

Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos

PUNTOS CLAVE

- Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) previenen el daño articular y la discapacidad que pueden inducir diversas enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas: artritis reumatoide, espondiloartritis axial, artritis psoriásica y lupus eritematoso diseminado.
- Se distinguen dos grandes grupos: FAME sintéticos (convencionales y dirigidos) y FAME biológicos.
- Los FAME biológicos y los FAME dirigidos (que no son biológicos) se dirigen a dianas concretas para ejercer su efecto terapéutico.
- La mayoría de los FAME biológicos son anticuerpos monoclonales y han modificado las pautas de tratamiento de muchas enfermedades reumatológicas.
- Los biosimilares, de menor coste, posibilitan aumentar el número de pacientes que puede acceder a estos tratamientos. Actualmente están disponibles biosimilares de los biológicos con mayor experiencia clínica: etanercept, infliximab, adalimumab y rituximab.
- La valoración previa y un seguimiento frecuente son importantes para asegurar un tratamiento eficaz con un adecuado perfil de seguridad, favoreciendo el pronóstico.
- La inhibición de dianas específicas induce respuestas antiinflamatorias, pero también puede inducir respuestas inmunitarias indeseables, por lo que es importante la detección de infecciones, antes y durante el tratamiento con FAME biológicos y FAME dirigidos. También hay que vigilar: tumores malignos y linfoproliferativos, insuficiencia cardíaca, neumopatía y enfermedad desmielinizante.



INTRODUCCION Y GENERALIDADES

El desarrollo de la tecnología biológica ha aumentado las perspectivas de tratamiento farmacológico de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, así como de las deficiencias enzimáticas y hormonales (1). Las técnicas de ADN recombinante e hibridoma, han permitido el desarrollo de productos o agentes biológicos, como son los anticuerpos monoclonales y las proteínas elaboradas por bioingeniería (proteínas de fusión) (2).

Los **medicamentos biológicos**, también llamados biofármacos, pueden ser: hormonas (insulina, hormonas del crecimiento, eritropoyetinas), enzimas o anticuerpos monoclonales; así como, productos sanguíneos, agentes inmunológicos (sueros, vacunas, alérgenos); y, otros productos de tecnología avanzada, como las terapias génicas y celulares. Sus efectos terapéuticos están mediados por mecanismos farmacológicos muy variados (1).

La biotecnología utiliza sistemas vivos (células de plantas o animales, bacterias, virus y levaduras) y muchos de estos fármacos –pero no todos– se elaboran mediante células modificadas genéticamente. También hay medicamentos biológicos que no se producen por biotecnología (1).

SUMARIO

- Introducción y generalidades.
- Tipos de FAME y sus dianas.
 1. Factor de necrosis tumoral (TNF)
 2. Interleuquinas (IL)
 3. Antígenos CD
 4. Estimulador de linfocitos B (BLyS)
 5. Janus quinasas (JAK)
 6. Fosfodiesterasas (PDE)
- Indicaciones.
 - Artritis reumatoide (AR)
 - Espondiloartritis axial (EA)
 - Artritis psoriásica (AP)
 - Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Seguridad.
 - Valoración previa y seguimiento
 - Infecciones y vacunas
 - Otras condiciones a valorar
 - Embarazo y lactancia
- Bibliografía.

El sistema inmune libera dos tipos de células de defensa: los linfocitos T y B, que presentan receptores en su membrana (TCR en los linfocitos T y anticuerpos en los linfocitos B) para reconocer una gran variedad de patógenos. Las citoquinas son proteínas mediadoras con múltiples efectos que son producidas fundamentalmente por los linfocitos T (linfoquinas) y su acción fundamental es regular el mecanismo de la inflamación, distinguiéndose básicamente cuatro tipos de citoquinas: interferones, factores estimulantes de colonias, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF) (3).

Los linfocitos B, y las células plasmáticas derivadas de ellos, producen cientos de miles de **anticuerpos policlonales** que son capaces de reconocer específicamente componentes antigénicos presentes en bacterias, virus u otros agentes invasores, formando con ellos complejos estables (inmunocomplejos). Estos anticuerpos naturales o inmunoglobulinas (Ig) son los principales efectores del sistema inmune y pueden encontrarse en forma soluble (anticuerpos) o ancladas a la membrana de los linfocitos B constituyendo el receptor para antígeno (BCR) de estas células. Existen 5 tipos de inmunoglobulinas siendo las IgG las más abundantes y las que tienen un papel predominante en la respuesta inmunológica (4).

La estructura más sencilla de inmunoglobulina tiene forma de "Y" (ver figura 1) y está constituida por cuatro cadenas peptídicas (2 pesadas y 2 ligeras), distinguiéndose: la región variable o Fab (*Fragment antigen binding*) con una secuencia de aminoácidos distintos y que determina su especificidad, siendo la zona de unión al antígeno; y la región constante o Fc (*Fragment crystallizable*) que es idéntica en cada anticuerpo de una determinada clase, en la que residen las propiedades efectoras de la reacción inmune en la que participan otras células y moléculas solubles (4).

Los **anticuerpos monoclonales** son inmunoglobulinas modificadas, específicamente diseñadas para actuar frente a dianas concretas e interrumpir un determinado proceso patológico, estimular una acción celular determinada o desviar un mecanismo celular hacia una vía de interés. Se elaboran mediante la tecnología del hibridoma que permite obtener células híbridas resultantes de la fusión de un linfocito B, que produce el anticuerpo específico de interés, con células cancerosas inmortales de reproducción rápida (mielomas). Después de seleccionar los hibridomas que producen el anticuerpo deseado, se procede a la proliferación para obtener el anticuerpo

monoclonal, específico para reconocer a un único determinante antigénico (4).

Inicialmente los linfocitos B se obtenían de ratones, originando anticuerpos murinos o de primera generación, que tenían ciertas limitaciones, tanto por su origen no humano como por su corta semivida plasmática o eficacia insuficiente, pero sobre todo por los efectos adversos que limitaban su uso clínico. Para evitar estos problemas, se desarrollaron los anticuerpos monoclonales recombinantes o de segunda generación, en los que se reemplazaron porciones del anticuerpo murino por proteínas humanas, mediante la técnica del ADN recombinante, distinguiéndose: quiméricos, humanizados y completamente humanos, que son menos inmunogénicos (ver figura 1) (4).

La tecnología de ADN recombinante ha posibilitado diseñar moléculas artificiales denominadas **proteínas de fusión** o proteínas recombinantes quiméricas, que derivan de los anticuerpos monoclonales, cuyo mecanismo de acción primario es evitar competitivamente la unión de un ligando con su receptor para prevenir efectos posteriores, como la activación de la cascada inflamatoria (2,4).

Respecto a la **nomenclatura**, el nombre de los anticuerpos monoclonales lleva siempre el sufijo **-mab** (abreviatura en inglés de *monoclonal anti-body*) y las proteínas de fusión contienen el sufijo **-cept** (p. ej., etanercept) (4), aunque anakinra es una proteína de fusión sin este sufijo. La OMS estableció unas normas para la denominación de cada anticuerpo monoclonal, que constaba de 4 partes (5):

Prefijo	Uso terapéutico	Origen	Tipo de anticuerpo
RI	- TU	- XI	- MAB
(a elección del fabricante)	tumoral	quimérico	monoclonal

La información sobre el uso terapéutico ya no es posible con la ampliación de indicaciones; así, el ri-tu-xi-mab, fue inicialmente desarrollado para una diana tumoral (-tu-) y de hecho está indicado para el tratamiento de linfomas no hodgkinianos y leucemia linfática crónica, pero posteriormente también se aprobó para artritis reumatoide y granulomatosis con poliangeitis (6).

Tipos de anticuerpos monoclonales según su origen

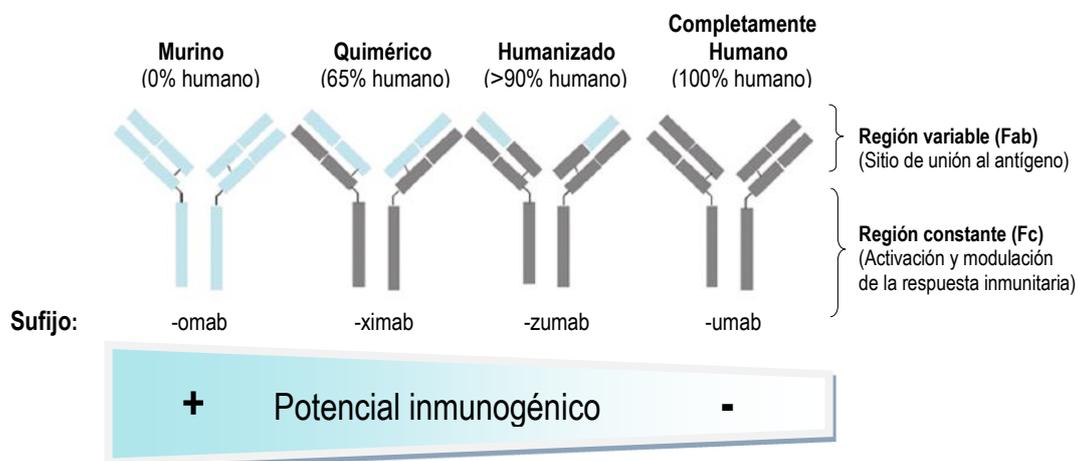


Figura 1. Modificada de (2)

TIPOS DE FAME Y SUS DIANAS

El acrónimo FAME se refiere a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, que están destinados al tratamiento de los procesos reumatológicos, usualmente incurables. Se definen como aquellos que interfieren con signos y síntomas de la enfermedad reumática, mejorando la función física e inhibiendo la progresión del daño articular; distinguiéndose dos grandes grupos: sintéticos y biológicos (ver figura 2). Los AINE y los analgésicos sólo mejoran los síntomas, pero no previenen el daño y la discapacidad, por lo que no son FAME (7).

Por orden cronológico, inicialmente se empleaban los FAME sintéticos convencionales (metotrexato, sulfasalazina, etc.) de los que se desconoce si actúan sobre dianas concretas. A partir del año 2000 se incorporaron los FAME biológicos, siendo los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) los primeros en desarrollarse. El último grupo en incorporarse (a partir de 2015) han sido los FAME sintéticos dirigidos, entre los que destacan los inhibidores de las Janus quinasas (JAK) (8).

Los nuevos fármacos están diseñados para ejercer su efecto terapéutico dirigiéndose a dianas concretas, por lo que se clasifican según estas dianas (ver tabla 1), para su utilización en enfermedades reumatológicas, concretamente en: artritis reumatoide (AR), espondiloartritis axial (EA), artritis psoriásica (AP) y lupus eritematoso sistémico (LES).

La variable principal de eficacia utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorios (ECA) destinados a evaluar la respuesta de los fármacos antirreumáticos, especialmente en AR, es el ACR20, que es el índice de afectación de las articulaciones según los [criterios del American College of Rheumatology](#). También se usan los índices ACR50 y ACR70, que suponen un porcentaje de mejora más elevado (50% y 70%, respectivamente) y se consideran variables más robustas y de mayor relevancia clínica que el ACR20 (9).

La reciente introducción de fármacos biológicos ha cambiado profundamente el tratamiento de los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas que no responden a los FAME convencionales. Desafortunadamente, son terapias muy caras y es necesario racionalizar su uso para tratar al mayor número de pacientes manteniendo el acceso a los tratamientos adecuados (10). La llegada de los **fármacos biosimilares** ha sido fundamental para la disminución de costes. Un biosimilar es un fármaco biológico que contiene una versión de la sustancia activa del producto biológico original ya autorizado (fármaco de referencia), que ha demostrado una eficacia y seguridad similares a las del fármaco de referencia (11).

