2020.
27. Martín Mola E, Balsa A, Martínez Taboada V, et al. El uso de abatacept en artritis reumatoide: Revisión de la evidencia y recomendaciones. *Reumatol Clin*. 2013;9(1):5-17.
28. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
29. Chen SK, Liao KP, Liu J, Kim SC. Risk of Hospitalized Infection and Initiation of Abatacept Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Arthritis Care Res*. 2020;72(1):9-17.
30. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med*. 2019;40(4):721-739.
31. Complejo Hospitalario de Navarra. Utilización de fármacos modificadores de la enfermedad en reumatología. Febrero 2020.
32. Kelsey A, Chirch LM, Payette MJ. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: Is there risk? *Dermatol Online J*. 2018;24(9).
33. Kang J, Jeong DH, Han M, et al. Incidence of active tuberculosis within one year after tumor necrosis factor inhibitor treatment according to latent tuberculosis infection status in patients with inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci*. 2018;33(47).
34. Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, et al. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(57 Suppl 7):vii5-vii10.



35. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(6):997-1001.
36. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1).
37. Wu CY, Chiu HY, Tsai TF. The seroconversion rate of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in psoriatic patients receiving secukinumab and ixekizumab, the anti-interleukin-17A monoclonal antibodies. *PLoS One*. 2019;14(12).
38. Romiti R, Valenzuela F, Chouela EN, et al. Prevalence and outcome of latent tuberculosis in patients receiving ixekizumab: integrated safety analysis from 11 clinical trials of patients with plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):202-203.
39. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: Postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15-23.
40. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005;60(10):800-805.
41. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Accessed June 25, 2020.
42. Ficha técnica Cosentyx 150 mg solución inyectable en jeringa precargada. Accessed June 19, 2020.
43. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin*. 2018;14(6):320-333.
44. Ficha técnica Kineret 100 mg/0,67 ml solución inyectable en jeringa precargada. Accessed June 23, 2020.
45. Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, et al. Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2018;14(5):254-268.
46. Ficha técnica Kevzara 150 mg solución inyectable en pluma precargada. Accessed June 12, 2020.
47. Ficha técnica Ilaris 150 mg/ml solución inyectable. Accessed May 19, 2020.
48. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(7):737-744.
49. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, Feldman SR, Merola JF. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):102-110.
50. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Care Res*. 2007;57(8):1431-1438.
51. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): A systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2).
52. Shalom G, Naldi L, Lebwahl M, et al. Biological treatment for psoriasis and the risk of herpes zoster: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Dermatolog Treat*. 2019;30(6):534-539.
53. Liao TL, Chen YM, Liu HJ, Chen DY. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: A case-control study in Asia. *BMJ Open*. 2017;7(1).
54. Balandraud N, Texier G, Massy E, et al. Long term treatment with abatacept or tocilizumab does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis - A three years retrospective study. Pagano JS, ed. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171623.
55. Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. *Bol Ter ANDAL*. 2019; 34(3).
56. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295-1303.
57. Attia A, Abushouk AI, Ahmed H, et al. Safety and Efficacy of Brodalumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2017;37(5):439-451.
58. 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.
59. Dirven L, Huizinga TWJ, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359-365.
60. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745.
61. Ficha técnica Zostavax polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada. Accessed May 19, 2020.





**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

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 José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Idoia Gaminde Inda

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

Juan Simó Miñana

Amaya Echeverría Gorriti

EDITOR

Javier Garjón Parra