Actualmente, uno de los aspectos más debatido y controvertido en reumatología es que el cambio de tratamiento pueda basarse exclusivamente en motivos económicos. Aún no se han establecido las pautas definitivas de sustitución e intercambio de biosimilares con el biológico de referencia (10), pero cada vez se dispone de más estudios que apoyan la intercambiabilidad. En España se ha publicado la actualización del Plan de Acción para fomentar la utilización de medicamentos biosimilares y genéricos en el Sistema Nacional de Salud que propone, entre otras acciones, definir un posicionamiento sobre la intercambiabilidad, considerando que no existe razón para que el sistema inmune reaccione de forma diferente ante un intercambio entre el medicamento de referencia y el biosimilar correspondiente (12).

Las sociedades científicas están desarrollando documentos de posición sobre cómo usar los biosimilares, aunque es un tema complejo y en constante cambio. Por el momento, suele existir coincidencia en considerar que: debería usarse el FAME biológico de menor coste en pacientes sin tratamiento previo; mientras que, en los pacientes tratados previamente, la selección del biológico debería basarse en su condición clínica en la vida real (10).

Se pueden distinguir varios grupos de FAME biológicos y FAME dirigidos, así como los **biosimilares** correspondientes que se indicarán en cada caso. A continuación se presentan las dianas terapéuticas sobre las que actúan los nuevos FAME no convencionales.

Tipos de FAME (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad)

FAME sintéticos		FAME biológicos (FAMEb)	
FAME convencionales (FAMEc)	FAME Dirigidos (FAMEd)	Anti-TNF	Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • Sulfasalazina • Leflunomida • Hidroxicloroquina (o Cloroquina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Baricitinib • Apremilast 	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Infliximab • Adalimumab • Golimumab • Certolizumab pegol 	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra • Tocilizumab • Sarilumab • Ustekinumab • Ixekizumab • Secukinumab • Rituximab • Abatacept • Belimumab

Actúan sobre una diana terapéutica específica

Biosimilar disponible; **-nib**: inhibidor de JAK; **-mab**: anticuerpo monoclonal; **-cept**: proteína de fusión

Figura 2

1. Factor de necrosis tumoral (TNF)

El factor de necrosis tumoral, cuya abreviatura en inglés es TNF o TNF- α , es una proteína del grupo de las citoquinas liberadas por las células del sistema inmunitario. Es una molécula importante de defensa del huésped, que está involucrada en la reacción de fase aguda inducida por la inflamación y es capaz de reclutar otros mediadores proinflamatorios después de su liberación por lo que su sobreproducción, desencadenada por la respuesta inflamatoria autoinmunitaria, tiene acción negativa sobre varios órganos y tejidos (2,10). Es la diana de 5 fármacos inhibidores del TNF específicos, y de 3 de ellos existen numerosos biosimilares.

Los inhibidores del TNF, o anti-TNF, fueron los primeros fármacos biológicos en desarrollarse, siendo los que cuentan con mayor experiencia clínica y de los que se dispone de más información, por lo que suelen constituir los primeros fármacos biológicos indicados en todas las guías de práctica clínica de Reumatología. Se han mostrado más eficaces en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas que en otras indicaciones (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, de Behçet, etc.). Aunque en los ECA realizados su perfil de eficacia y seguridad es bueno, en la práctica clínica los fracasos primarios y secundarios afectan al 30-50% de los pacientes tratados, especialmente aquellos con enfermedades de larga duración; por lo que comenzaron a investigarse otros productos biológicos alternativos, enfocados a actuar en otras dianas terapéuticas (2,10).

Los efectos adversos más relevantes de los anti-TNF son: infecciones, reactivación de tuberculosis, cambios psoriasiformes en la piel, exacerbación de enfermedades desmielinizantes, lupus inducido, cáncer de piel no melanocítico y reacciones en el lugar de administración (6,7,9,13).

Etanercept (*Enbrel*®; *Benpali*®; *Erelzi*®). Es una proteína de fusión recombinante que actúa como un receptor señuelo, al unirse a la porción soluble del TNF y bloquear la unión a su receptor. La dosis recomendada es 25 mg/2 veces/semana, ó 50 mg/semana por su corta vida media (3-6 días) (26,10). Puede administrarse en monoterapia o en combinación con metotrexato, que proporciona mejores resultados que la monoterapia con metotrexato o con etanercept (2,10). Hay que tener en cuenta que el uso combinado con sulfasalazina puede inducir una disminución estadísticamente significativa de glóbulos blancos (6).

Infliximab (*Remicade*®; *Flixabi*®; *Inflectra*®; *Remxima*®; *Zessly*®). Este anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico fue el primer biológico en comercializarse. Se administra en perfusión IV a dosis de 3 mg/kg (en AR) ó 5 mg/kg (en AP y EA), al inicio del tratamiento, luego en las semanas 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas. En caso de ineficacia en AR, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 7,5 mg/kg cada 8 semanas (6) y algunos autores mencionan hasta 10 mg/kg (13).

Adalimumab (*Humira*®; *Amgevita*®; *Hulio*®; *Hyrimoz*®; *Imraldi*®). Fue el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF totalmente humano. Tiene una vida media de 13 días, por lo que precisa administrarse cada 2 semanas, mediante inyección única de 40 mg (ó 20 mg, en pacientes con menos de 30 kg de peso) por vía subcutánea. Ha sido aprobado para numerosas condiciones debido a su eficacia clínica en varias enfermedades reumatológicas (2,6). Entre los FAME

biológicos se considera la segunda alternativa más segura para su utilización en embarazo y lactancia (7).

Golimumab (*Simponi*®). Este anticuerpo monoclonal humano forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF impidiendo la unión a sus receptores (2). Se administra a dosis de 50 mg el mismo día de cada mes, pudiendo aumentar la dosis hasta 100 mg mensuales en pacientes con peso corporal superior a 100 kg, siempre teniendo en cuenta el aumento de riesgo de ciertas reacciones adversas graves. Debe administrarse de forma concomitante con metotrexato en AR, y solo o en combinación con metotrexato en AP (6).

Certolizumab pegol (*Cimzia*®). Este anti-TNF está formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol (pegilación), proceso que retrasa la eliminación de esta proteína, prolongando su vida media (aproximadamente a 14 días) (2). Se administra una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4; pasando luego a la dosis de mantenimiento recomendada: 200 mg/2 semanas o 400 mg/4 semanas. No se ha detectado interacción con la administración concomitante de metotrexato, corticoesteroides, AINE o analgésicos (6). Por su perfil de seguridad, se considera primera alternativa en embarazo y lactancia (7).

2. Interleuquinas (IL)

Las interleucinas o interleuquinas (IL) son un gran grupo de citoquinas vinculadas a múltiples procesos (crecimiento celular, diferenciación tisular, inmunidad, inflamación, etc.) y pueden tener propiedades proinflamatorias y/o antiinflamatorias. La alteración de las interleuquinas ha sido descrita en varias enfermedades raras, autoinmunes o en inmunodeficiencias (3).

Anakinra (*Kineret*®). Este fármaco es una proteína de fusión, antagonista del receptor de IL-2, que tiene una vida media muy corta (4-6 horas), por lo que debe ser administrado 1 vez al día. Fue inicialmente aprobado para AR (combinado con metotrexato) y ha mostrado utilidad en la AR juvenil y en otros trastornos autoinflamatorios (2,6). No se recomienda su uso conjunto con etanercept u otros anti-TNF, ya que no aumenta el beneficio clínico, pero presenta mayor incidencia de infecciones graves (6).

Tocilizumab (*RoActemra*®). Este antagonista, que se une a la membrana soluble del receptor de IL-6, está aprobado para el tratamiento (con o sin metotrexato) de adultos con AR activa de moderada a grave. Su eficacia y seguridad está establecida a corto y a largo plazo, en pacientes con AR inicial o establecida, estando indicado como terapia biológica de primera o segunda línea, en casos que responden inadecuadamente o que son intolerantes a tratamientos previos con al menos un FAME convencional o anti-TNF. En los ensayos clínicos y en la práctica diaria, induce una mejoría rápida y sostenida, tanto desde el punto de vista clínico como radiográfico y también en términos de calidad de vida. Su perfil de seguridad es comparable al de otros inmunomoduladores y presenta bajo riesgo de inmunogenicidad (10).

Sarilumab (*Kevzara*®). Se dirige específicamente a los receptores de IL-6 solubles unidos a la membrana. Mejora la actividad de los pacientes con AR que responden de forma inadecuada al metotrexato y a los anti-TNF. En el ensayo *MONARCH* se mostró superior a adalimumab en monoterapia (índice de respuesta ACR20,

del 71,1% frente a 58,4%), mejorando la actividad clínica de la AR en pacientes que no pueden continuar con metotrexato. Con un perfil de seguridad similar a otros FAME biológicos, puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a FAME convencionales o anti-TNF (10,14).

Ustekinumab (Stelara®). Actúa uniéndose específicamente a la subunidad p40 del receptor de IL-12 e IL-23, inhibiendo así las vías de señalización de los linfocitos T helper 17 (Th17). Está indicado para el tratamiento de la AP cuando han fallado los AINE y los FAME convencionales, y como alternativa o después del fracaso de los anti-TNF. Su indicación se basa en dos ECA (*PSUMMIT 1 y 2*) en pacientes con AP en los que mostró un perfil de eficacia/seguridad similar al observado en psoriasis (2,10).

Ixekizumab (Taltz®). Actúa bloqueando la IL-17 y ha mostrado ser muy útil en psoriasis en placas de moderada a grave, en monoterapia o asociado a metotrexato. La EMA lo aprobó en 2018 para el tratamiento de la AP (10), basándose en los resultados obtenidos en los ensayos *SPIRIT*, tanto en pacientes *naive*, como en tratados previamente con FAME convencionales o anti-TNF, logrando respuestas ACR20 (57%) similares a las de adalimumab (un brazo comparador de uno de los estudios), ambas muy superiores al placebo. Las mejoras sobre las placas de psoriasis fueron clínicamente relevantes (15).

Secukinumab (Cosentyx®). Este anticuerpo monoclonal totalmente humano neutraliza selectivamente la IL-17A interrumpiendo la cascada inflamatoria. Desempeña una función clave en la patogenia de la AP, EA y psoriasis en placas, ya que se concentra en las zonas lesionadas: tejido sinovial en AP, articulaciones facetarias de médula ósea en la EA y placas de la piel en psoriasis (6,10). Está indicado en monoterapia o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AP activa que no ha respondido adecuadamente a tratamientos previos con FAME, como se observó en los ensayos *FUTURE* en los que la mayoría de los pacientes también presentaban psoriasis activa (16). Los estudios *MEASURE* frente a placebo, mostraron la eficacia y seguridad en pacientes con EA moderada que no responden adecuadamente al tratamiento convencional (17). Su eficacia y perfil de seguridad satisfactorio a medio y largo plazo, sugieren que pueden tener un impacto significativo en las líneas de tratamiento de estas enfermedades (10).

3. Antígenos CD

En inmunología, las siglas CD provienen de “*cluster of differentiation*” o cúmulo de diferenciación, que son un sistema de antígenos de superficie de los leucocitos humanos (2).

Rituximab (MabThera®; Rixathon®; Truxima®). Este anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra la molécula CD20 de los linfocitos B humanos, fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de linfomas no hodgkinianos y posteriormente aprobado para el tratamiento de AR y la granulomatosis con poliangeítis. Fuera de indicación, también se utiliza en: LES, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren (2,10). Dada su extensa utilización en terapéutica, es el único monoclonal que no pertenece a los anti-TNF con biosimilares registrados.

Su vida media es de 21 días y se administra en infusiones IV, precisando premedicación con metilprednisolona IV; y, eventualmente, paracetamol y antihistamínicos orales. Está indicado

en pacientes con AR moderada a grave como segunda línea, cuando la respuesta es inadecuada a uno o más agentes anti-TNF. La presencia de autoanticuerpos parece favorecer su respuesta clínica, ya que en algunos estudios se ha evidenciado mejor efecto en pacientes con AR seropositiva en comparación con los seronegativos. Está contraindicado en pacientes con: antecedentes de hipersensibilidad grave al fármaco u otras proteínas murinas; infecciones activas graves o crónicas; e insuficiencia cardíaca grave (2).

Abatacept (Orencia®). Los ligandos CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno (CPA o APC, en inglés) permiten la activación del CD28, un receptor coestimulador presente en los linfocitos T; y el abatacept actúa inhibiendo este mecanismo.

Esta proteína de fusión recombinante totalmente humana está aprobada para pacientes con AR altamente activa y progresiva que no hayan recibido previamente metotrexato o que hayan respondido de manera inadecuada al tratamiento anterior con al menos un FAME convencional (incluyendo metotrexato) o anti-TNF. En los ensayos en fase III, los regímenes de abatacept (por vía IV o SC) han mostrado efectos beneficiosos sobre los signos y síntomas de la AR, el grado de actividad de la enfermedad, la progresión del daño estructural y la función física, en particular en asociación con metotrexato (10). También está indicado en AP (2,6).

4. Estimulador de linfocitos B (BLYS)

Las siglas BLYS corresponden a su nombre en inglés “*B lymphocyte stimulator*”, y también es conocido como: factor activador de célula B (BAFF) o antígeno CD257. Es una citoquina que pertenece a la familia de ligandos para varios receptores del TNF, y actúa como un potente activador de células B que induce su proliferación y diferenciación a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. Cuando sus niveles disminuyen se origina una situación de inmunodeficiencia y, por el contrario, los niveles excesivos de BLYS causan una producción anormalmente elevada de anticuerpos que deriva en LES, AR y otras enfermedades autoinmunes (9).

Belimumab (Benlysta®). Este anticuerpo monoclonal al unirse específicamente al BLYS (que está elevado en LES), impide su interacción con los tres receptores, disminuyendo de forma indirecta la supervivencia de las células B y la producción de anticuerpos. Está disponible para administración IV y SC, esta última de posología semanal. Se aprobó por primera vez en 2011 para el tratamiento del LES con anticuerpos anti-ADN positivos (2,6).

5. Janus quinasas (JAK)

El bloqueo de las Janus quinasas (JAK) representa un nuevo campo de investigación de citoquinas, que son factores clave para la inflamación. Las JAK son una familia de tirosina quinasas vinculadas a muchos receptores intracelulares de citoquinas, de las que hay cuatro isoformas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Las JAK son moléculas de transducción de la señal intracelular que traducen los efectos de algunas citoquinas a respuestas celulares. **No son terapias biológicas**, sino que pertenecen al grupo de moléculas pequeñas de origen sintético pero tienen cierta similitud en su mecanismo de acción ya que, a diferencia de los FAME convencionales, los inhibidores JAK son FAME dirigidos y actúan sobre una diana específica (ver tabla 1) (7,10).

Tofacitinib (*Xeljanz*®). Potente inhibidor selectivo de JAK1, JAK2 y JAK3 está indicado para el tratamiento de la AR y AP activa moderada-grave, en adultos que son intolerantes o que no han respondido a los FAME convencionales o a los anti-TNF. Los estudios clínicos –de menos de 2 años de duración- han mostrado eficacia como tratamiento de primera o segunda línea en AR, tanto solo como combinado con un FAME convencional, mejorando la calidad de vida en tratamientos a largo plazo. Suele ser bien tolerado, con efectos adversos leves o moderados similares a los fármacos biológicos, especialmente infecciones, lo cual supuso una alerta sobre riesgo de infección por herpes zoster, aunque en formas clínicamente leves. Por su elevado metabolismo hepático (70%) y renal (30%) la dosis ha de reducirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática o renal, y los fármacos que actúan sobre las enzimas hepáticas pueden alterar los niveles de tofacitinib en sangre (2,10,18). En 2019 se alertó sobre las restricciones de uso de tofacitinib en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar (19); y posteriormente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha emitido una información para profesionales sanitarios sobre el incremento de riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la administración de tofacitinib, aconsejando precaución en pacientes con riesgo tromboembólico, y desaconsejando su utilización en mayores de 65 años si existen otras alternativas disponibles. Dado que el aumento de riesgo es dosis-dependiente no se debe superar la dosis de 5 mg, 2 veces al día (20).

Baricitinib (*Olumiant*®). Es un inhibidor oral, selectivo y reversible de JAK1 y JAK2 que mostró mejorar significativamente los signos histológicos y radiológicos de la AR en modelos animales pre-clínicos, sin evidencia de inmunidad humoral suprimida o efectos hematológicos adversos. Los resultados también fueron positivos en ECA de fase II y III aprobándose para el tratamiento de la AR moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada a los FAME convencionales, en monoterapia o en combinación con metotrexato. Recientemente, la EMA ha actualizado su etiquetado para advertir del riesgo de riesgo de desarrollar enfermedades tromboembólicas (10,21).

6. Fosfodiesterasas (PDE)

Las fosfodiesterasas (PDE) catalizan la ruptura de los enlaces fosfodiéster y su acción regula la concentración intracelular del AMPcíclico y del GMPcíclico. La PDE4 es la fosfodiesterasa dominante en las células inflamatorias, cuya inhibición eleva los niveles intracelulares de AMPcíclico, disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de citoquinas inflamatorias (TNF, IL-23 y IL-17, entre otras) y los niveles de citoquinas antiinflamatorias como el IL-10. Estos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están implicados en la AP y en la psoriasis (6,22).

Apremilast (*Otezla*®). Esta nueva terapia para AP **no es una terapia biológica**, es una molécula pequeña administrada por vía oral que inhibe la PDE4. Fue aprobada en 2015 por la EMA, a una dosis de 30 mg 2 veces al día, después de mostrar su capacidad para reducir la gravedad de la placa de psoriasis moderada-grave en

ensayos en fase 3. Los ensayos *PALACE* demostraron que mejora los signos y síntomas de AP (entesitis, dactilitis, función física y fatiga) en pacientes tratados previamente o no con FAME convencionales, con una duración del efecto de hasta 208 semanas. La fase 3b del ensayo *ACTIVE* mostró un inicio temprano de la acción en pacientes con AP activa, que lograron respuestas ACR20 después de 2 semanas de tratamiento. En términos de seguridad, no requiere ningún seguimiento específico de laboratorio y es bien tolerado, a excepción de la aparición de efectos secundarios gastrointestinales (diarrea, náuseas) que mejoran después de los primeros días de tratamiento (10,22).

INDICACIONES

La introducción de los anti-TNF revolucionó el tratamiento de la AR a primeros de siglo. Actualmente se utilizan biofármacos en enfermedades reumatológicas, concretamente en: artritis reumatoide, espondiloartritis axial, artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico. En los últimos años se han actualizado los protocolos y guías para incluir las nuevas opciones de tratamiento, especialmente las elaboradas por sociedades internacionales, tales como la *European League Against Rheumatism (EULAR)*, el *American College of Rheumatology (ACR)*, la *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*; y, en nuestro medio, por la Sociedad Española de Reumatología (SER). Además, el desarrollo de biosimilares ha posibilitado la reducción de costes, cambiando aun más las opciones terapéuticas en la práctica clínica (10).

Una de las necesidades no satisfechas en reumatología es la falta de biomarcadores fiables para diagnosticar enfermedades reumáticas y la elección del tratamiento individualizado. Por este motivo, cuando se prescribe es necesario seguir los protocolos y las pautas, y a menudo es preciso probar varios tratamientos antes de encontrar el más adecuado para cada paciente. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C-reactiva (PCR) son biomarcadores de la inflamación que sólo proporcionan información general sobre la actividad de la enfermedad y, por sí solos, no son lo suficientemente predictivos para ser utilizados en la toma de decisiones sobre el tratamiento, por lo que se están buscando mejores formas de monitorizar a los pacientes durante los tratamientos específicos (10).

La detección de autoanticuerpos, como los anticuerpos del factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (anti-PCC) puede guiar la elección de los tratamientos dirigidos a prevenir o retrasar el desarrollo de la AR sintomática. Desafortunadamente, no se ha identificado ningún biomarcador para detectar el 30% de los pacientes con psoriasis que desarrollarán AP, su fenotipo clínico (axial o periférico), o para decidir cuál es el mejor agente biológico o dirigido (10).

Además de las buenas prácticas clínicas y el coste, en las que siempre será prioritario el beneficio del paciente, también deben considerarse: la respuesta al tratamiento; los objetivos alcanzados después del cambio de terapia, reducción de dosis o cese del tratamiento en caso de remisión; la adherencia al tratamiento; y, el seguimiento médico adecuado (10).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) en Reumatología

Tipo de fármaco (dosis) ^a	Marcas registradas Original / Biosimilar	Diana molecular	Estructura	Indicación en Reumatología	Efectos adversos relevantes	
FAME sintéticos (synthetic DMARD)						
FAME convencionales (conventional DMARD)	Metotrexato (10-25 mg/semana)	----	Desconocida	Moléculas pequeñas químicas	AR AP LES ^b	Náuseas, estomatitis, elevación de enzimas hepáticas, mielosupresión, pneumonitis, teratogenia.
	Sulfasalazina (2-4 g/día)	----	Desconocida		AR ^b AP ^b EA ^b	Reacciones de hipersensibilidad (principalmente cutáneas), náuseas, diarrea, agranulocitosis, lupus inducido, azoospermia.
	Leflunomida (20 mg/día)	----	Dihidroorotato deshidrogenasa		AR AP	Diarrea, hipertensión, reacciones de hipersensibilidad, elevación de enzimas hepáticas, leucocitopenia, teratogenia.
	Hidroxicloroquina (200-400 mg/día) ó Cloroquina (250 mg/día)	----	Desconocida		LES	Retinopatía
	FAME dirigidos (targeted DMARD)					
FAME dirigidos (targeted DMARD)	Tofacitinib ▼ (10 mg/día)	Xeljanz®	JAK 1,2,3	Moléculas pequeñas químicas (<i>JAK inhibitors</i>)	AR AP	Infecciones, reactivación de tuberculosis, herpes zoster, citopenias (incluida anemia), hiperlipidemia, incremento de creatina-fosfoquinasa.
	Baricitinib ▼ (2-4 mg/día)	Olumiant®	JAK 1,2		AR	
	Apremilast ▼ (60 mg/día)	Otezla®	PDE4	Moléculas pequeñas químicas	AP	Diarrea, náuseas y vómitos, infecciones (especialmente de tracto respiratorio superior), disminución del apetito, insomnio, depresión, cefaleas, tos, dolor de espalda, fatiga.
FAME biológicos (biologic DMARD)						
Etanercept (50 mg/semana)	Enbrel®; <i>Benpali®; Erelzi®</i>	TNF	Proteína de fusión	AR AP EA	Infecciones, reactivación de tuberculosis, cambios psoriariformes en la piel, exacerbación de enfermedades desmielinizantes, lupus inducido, cáncer de piel no melanótico, reacciones en el lugar de administración.	
Infliximab [IV: 3-5 mg/kg/8 semanas]	Remicade®; <i>Flixabi®; Inflectra®; Remxima®; Zessly®</i>	TNF	mab quimérico	AR AP EA		
Adalimumab (40 mg/2 semanas)	<i>Humira®; Amgevita®; Huloio®; Hyrimoz®; Imraldi®</i>	TNF	mab humano	AR AP EA		
Golimumab (50 mg/mes)	Simponi®	TNF	mab humano	AR AP EA		
Certolizumab pegol (400 mg/4 semanas ó 200 mg/2 semanas)	Cimzia®	TNF	Fragmento Fab' de mab humanizado	AR AP EA		
Anakinra (100 mg/día)	Kineret®	Receptor IL-1	Proteína de fusión	AR	Reacciones alérgicas, elevación de enzimas hepáticas, infecciones, neutropenia, trastornos pulmonares.	
Tocilizumab (162 mg/semana)	RoActemra®	Receptor IL-6	mab humanizado	AR	Infecciones, reactivación de tuberculosis, perforación intestinal, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia, hiperlipidemia, reacciones en el lugar de administración.	
Sarilumab ▼ (150-200 mg/2 semanas)	Kevzara®	Receptor IL-6	mab humano	AR		
Ustekinumab (45 mg/12 semanas)	Stelara®	Receptor IL-12/23	mab humano	AP	Infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior), dolor orofaríngeo, mareo, cefalea, diarrea, náuseas, prurito, artralgia y mialgia, eritema y dolor en lugar de administración.	
Ixekizumab ▼ (80 mg/4 semanas)	Taltz®	Receptor IL-17A	mab humanizado	AP	Infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior), dolor orofaríngeo, náuseas, reacciones en el lugar de administración.	
Secukinumab ▼ (150-300 mg/mes)	Cosentyx®	Receptor IL-17A	mab humano	AP EA	Infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior), rinorrea, diarrea.	
Rituximab [IV: 1000 mg/2 semanas; 2 ciclos]	MabThera®; <i>Rixathon®; Truxima®</i>	CD20 (células B)	mab quimérico	AR LES ^b	Reacciones de hipersensibilidad, reactivación de hepatitis B, leucocitopenia.	
Abatacept (125 mg/semana)	Orencia®	CD80/CD86 (coestimulación)	Proteína de fusión	AR AP	Infecciones, reactivación de tuberculosis, leucocitopenia, reacciones en el lugar de administración.	
Belimumab ▼ (200 mg/semana)	Benlysta®	BlyS (BAFF ó TNFSF13B) (células B)	mab humano	LES	Infecciones, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad, depresión, migraña, diarrea, náuseas, dolor en extremidades, reacciones en el lugar de administración.	
<p>(a): Se incluyen sólo dosis de mantenimiento en adultos en indicaciones incluidas en ficha técnica; en forma de autoadministración (oral o subcutánea) o [administración intravenosa]. (b): Indicación no incluida en ficha técnica. ▼ : sujeto a seguimiento adicional de seguridad.</p> <p>Abreviaturas: AR: artritis reumatoide; AP: artritis psoriásica; CD: cúmulo de diferenciación; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; EA: espondiloartritis axial; Fab: región variable de la inmunoglobulina; IL: interleuquina; JAK: Janus quinasa; LES: lupus eritematoso sistémico; mab: anticuerpo monoclonal; PDE: fosfodiesterasa; TNF: factor de necrosis tumoral.</p>						
Tabla 1. Tomada de (6,7,9,13)						

Artritis reumatoide (AR)

Es una enfermedad autoinmune, sistémica, de etiología desconocida, de carácter inflamatorio y crónico que afecta simétricamente articulaciones grandes y pequeñas y reduce sustancialmente la calidad y la expectativa de vida si no se trata. Aunque patológicamente el mecanismo de destrucción de las articulaciones es de origen central, se desconoce la base molecular y las vías por las cuales los fibroblastos sinoviales logran y mantienen un fenotipo agresivo. La AR no tiene cura, siendo el objetivo del tratamiento conseguir la remisión (cese de la actividad) o que la enfermedad se mantenga en un nivel de actividad bajo (actividad residual), que suprima la inflamación articular, disminuya el riesgo de progresión minimizando el daño, conservando la funcionalidad y disminuyendo la mortalidad. Por otro lado, los cambios inflamatorios sistémicos pueden provocar una afectación de otros órganos como el corazón, pulmón, riñón, piel y ojos, entre otros, o bien del sistema hematopoyético o de la esfera neuropsiquiátrica (7,10).

No existe diagnóstico específico para la AR. Puede clasificarse según los criterios de [ACR/EULAR de 2010](#), para ayudar a establecer el diagnóstico. Las determinaciones analíticas PCR y VSG ayudan a evaluar la actividad del proceso, pero no son específicas de la AR (7,13).

La determinación del FR es una prueba analítica que es positiva en el 70-80% de los pacientes con AR; pero en los seronegativos no se excluye que tengan la enfermedad. En sentido contrario, puede detectarse FR positivo en personas con otras enfermedades o incluso en personas sanas. Basándose en los datos de FR, en pacientes con artritis seropositiva se recomienda utilizar los criterios de clasificación [ACR/EULAR](#) de 2010 para respaldar la impresión clínica del reumatólogo; que no serán precisos en pacientes seronegativos, cuyo diagnóstico se basará sólo en la impresión clínica. Por otro lado, la positividad en la determinación de anti-PCC en un paciente con AR, asegura el diagnóstico en el 95% de los casos; aunque su negatividad no elimina el diagnóstico, ya que un 40% de las AR son anti-PCC negativos (7). Por ello, los valores de FR y anti-PCC pueden guiar la elección de los tratamientos dirigidos a prevenir o retrasar el desarrollo de la AR sintomática (10).

Según las recientes recomendaciones de la [EULAR](#) (ver algoritmo 1), el tratamiento con FAME convencionales debe comenzarse inmediatamente después del diagnóstico y el metotrexato debe ser parte de la estrategia del **primer tratamiento**, porque: el 25-40% de los pacientes mejoran significativamente cuando se les trata como monoterapia, cifra que asciende al 50% cuando se combina con corticoesteroides, una proporción similar a la alcanzada con FAME biológicos; y, porque el metotrexato tiene efectos adversos bien conocidos y que pueden prevenirse. Además, los FAME dirigidos, biológicos y sintéticos en monoterapia son menos eficaces que cuando se combinan con metotrexato, por lo que se reservan como tratamientos alternativos (10,13,23).

La AR es una indicación de casi todos los FAME biológicos y dirigidos (ver tabla 1). Es una enfermedad muy prevalente en la que se han probado muchas de las dianas terapéuticas definidas en reumatología (8) y que constituyen el punto de partida para probar la eficacia en otras enfermedades que cursan con inflamación de las articulaciones y la espina dorsal.

Ante la ineficacia o toxicidad del metotrexato u otros FAME convencionales, habrá que considerar la **segunda línea de tratamiento** con la adición de un FAME biológico o FAME dirigido, al igual que en pacientes con factores de pronóstico negativo (tales como, factor reumatoide, anticuerpos anti-PCC, erosiones tempranas, elevados niveles de PCR). Ni la [EULAR](#) ni el [ACR](#) indican un FAME biológico o convencional concreto, ya que se ha observado que los FAME biológicos y FAME dirigidos tienen eficacia similar, tanto empleados en combinación con metotrexato como en monoterapia (10,13,23).

La **tercera fase de tratamiento** consiste cambiar a otro FAME biológico o utilizar un inhibidor-JAK. Existe cierta ambigüedad sobre la estrategia a aplicar en el tratamiento de pacientes que muestran respuesta inadecuada al primer anti-TNF de modo que, como primera alternativa, la [ACR](#) sugiere utilizar un fármaco biológico no anti-TNF, mientras que [EULAR](#) recomienda utilizar un segundo anti-TNF o un medicamento con diferente mecanismo de acción. Los pacientes con ineficacia secundaria a anti-TNF pueden no responder porque han desarrollado anticuerpos contra el medicamento, y en estos pacientes puede esperarse que tengan una respuesta clínicamente relevante a un tratamiento antigénicamente distinto. De hecho, abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab, tofacitinib y baricitinib han mostrado eficacia clínica en pacientes con respuesta previa inadecuada a al menos un anti-TNF (10,23).

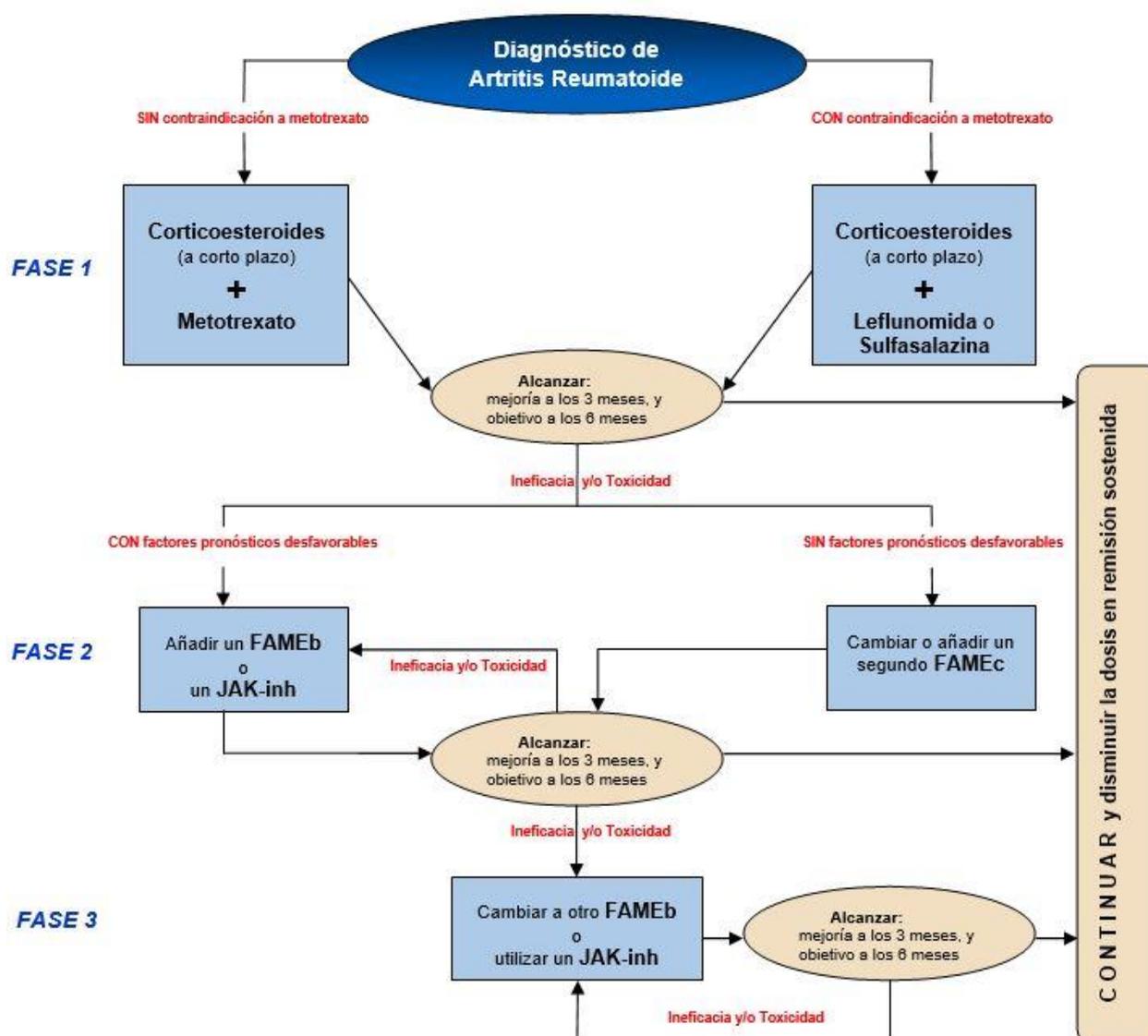
Si un paciente está en remisión persistente después de disminuir los corticoesteroides, se puede considerar disminuir los FAME biológicos paulatinamente (reduciendo la dosis o aumentando los intervalos de tratamiento), pero su interrupción brusca conduce a brotes en la mayoría de los pacientes, y no todos ellos recuperan su estado anterior de remisión o baja actividad de la enfermedad después de reanudar los FAME biológicos (10,13).

No existen marcadores de laboratorio para predecir que pacientes responderán a un fármaco específico o tipo de FAME, sólo puede medirse la respuesta temprana según la actividad de la enfermedad, por lo que se requiere un estrecho seguimiento y cambios terapéuticos cuando no se alcanza la eficacia; pero, aun cuando un FAME biológico muestre insuficiente eficacia clínica, disminuye la progresión del daño articular (13).

Espondiloartritis axial (EA)

Las espondiloartropatías son enfermedades reumáticas crónicas caracterizadas por inflamación de las articulaciones (forma periférica) y la espina dorsal (forma axial). Pueden tener diversos nombres dependiendo de las manifestaciones de la enfermedad principal: espondilitis anquilosante, artritis reactiva, y artropatía relacionada con enfermedad inflamatoria intestinal; pero colectivamente su prevalencia es similar a la de AR. La enfermedad silente puede conducir a discapacidad significativa, especialmente cuando se diagnostica tarde, lo cual suele deberse a que no existen biomarcadores diagnósticos específicos, y no está claro que exista un componente genético fuerte ni que sea hereditaria. Aunque el gen HLA-B27 está estrechamente asociado con la gravedad y persistencia de la espondiloartropatías axiales, también se presenta en otras enfermedades del mismo grupo, por lo que una amplia evidencia sugiere que son muy heterogéneas y son trastornos cuyo origen implica varios genes (10).

Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide (AR)



FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEb: FAME biológico; FAMEc: FAME convencional; FAMEd: FAME dirigido; JAK-inh: inhibidores de la JAK

Algoritmo 1. Tomado de (7,10,23)

La EA incluye tanto a individuos en los que la enfermedad no se detecta por radiografía, como aquellos que presentan sacroilítis radiográfica, siendo la espondilitis anquilosante la forma más avanzada de la EA. El objetivo ideal del tratamiento de la EA es conseguir la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria, consiguiendo una mejoría significativa de los signos y síntomas (inflamación articular, dolor y rigidez raquídea y periférica y buena capacidad funcional). Existen varios criterios de actividad de la enfermedad como el cuestionario *BASDAI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) o la escala *ASDAS* (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), siendo el objetivo terapéutico mínimo conseguir un índice *BASDAI* ≤ 4 o *ASDAS* < 2,1. Además, las cifras de estas escalas también se utilizan para iniciar un tratamiento concreto, y para determinar su eficacia y continuar o cambiar la estrategia farmacológica, tal y como se recoge en la guía de 2016 de *ASAS/EULAR* y de la *SER* (11,24).

Una vez que es correctamente diagnosticada, se inicia tratamiento con AINE y se recomiendan cambios de estilo de vida, con el objetivo de reducir la inflamación espinal (ver algoritmo 2). Si no se alcanza mejoría en 2-4 semanas, es importante considerar el uso de terapias locales (p. ej., inyecciones de corticosteroides) o comenzar con terapia biológica, concretamente con un anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab o certolizumab pegol); y, si es necesario, cambiar a otro anti-TNF o a un inhibidor IL-17 (secukinumab) (10,11,24). No hay datos sobre diferencias en eficacia ni en supervivencia entre el cambio de anti-TNF o el cambio de diana terapéutica –secukinumab– aunque la experiencia con este último es aún limitada (11).

Los AINE y los FAME biológicos son los únicos fármacos que han mostrado eficacia en el tratamiento de manifestaciones axiales y no existen datos sólidos que apoyen la necesidad de combinar FAME

Artritis psoriásica (AP)

Esta enfermedad musculoesquelética -crónica e inflamatoria- es muy heterogénea, puede ser potencialmente grave y puede requerir tratamiento multidisciplinar. Va asociada a la psoriasis en el 10-30% de los casos y frecuentemente conduce al desarrollo de artritis periférica, dactilitis, entesitis y espondilitis. Las lesiones de las uñas ocurren en el 80-90% de los pacientes y pueden ser incluso la única expresión de la psoriasis. La distribución de la artritis periférica varía desde la oligoartritis asimétrica (en ≤ 4 articulaciones) a la poliartrosis simétrica (en ≥ 5 articulaciones), y en ocasiones sólo están implicadas las articulaciones interfalángicas distales. Cuando se presenta, la forma axial usualmente se acompaña de artritis periférica que, en raras ocasiones puede progresar rápidamente y ser destructiva. La AP afecta a hombres y mujeres por igual y tiene un considerable impacto sobre la calidad de vida del paciente induciendo un elevado coste de cuidados (10,25).

Aunque la psoriasis cutánea y la AP comparten ciertos procesos fisiopatológicos, presentan diferencias como la desigual eficacia de ciertos fármacos en la piel y la articulación. La AP debe tratarse una vez diagnosticada ya que la lesión estructural articular progresa cuánto mayor es la duración de la enfermedad y con el retraso diagnóstico; siendo el objetivo del tratamiento controlar la inflamación y preservar la capacidad funcional, alcanzando la mínima actividad de la enfermedad o la remisión clínica; aunque la remisión es un término mal definido y difícil de conseguir en la AP (25,26).

En cuanto a las herramientas específicas de evaluación y criterios de actividad de la enfermedad, actualmente no se recomienda ninguno en concreto. Con anterioridad se han empleado escalas para formas poliarticulares, como los criterios ACR20, 50 y 70, el *Disease Activity Score* (DAS28) o la *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), aunque ninguno se usa de forma habitual en la práctica clínica para valorar la respuesta de la AP (27).

La guía *EULAR* (ver algoritmo 3) recomienda comenzar con AINE e inyecciones de corticosteroides (especialmente en los casos de oligoartritis) y, si no son eficaces, utilizar FAME convencionales (en caso de AP periférica activa); y finalmente instaurar un tratamiento con FAME biológicos o FAME dirigidos en presencia de toxicidad medicamentosa, factores de pronóstico desfavorable y/o AP que continúa activa; o bien en enfermedad predominantemente axial (10,25). La SER ofrece opciones de tratamiento ligeramente diferentes en cuanto a la instauración de fármacos según, si en la AP, domina la artritis periférica, entesitis, dactilitis o enfermedad axial (26). Por otro lado, los pacientes con AP activa pueden desarrollar una condición clínica compleja con comorbilidades como diabetes o enfermedad inflamatoria intestinal, que precisarán un tratamiento multidisciplinar, además de tener un riesgo elevado de infecciones, por lo que la ACR ha desarrollado una guía específica (10).

La elección del agente biológico puede basarse en la expresión clínica de la AP y la extensión de la psoriasis, y en el caso de fallo o intolerancia por reacciones infusionales, se recomienda el cambio (10). No existen ensayos en los que se compare directamente los distintos fármacos biológicos empleados en la AP, por lo que no existen claras recomendaciones sobre en qué orden, etapa o dominio de la enfermedad deberían ser administrados los diferentes

fármacos disponibles. Los anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab) han demostrado que son eficaces en todos los dominios de la AP (piel y articulación) y poseen un efecto significativo sobre la inhibición del daño estructural. Los inhibidores de IL-12/23 (ustekinumab) e IL-17 (secukinumab) son eficaces controlando las manifestaciones de la AP y en la inhibición del daño radiográfico, por lo que son opciones igualmente válidas en pacientes que no responden a FAME convencionales, especialmente en casos con afectación cutánea grave, aunque se dispone de menos experiencia clínica que con los anti-TNF (25,26).

Los datos de eficacia del apremilast (que es un FAME dirigido), según los resultados de los ensayos, parecen inferiores a los FAME biológicos, por lo que hay dudas sobre su lugar en el algoritmo terapéutico; pero su perfil de seguridad es bueno y apoya su uso en pacientes en los que no se aconsejan otras terapias, como aquellos con presencia de comorbilidades o antecedentes de infecciones graves (25,26).

En cuanto al uso de los FAME biológicos combinados con FAME convencionales, no existen comparaciones directas frente a monoterapia; y, aunque en los resultados procedentes de ensayos clínicos no se observan diferencias significativas de eficacia, existen datos en los que la terapia combinada con metotrexato aporta mayor supervivencia del fármaco, especialmente en anticuerpos monoclonales, sobre todo con infliximab (26).

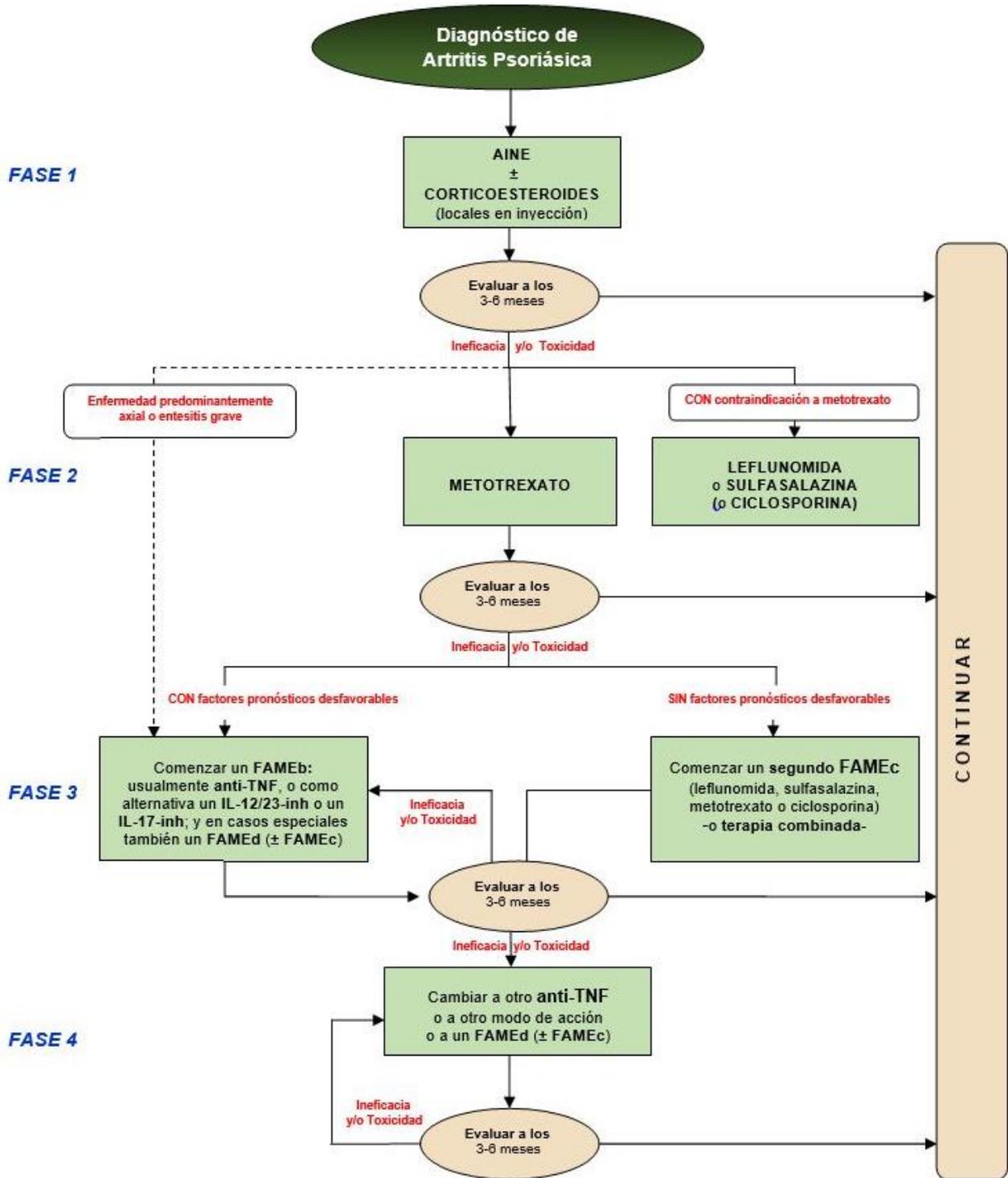
Las comorbilidades cardiovasculares son las más relevantes asociadas a la AP, y en el futuro habrá que constatar si los FAME –sintéticos y biológicos- reducen el riesgo cardiovascular en estos pacientes (26).

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Es una enfermedad crónica autoinmune en la que el sistema inmunitario del paciente agrede a diferentes órganos y tejidos (piel, articulaciones, riñones, pulmones, SNC, etc.) provocando daño e inflamación. Los síntomas más conocidos y visibles afectan a la piel y lo sufren el 90% de los pacientes, siendo característico el eritema en alas de mariposa en la piel de mejillas y nariz; pero también son habituales: cansancio, pérdida de peso y dolor e inflamación de las articulaciones. Se manifiesta alternando periodos de mayor actividad o más síntomas (exacerbación o brote) con otros de inactividad (remisión), pudiendo ser los ataques leves o graves. En general el LES muestra marcada heterogeneidad clínica en cuanto a extensión y gravedad, clasificándose las manifestaciones clínicas en 3 niveles: menores, moderadas y graves. No tiene cura, pero se puede controlar con fármacos para regular el sistema inmunitario y frenar la inflamación; y el objetivo terapéutico es estabilizar la enfermedad, evitando nuevos brotes, la afectación de nuevos órganos y el desarrollo de daño tisular irreversible (28,29).

Es difícil de [diagnosticar](#) y se basa en síntomas, exploración física y analítica. En el análisis de sangre es frecuente que el número de leucocitos, linfocitos y plaquetas sea más bajo de lo normal. Prácticamente el 100% de los pacientes presenta anticuerpos antinucleares; pero hay otros anticuerpos más específicos del LES como los anticuerpos anti-ADN o anti-Sm cuya presencia permite confirmar el diagnóstico. Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) también ayudan en su diagnóstico (28).

Algoritmo de tratamiento de la artritis psoriásica (AP)



Anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEb: FAME biológico; IL-17-inh: inhibidores de la interleukina-17; IL-12/23-inh: inhibidores de la interleukina-12/23

Algoritmo 3. Tomado de (10,25,26)

Para valorar la enfermedad se dispone de índices de actividad que se desarrollaron inicialmente para estudios de cohortes en pacientes con LES. Estas herramientas pueden predecir daño y mortalidad, permiten estandarizar el seguimiento del LES y valorar de forma más precisa la enfermedad, facilitando la toma de decisiones terapéuticas. Aunque su utilidad en la práctica clínica diaria no está establecida, las sociedades científicas consideran que deberían aplicarse a todos los pacientes, especialmente a aquellos en tratamiento con terapias biológicas. Además, se recomienda evaluar la actividad de la enfermedad cada 15 días-6 meses, en función de los datos clínicos y analíticos y los cambios del tratamiento. La SER recomienda preferiblemente el uso de versiones actualizadas del *SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)*, que es un índice global numérico, validado, breve, fiable y sencillo de aplicar. El *BILAG (British Isles Lupus Assessment Group disease activity index)*, utilizado también por la *EULAR*, es el único índice de actividad por órganos o aparatos, pero la limitada disponibilidad de la herramienta informática (*BLIPS*) necesaria para su uso correcto, hace poco viable su implantación en la práctica diaria, además de requerir un entrenamiento específico para su correcta aplicación (28).

El **tratamiento** del LES se ha basado en el uso de corticoesteroides, AAS, AINE, antipalúdicos (hidroxicloroquina) y diversos inmunosupresores, tratamientos que han mejorado el pronóstico de la enfermedad, aunque no todos los pacientes responden y, ocasionalmente, pueden desarrollar toxicidad importante (ver algoritmo 4). En los últimos años se han desarrollado terapias biológicas, generalmente con indicación aprobada para otras enfermedades. El **belimumab** es la primera terapia biológica con indicación específica en LES (28), que *EULAR* recomienda en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento estándar (combinaciones de hidroxicloroquina y corticoesteroides, con o sin inmunosupresores), definida como enfermedad con actividad residual que no permite la reducción de corticoesteroides y/o con recaídas frecuentes. En estos pacientes debería considerarse la adición de belimumab (30).

En cuanto a la utilización de otros productos biológicos sin indicación autorizada en LES, sólo el **rituximab** se incluye en las recomendaciones de la *EULAR*. El motivo de carecer de autorización son los resultados negativos en los ECA realizados (*EXPLORER, LUNAR*), pero existen numerosos estudios abiertos que apoyan su uso en diversas situaciones, incluidas formas graves como nefritis, citopenias o afectación del sistema nervioso (28,30). La dosis de rituximab en LES no está establecida, pero suele usarse con la misma pauta que en la AR; y también se desconoce la conveniencia de administrarlo en monoterapia o en combinación con otros inmunosupresores, por lo que hay que guiarse por las pautas ensayadas (28). Como regla general se considera que debe utilizarse cuando han fallado previamente más de un inmunosupresor. En casos de trombocitopenia autoinmune grave y anemia hemolítica, rituximab ha mostrado eficacia, tanto en lupus como en pacientes con trombocitopenia inmune aislada. En nefritis lúpica, se considera el rituximab para el control de pacientes refractarios a inmunosupresores habituales, especialmente ciclofosfamida y micofenolato de mofetil, o en recaídas (28,30).

El uso de **otros biológicos** como los anti-TNF (infiximab, etanercept), abatacept o tocilizumab en LES, se apoya en evidencia escasa y la SER estima que habría que utilizarlos en casos refractarios difíciles, tras estimar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio (28).

SEGURIDAD

El tratamiento farmacológico con los nuevos FAME no está exento de riesgos, por lo que debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad a tratar. Se recomienda facilitar a los pacientes la Tarjeta de Alerta para el Paciente, en la que se harán constar el nombre y lote del medicamento a administrar, así como los resultados de la historia médica minuciosa: pruebas previas al inicio, vacunaciones, etc. (6). La gestión de riesgos del tratamiento con terapias biológicas debe ser dirigida por el médico prescriptor, pero debería implicar también a todo el personal sanitario (enfermería, médico de familia y farmacia hospitalaria) y al propio paciente. Para que la información sea coherente es fundamental el apoyo en documentación escrita, procesos y procedimientos definidos, claros y precisos, folletos, manual de instrucciones, etc. (31).

Valoración previa y seguimiento

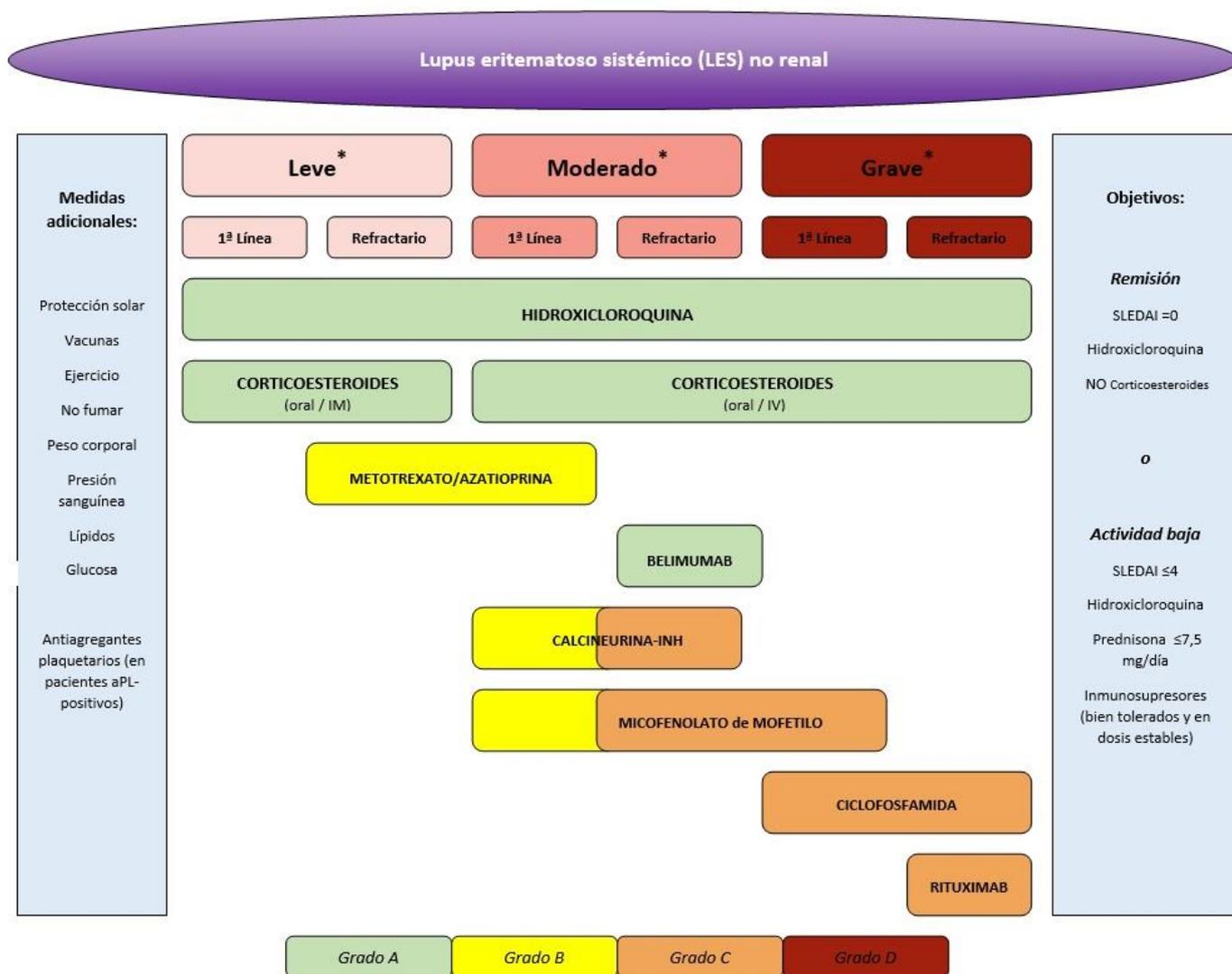
Todos los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con terapia biológica deben ser sometidos a una evaluación previa para estimar y disminuir la incidencia de efectos adversos, y deben ser monitorizados de forma regular durante la terapia. Las sociedades científicas (ACR, *EULAR*, SER) han establecido que se debería realizar un **cribado previo** al inicio de tratamiento, tanto con FAME convencionales o biológicos, realizando varias pruebas (7,31):

- **Análisis de sangre**, incluyendo: hemograma, transaminasas, función renal, velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR. Estas pruebas permiten descartar infecciones activas, que contraindicarían el inicio del tratamiento; citopenias, que pueden limitar el uso de terapias combinadas o de determinados fármacos; alteraciones renales o hepáticas, que pueden limitar el uso de FAME; y también permiten valorar la situación basal del paciente.
- **Cribado para virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC)**. En pacientes sin antecedentes conocidos de hepatitis, se realizará cribado para antígeno del núcleo y de superficie de VHB antes de iniciar tratamiento con prednisona a dosis >20mg/día, FAME convencionales o terapia biológica, incluidas pequeñas moléculas (tofacitinib o baricitinib).

Se recomienda además hacer cribado para el VHC, y en caso de positividad, se evaluará la necesidad de tratamiento para la infección, considerando el riesgo de reactivación de la misma. La presencia de infección latente, se tendrá en cuenta a la hora de la elección del fármaco, siendo los anti-TNF los más estudiados.

En el caso de la infección crónica por VHB es donde se presentan resultados contradictorios; desde reactivación del virus, asociando incluso fallo hepático; pasando por invariabilidad de la función hepática o, incluso, disminución de la carga viral. En el caso de la infección por VHC los casos notificados sugieren que el uso de anti-TNF podría ser seguro. En ambos casos es necesaria la opinión de un hepatólogo.

Algoritmo de tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) no renal



Objetivos:

Remisión

SLEDAI =0
Hidroxicloroquina
NO Corticosteroides

o

Actividad baja

SLEDAI ≤4
Hidroxicloroquina
Prednisona ≤7,5 mg/día
Inmunosupresores (bien tolerados y en dosis estables)

- * **Leve:** síntomas constitucionales; artritis leve; rash ≤9% BSA; plaquetas 50-100x10³/mm³; SLEDAI ≤6; BILAG C o manifestaciones BILAG B ≤1
- * **Moderado:** similar a artritis reumatoide; rash 9-18% BSA; vasculitis cutánea ≤18% BSA; plaquetas 20-50x10³/mm³/serositis; SLEDAI 7-12; manifestaciones BILAG B ≥2
- * **Grave:** enfermedad amenazante para los órganos (nefritis, cerebritis, mielitis, pneumonitis, vasculitis mesentérica); trombocitopenia con plaquetas <20x10³/mm³; similar a púrpura trombótica trombocipénica (TTP) o síndrome hemofagocítico agudo; SLEDAI >12; manifestaciones BILAG A ≥1

aPL: anticuerpos antifosfolípidos; **BILAG:** British Isles Lupus Assessment Group disease activity index; **BSA:** porcentaje de superficie corporal afectada; **Calcineurina-inh:** inhibidores de la calcineurina (p. ej., tacrolimús); **SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Algoritmo 4. Tomado de (10,30)

- **Valoración oftalmológica**, especialmente si el tratamiento incluye hidroxiclороquina, que precisa un examen de retina y un estudio del campo visual, tanto antes de iniciar el tratamiento como durante el primer año.
- Excluir **tuberculosis (TBC) activa o latente**, en pacientes que van a iniciar tratamiento con terapia biológica o con inhibidores JAK, lo cual ha conseguido disminuir hasta 7 veces el riesgo de reactivación de infección latente. Se realizará 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 corticosteroides, se recomienda solicitar también una radiografía de tórax para excluir lesiones que sugieren infección activa. En caso de contacto reciente con paciente diagnosticado de TBC, historia de tratamiento parcial frente a TBC o presencia de test positivo o lesiones radiográficas sugerentes de infección latente, se debe iniciar el tratamiento con isoniazida (5mg/kg/día hasta 300 mg/día) con vitamina B6, durante 9 meses.
- **Cribado de virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**, ya que en pacientes infectados hay riesgo de reactivación si la carga viral no está controlada. Además, también se ha sugerido un aumento de riesgo de infecciones bacterianas en esta población.

Además de cualquier infección activa (incluyendo tuberculosis) y citopenia, también hay que **descartar** la presencia de: cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante; y, tener en cuenta cualquier comorbilidad relevante. También se desaconseja que la paciente esté embarazada y administrar las vacunas recomendadas en cada caso (31).

En cuanto a la **monitorización del tratamiento**, en pacientes tratados tanto con FAME convencionales como con terapia biológica o con pequeñas moléculas, las revisiones del paciente deberán ser más frecuentes al inicio del tratamiento o cuando la actividad de la enfermedad sea de moderada a grave (1-2 meses); y, en pacientes en remisión o con baja actividad de la enfermedad, las visitas pueden realizarse cada 3-6 meses (7). Se debe instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar como posible indicio de algún riesgo y sobre cómo actuar en cada caso (31).

La monitorización debe continuar cuando se cambia de un FAME biológico a otro, ya que puede aumentar aún más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección (6).

Infecciones y vacunas

Se ha encontrado una mayor incidencia de infecciones en pacientes tratados con estas terapias, independientemente de la enfermedad de base (31). La inhibición que producen los fármacos dirigidos a dianas específicas puede provocar cambios en las respuestas inmunitarias o inflamatorias, induciendo una función inmune deteriorada, con el consiguiente riesgo de infección. Por tanto, estos fármacos pueden afectar a la respuesta de infecciones agudas, así como al control de infecciones latentes o crónicas (tuberculosis o hepatitis B) (32). Está absolutamente contraindicado iniciar un tratamiento con

terapia biológica en pacientes con infección activa, sistémica o localizada. También habrá que vigilar la aparición de signos y síntomas que alerten sobre una infección, durante y después del tratamiento, incluso meses después de su administración, porque algunos biológicos (infiximab) tienen prolongada eliminación. También se tendrá en cuenta si el paciente padece diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección (6,27). Además, **se recomienda citología anual**, a partir de los 21 años, en mujeres sometidas a tratamiento inmunosupresor, ya que son altamente susceptibles a la infección persistente por el virus del papiloma humano (prevalencia superior al 30%) y tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras o cáncer de cuello uterino (33).

La evaluación del riesgo de infección de cada fármaco es mucho más compleja que evaluar simplemente su eficacia o definir el perfil de seguridad esperado dentro de una determinada clase de fármacos. En los datos derivados de los ensayos clínicos, habría que tener en cuenta los criterios de inclusión/exclusión de pacientes, y las características endémicas de ciertas infecciones en la zona geográfica de los pacientes reclutados (p. ej.: disparidad de incidencia de tuberculosis activa en áreas de baja o elevada endemia). Tampoco hay que olvidar que la definición de infección oportunista es un término mal definido y variable. Aunque la mayoría de las infecciones graves en pacientes tratados con estas terapias son similares a las observadas en la población general, es más probable que algunos eventos específicos se manifiesten con ciertos fármacos o que evolucionen a cuadros más graves (32).

Un grupo de estudio de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* ha elaborado un documento de consenso en el que recoge una descripción completa de la justificación molecular y la experiencia clínica sobre el riesgo de infección asociado a las terapias sobre dianas específicas actualmente aprobadas, para proponer una serie de recomendaciones que sirvan de guía a los médicos en este marco de creciente expansión (32), aunque hay que tener en cuenta que algunos datos provienen de la utilización de productos biológicos en otras indicaciones no ligadas a la reumatología (p. ej., neoplasias). En la tabla 2 se ha elaborado un resumen de estas recomendaciones, teniendo en cuenta que se tiene más información de los fármacos biológicos más antiguos, que llevan más tiempo utilizándose en la práctica clínica y, por el contrario, aún no se dispone de datos de los más recientes (abatacept, belimumab, sarilumab y apremilast).

Es de alta utilidad establecer un programa de **vacunación** en personas que van a recibir terapia biológica. El ACR y el Consenso de la SER centran sus recomendaciones en la administración de vacunas del neumococo, gripe, hepatitis B y papiloma, que puede realizarse tanto antes como durante el tratamiento con FAME convencionales y biológicos. Está totalmente contraindicada la administración de vacunas de microorganismos vivos (atenuadas). También habrá que valorar otras vacunaciones (antimeningocócica, para *Haemophilus*) según la enfermedad de base o comorbilidad. Hay que tener en cuenta que la eficacia de las vacunas inactivadas o de microorganismos muertos (ver tabla 3) puede verse disminuida en pacientes que reciban metotrexato o rituximab, por lo que es aconsejable vacunar antes de su prescripción (7,31).

Riesgos de infección asociados a FAME no convencionales

Diana molecular Fármaco	Elevación global de riesgo de infección	Riesgo de tuberculosis	Riesgo de infección VVZ / VHB	Riesgo de otras infecciones virales	Riesgo de PPJ	Observaciones y Recomendaciones
TNF Etanercept Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab pegol	Moderado/Mayor (mayor riesgo en tuberculosis)	SI	SI / SI	-----	-----	<ul style="list-style-type: none"> 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.
IL-6 (*) Tocilizumab	Moderado	SI (probablemente menor que con anti-TNF)	SI / SI	-----	-----	
IL-1 Anakinra	Moderado/Mayor (según la población de pacientes)	INCIERTO (riesgo teórico de progresión de tuberculosis latente)	NO / NO	-----	-----	<ul style="list-style-type: none"> Incremento moderado de riesgo de infección leve/moderada en niños y adultos con trastornos autoinflammatorios 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 autoinflammatorio subyacente. Vacunación antiviral apropiada, según edad del paciente.
IL-12/23 Ustekinumab	Menor	INCIERTO (riesgo teórico de progresión de tuberculosis latente)	SI / SI (probablemente riesgo bajo en ambos casos)	-----	-----	<ul style="list-style-type: none"> 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.
IL-17A Secukinumab Ixekizumab	Menor	Probablemente bajo (riesgo teórico de progresión de tuberculosis latente)	NO / NO	-----	-----	<ul style="list-style-type: none"> 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).
CD-20 Rituximab	Moderado	-----	ND / SI	PML VHC Infecciones enterovirales	POSIBLE (considerar profilaxis)	<ul style="list-style-type: none"> Existe riesgo de neutropenia. No existen datos del riesgo de VVZ y VHS, pero debería considerarse en neoplasias hematológicas y según la terapia concomitante. Existe riesgo de reactivación de VHB, por lo que se precisa profilaxis en pacientes HbsAg-positivo y en pacientes HbsAg-negativo/anti-HBc-positivo. En infección por CMV, sólo existen datos de terapia en neoplasias hematológicas. Se debería dar profilaxis anti-<i>Pneumocystis</i> si existe terapia concomitante con corticoesteroides.
JAK Tofacitinib Baricitinib	Mayor	SI	SI / SI	CMV PML EBV	SI (especialmente en presencia de factores de riesgo adicionales)	<ul style="list-style-type: none"> Determinar infección crónica VHB antes de iniciar terapia. 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). Se debería dar profilaxis anti-<i>Pneumocystis</i> en pacientes con factores de riesgo adicionales (corticoesteroides a altas dosis).

(*): no existen datos disponibles sobre sarilumab.
Abreviaturas: CMV: citomegalovirus / EBV: virus Epstein-Barr / ND: datos no disponibles / PPJ: neumonía *Pneumocystis jirovecii* / PML: encefalopatía multifocal progresiva / VHB: virus hepatitis B / VHC: virus hepatitis C / VHS: virus herpes simplex / VVZ: virus varicela zóster

Tabla 2. Modificada de (32)

Otras situaciones a valorar

Antes de comenzar un tratamiento biológico se debe tener en cuenta el historial de **tumores malignos**. Cuando existe antecedente de cáncer sólido se debe valorar la biología y comportamiento del mismo, discutiendo con el oncólogo y con el paciente el riesgo de recidiva. No hay evidencia actual de riesgo incrementado de tumores sólidos en pacientes con terapia biológica, aunque parece existir un riesgo aumentado en relación a tumores cutáneos no melanocíticos (basocelular) al menos en pacientes con AR. Por ello, en pacientes

con antecedentes de tumor sólido la indicación de la terapia biológica se valorará en función de los riesgos y beneficios (31).

No se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa. Existen datos discordantes en lo referente al riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas con el uso de anti-TNF y en las fichas técnicas se cita que es importante saber si el paciente tiene o ha tenido linfoma, porque los pacientes con AR de larga evolución tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia y linfoma (6,31).

Se debe evaluar si existe **insuficiencia cardiaca** previa. En pacientes tratados con anti-TNF o rituximab, en caso de que ésta sea leve, se debe vigilar al paciente y suspender el tratamiento si se constata empeoramiento. En insuficiencia cardiaca con grado funcional III o IV de la *New York Heart Association (NYHA)*, no se debe iniciar el tratamiento (6,31).

El uso de terapias biológica en pacientes con **enfermedad pulmonar intersticial** puede asociarse a un riesgo (poco estudiado y definido) de empeoramiento y desenlace fatal, por lo que se debe prestar especial atención en caso de antecedentes de neumonitis intersticial, individualizando el uso en este tipo de pacientes (31).

En caso de **citopenia** grave no debe comenzarse un tratamiento biológico hasta que se haya resuelto; pero, hay que tener en cuenta que la citopenia puede deberse a la actividad de la enfermedad de base, por lo que se debe estudiar su origen y actuar en consecuencia (31).

En caso de **enfermedad desmielinizante** previa, la indicación de la terapia biológica debe valorarse individualmente en función de la relación beneficio/riesgo, aunque en general se deberá evitar. Se han descrito casos de enfermedad desmielinizante con el uso de anti-TNF, existiendo también riesgo potencial con tocilizumab y abatacept, aunque no está claro si estos medicamentos aumentan su riesgo de aparición. A lo largo del tratamiento habrá que vigilar también la aparición de neuritis óptica (31).

Los efectos adversos descritos habrán de vigilarse durante el tratamiento, ya que su aparición (cáncer, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica) o empeoramiento (insuficiencia cardiaca o neumopatía) conducen a la suspensión definitiva del tratamiento. También deberá interrumpirse temporalmente la terapia biológica si se manifiesta infección o **cirugía mayor electiva** en el período perioperatorio (31).

Recomendaciones de vacunación en pacientes bajo tratamiento con fármacos biológicos

Vacuna	Clasificación microbiológica	Principio activo	Recomendación
Varicela	Microorganismo vivos atenuado	Virus varicela atenuados, cepa Oka	Contraindicada
Parotiditis, Rubeola, y Sarampión	Microorganismo vivos atenuado	Virus parotiditis atenuados, Virus rubeola atenuados, Virus sarampión atenuados	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivos atenuado	Virus fiebre amarilla, cepa 17D-2004	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivos atenuado	<i>Salmonella typhi</i> atenuados, cepa Ty21a	Contraindicada
	Polisacáridos simples	<i>Salmonella typhi</i> , PSC Vi	Posible
Poliomielitis	Microorganismos inactivados	Poliovirus inactivados 1, 2, 3	Posible
Gripe	Microorganismos fraccionados	Virus (V) gripe fraccionados	Recomendada
	Subunidades	Ags superficie H y N del v gripal	
Gripe A (H1N1)	Subunidades	Virus gripe Ags superficie	Posible
<i>Haemophilus influenzae</i> B	Conjugada	PRP-TT	Posible
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Virus hepatitis A inactivados	Posible
	Virosomas	Virus hepatitis A inactivados	
Hepatitis B	Recombinante	HbsAg recombinante	Recomendada
Papilomavirus humano (VPH)	Recombinante	Proteínas L1 del VPH	Posible
Meningococo C	Conjugada	PSC de-O-acetilado MC	Posible
Neumococo	Polisacáridos simples	PSC neumococo 23-V	Recomendada
	Conjugada	Sacáridos neumococo-CRM197	
	Conjugada	Proteína D,PSC neumococos	
Difteria	Toxoide	Toxoide diftérico tipo adulto	Posible
Tétanos	Toxoide	Toxoide tetánico	Posible
Tos ferina	Toxoide	Toxoide pertúsico	Posible

Tabla 3. Tomada de (31)

Embarazo y lactancia

Un aspecto importante de los FAME es saber cómo actuar ante un embarazo no planeado y la posibilidad de lactancia materna. En líneas generales se desaconseja que la paciente quede **embarazada** durante la administración de estas terapias, aconsejando incluso anticoncepción durante el tratamiento, especialmente con aquellos que tienen más riesgos. Entre los FAME convencionales están totalmente contraindicados: metotrexato, leflunomida, micofenolato y

los inhibidores JAK (tofacitinif y baricitinib); sin embargo, se pueden utilizar con seguridad sulfasalazina e hidroxiquina (ver tabla 4) (7).

En cuanto a los FAME biológicos, los anti-TNF no han presentado complicaciones obstétricas ni teratogenia en modelos animales y, aunque los datos en humanos son insuficientes, no se han descrito riesgos, por lo que se consideran seguros durante la gestación, aunque falta información sobre la evolución del neonato a largo plazo.

Destaca por su mejor perfil de seguridad el certolizumab pegol, que al ser pegilado no tiene paso transplacentario. Como alternativa, la EMA ha aprobado también el uso de adalimumab (7).

El rituximab puede atravesar la barrera placentaria en los últimos trimestres y producir disminución transitoria de linfocitos B en el neonato, con el consecuente riesgo de infección, por lo que debe suspenderse cuando se confirma el embarazo. También se aconseja suspender la administración de anakinra, abatacept y tocilizumab, porque no hay datos suficientes (7).

En cuanto al uso durante la **lactancia**, la evidencia disponible es escasa, considerándose que no son compatibles: metotrexato, leflunomida, micofenolato y biológicos en general. No obstante, los anti-TNF se consideran probablemente seguros. Concretamente el certolizumab pegol no ha mostrado transferencia a través de la leche

materna, y la EMA ha aprobado su uso en lactancia junto a adalimumab (7).

Con respecto a otros biológicos se recomienda interrumpir la lactancia materna hasta al menos pasadas: 14 semanas después del último tratamiento con abatacept; 6 meses del último tratamiento con: infliximab o golimumab; y, 12 meses del último tratamiento con: rituximab. Con tocilizumab, se deberá evaluar individualmente el riesgo/beneficio. No se recomienda el uso de: etanercept o anakinra (7,31).

No hay datos ni recomendaciones sobre el uso durante embarazo y lactancia en humanos para los medicamentos biológicos más recientes: sarilumab, ustekinumab, ixekizumab, secukinumab, belimumab; ni tampoco para apremilast.

FAME en embarazo y lactancia

	FAMEc	FAMEd	FAMEb
Seguro	Sulfasalazacina Hidroxicloroquina		Anti-TNF: Etanercept Infliximab Adalimumab* Golimumab Certolizumab pegol*
Suspender			Anakinra Tocilizumab Rituximab Abatacept
Sin datos		Apremilast	Sarilumab Ustekinumab Ixekizumab Secukinumab Belimumab
Contraindicado	Metotrexato Leflunomida Micofenolato de mofetilo	Tofacitinib Baracitinib	

*: De elección en embarazo y lactancia (EMA)

Tabla 4. Modificada de (7,31)

BIBLIOGRAFÍA

- 1- European Commission. [What you need to know about Biosimilar Medicinal Products](#). 2013.
- 2- Catay ER et al. Tratamiento biológico en reumatología. [Rev Hosp Ital B Aires. 2014;34\(3\): 76-83.](#)
- 3- Gallastegui C et al. [Inmunología](#). EN: Gamundi Planas MC, coordinadora. Farmacia Hospitalaria. Tomo II. Madrid: SEFH. 2002.
- 4- Villaescusa Castillo L. Producción de anticuerpos monoclonales. [Panorama Actual Medicam. 2017; 41\(409\): 1022-8.](#)
- 5- Anticuerpos monoclonales: nomenclatura. [Destacado CADIME 2016: \(sep\).](#)
- 6- [CIMA](#). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019.
- 7- Grupo de trabajo de la GUIPCAR. [Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide](#). Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
- 8- Lawrence J. Blocking the immune system in rheumatoid arthritis. [Pharm J. 2016; 296\(7888\). DOI: 10.1211/PJ.2016.20201090.](#)
- 9- Programa d'harmonització farmacoterapèutica. [Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia ha estat inadequada](#). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
- 10- Sarzi-Puttini P et al. Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. [Autoimmun Rev. 2019; 18\(6\):583-592.](#)
- 11- Gratacós J et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. [Reumatol Clin. 2018; 14\(6\):320-33.](#)
- 12- Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS. [Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos](#). Madrid. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019.
- 13- Aletaha D et al. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. [JAMA. 2018; 320\(13\):1360-72.](#)
- 14- Informe de Posicionamiento Terapéutico de sarilumab (Kevzara®) en artritis reumatoide. [AEMPS. IPT, 14/2018. V1.](#)
- 15- Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en artritis reumatoide. [AEMPS. IPT, 6/2019. V1.](#)
- 16- Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en artritis psoriásica. [AEMPS. 2016. IPT/V1/29042016.](#)
- 17- Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en espondilitis anquilosante. [AEMPS. 2016. IPT/V1/18032016.](#)
- 18- Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide. [AEMPS. IPT, 34/2017. V1.](#)
- 19- Tofacitinib (▼Xeljanz): restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad. Se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar. [AEMPS. MU \(FV\) 7/2019.](#)
- 20- Tofacitinib (▼Xeljanz): nuevas restricciones de uso. [AEMPS. MUH \(FV\) 18/2019.](#)
- 21- Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide. [AEMPS. IPT, 35/2017. V1.](#)
- 22- Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast (Otezla®) en psoriasis cutánea y artritis psoriásica. [AEMPS. 2015. IPT/V1/18122015.](#)
- 23- Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. [Ann Rheum Dis. 2017; 76\(6\):960-977.](#)
- 24- van der Heijde D et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. [Ann Rheum Dis. 2017; 76\(6\): 978-91.](#)
- 25- Gossec L et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. [Ann Rheum Dis. 2016;75\(3\):499-510.](#)
- 26- Torre Alonso JC et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. [Reumatol Clin. 2018; 14\(5\):254-68.](#)
- 27- Collantes E et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. [Reumatol Clin. 2007; 3\(Supl 2\): S61-S71.](#)
- 28- Calvo-Alén J et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. [Reumatol Clin. 2013;9\(5\): 281-96.](#)
- 29- [SER/FER](#). Lupus eritematoso sistémico. 2017.
- 30- Fanouriakis A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. [Ann Rheum Dis. 2019; 78\(6\): 736-45.](#)
- 31- Gómez Reino J et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. [Reumatol Clin. 2011; 7\(5\): 284-98.](#)
- 32- 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 \(Suppl 2\).](#)
- 33- Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Guía: Prevención del cáncer de cuello de útero. [AEPCC-Guía. 2015.](#)

ABREVIATURAS

ACR: American College of Rheumatology	FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad
Anti-PPC: antipéptido citrulinado cíclico	FAMEb: FAME biológico
Anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral	FAMEc: FAME convencional
AP: artritis psoriásica	FAMEd: FAME dirigido
aPL: anticuerpos antifosfolípidos	FR: factor reumatoide
AR: artritis reumatoide	Ig: inmunoglobulina
ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society	IL: interleuquina
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	JAK: Janus quinasas
BAFF: factor activador de célula B	LES: lupus eritematoso sistémico
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	mab: anticuerpo monoclonal
BCR: receptor de membrana de linfocitos B	NYHA: New York Heart Association
BILAG: British Isles Lupus Assessment Group disease activity index	PCR: proteína C-reactiva
BLyS: estimulador de linfocitos B	PDE: fosfodiesterasa
CD: cúmulo de diferenciación	PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria
CPA: células presentadoras de antígeno	SER: Sociedad Española de Reumatología
DAS: Disease Activity Score	SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
EA: espondiloartritis axial	TBC: tuberculosis
ECA: ensayo clínico aleatorio	TCR: receptor de membrana de linfocitos T
ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	TNF: factor de necrosis tumoral
EULAR: European league Against Rheumatism	VHC: virus de hepatitis B
Fab: región variable de la inmunoglobulina	VHC: virus de hepatitis C
Fc: región constante de la inmunoglobulina	VIH: virus de inmunodeficiencia humana
	VSG: velocidad de sedimentación globular

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:

Escuela Andaluza de Salud Pública.

Cuesta del Observatorio nº 4

18080 Granada

Tfno: 958027400

E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es

WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hocés.

REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto Rodríguez

DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros

COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero, Jaime Torelló Iserte.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)