Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha

sescam Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

Castilla-La Mancha

Vol. XXVI, N.º 2 *Año 2025*

TERAPIAS BIOLÓGICAS Y DIRIGIDAS MÁS UTILIZADAS EN ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS REUMATOLÓGICAS, DERMATOLÓGICAS E INTESTINALES: ¿QUÉ DEBEMOS CONOCER?

Paula Moreno García[1], Laura Cuerpo Ibáñez[1], Francisco Tejada Cifuentes[2]

[1]Residente Farmacia Hospitalaria, [2]Farmacéutico Atención Primaria. GAI de Albacete

1. Algunas definiciones
2. Principales terapias, mecanismos de acción y patologías con indicación
3. Algunas cuestiones relativas a la seguridad de los tratamientos
4. Recomendaciones previas al inicio del tratamiento
5. Manejo perioperatorio
6. Optimización de tratamientos

Conclusiones

Bibliografía

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas son un grupo clínicamente heterogéneo de enfermedades crónicas y altamente discapacitantes que comparten secuencias inflamatorias comunes y la desregularización del sistema inmune. Algunos trastornos comúnmente incluidos en este grupo son espondiloartropatías, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide (AR) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Aunque cada una de estas enfermedades tiene características clínicas diferentes, su rasgo común es un desequilibrio de las citocinas inflamatorias, común igualmente en su patogénesis. Tanto el factor genético como el ambiental parecen jugar un papel importante en el desarrollo de estos trastornos[1].

Se calcula que alrededor de 2,5 a 3 millones de personas en Europa han sido diagnosticadas con EII. En España la prevalencia estimada de AR está entre 0,2 y 1,1%, mientras que la psoriasis se presenta en alrededor de un 2,3% de la población[1,2].

Las enfermedades inflamatorias crónicas representan un importante desafío terapéutico y clínico debido a su complejidad fisiopatológica y al impacto significativo que ejercen sobre la calidad de vida de los pacientes. La introducción de terapias biológicas ha revolucionado el abordaje de estas patologías, permitiendo un control más eficaz de la inflamación y la progresión del daño estructural, así como una mejora sustancial en los resultados clínicos[3]. *A su vez han surgido nuevos desafíos en términos de seguridad ya que estos fármacos presentan un riesgo aumentado de infecciones, reactivación de enfermedades latentes como la tuberculosis o la hepatitis B, así como eventos adversos inmunológicos y cardiovasculares, entre otros*[4].

Este artículo tiene como objetivo revisar los aspectos más relevantes en materia de seguridad de los principales fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo anti-TNF, inhibidores de interleucinas, inhibidores de JAK y otros fármacos biológicos con mecanismos diversos. Se abordan las indicaciones, perfiles de riesgo y estrategias que sirvan de ayuda en la práctica clínica habitual del facultativo de atención primaria.

1. ALGUNAS DEFINICIONES

Medicamentos biológicos son aquellos que se producen o extraen a partir de una fuente biológica. Comprenden una amplia gama de productos como los medicamentos inmunológicos, medicamentos derivados de la sangre o el plasma, medicamentos biotecnológicos y medicamentos de terapias avanzadas.

Los medicamentos biotecnológicos son aquellos cuyo principio activo se elabora por biotecnología, mediante células modificadas genéticamente, que pueden proceder de: plantas, animales, bacterias, virus y levaduras[5].

Dentro de los biotecnológicos destacan:

- Anticuerpos monoclonales: son inmunoglobulinas modificadas diseñadas específicamente para actuar sobre una única diana concreta. Su denominación siempre incluye el sufijo -mab.
- Proteínas de fusión: Son moléculas artificiales que derivan de los anticuerpos monoclonales y también se obtienen por la técnica ADN recombinante. Su denominación suele terminar en -cept.
- Biosimilares: es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original (al que le ha expirado la patente) llamado producto de referencia, del que existe una amplia experiencia de uso clínico.

Las **moléculas pequeñas o terapias dirigidas** no son productos biológicos, se obtienen por síntesis química como los fármacos sintéticos convencionales y están diseñados para actuar sobre una diana terapéutica específica. Habitualmente interfieren con la actividad enzimática de la proteína diana hacia la que van dirigidas y, por su pequeño tamaño, pueden actuar tanto sobre receptores extracelulares de superficie como en dianas intracelulares. El grupo más extenso es el de inhibidores de las proteínas quinasas, siendo los de las tirosinas quinasas (con el sufijo -tinib) los que constituyen el subgrupo más numeroso[5].

2. PRINCIPALES TERAPIAS, MECANISMOS DE ACCIÓN Y PATOLOGÍAS CON INDICACIÓN

Anti-TNF: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) es una citocina proinflamatoria que desempeña un papel importante tanto en la función inmunitaria normal como en la patogenia de una gran variedad de enfermedades autoinmunitarias. Los medicamentos anti-TNF actúan bloqueando la acción del TNF-α[6].

Inhibidores de interleucina: las interleucinas (IL) son un grupo de proteínas que actúan como moléculas de señalización en el sistema inmunológico, regulando la comunicación entre células y mediando respuestas inflamatorias e inmunitarias. Se unen a receptores específicos en la superficie de las células diana, desencadenando cascadas de señalización intracelular que alteran la función celular. Los inhibidores de IL actúan uniéndose a éstas o a sus receptores para impedir su acción.

Inhibidores de Janus Kinasa: a diferencia de los agentes biológicos clásicos, que actúan extracelularmente sobre citocinas o sus receptores, los inhibidores de Janus Kinasa (iJAK) son moléculas pequeñas administradas por vía oral que actúan intracelularmente, interfiriendo en las vías de señalización del sistema JAK/STAT (transductores de señales y activadores de transcripción). Este sistema está compuesto por cuatro quinasas que fosforilan proteínas STAT, las cuales migran al núcleo celular y regulan la transcripción de genes proinflamatorios. Al bloquear la actividad de una o varias JAK se reduce la expresión de mediadores inflamatorios como IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, IFN-γ.

Para el tratamiento de patologías dermatológicas, se ha iniciado el desarrollo y comercialización de iJAK **tópicos**. El primero financiado en España ha sido el ruxolitinib para formas de vitíligo con afectación facial resistente a otras terapias. También se ha autorizado el delgocitinib en eccema crónico de manos resistente a corticosteroides tópicos.

Además de estos mecanismos de acción, que incluyen a la mayor parte de las terapias:

- En artropatías se utiliza un modulador de células T (abatacept) y un inhibidor del CD20 de linfocitos B (rituximab)

En enfermedad inflamatoria intestinal están indicados un anticuerpo anti-integrinas (vedolizumab) y moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (etrasimod y ozanimod).

Tabla 1. Terapias biológicas y dirigidas. Principales patologías con indicación y financiación.

Diana	Medicamento	vía	Artritis reumatoide	Artritis juvenil	Espondilo-artritis	Artritis psoriásica	Psoriasis en placas	Dermatitis atópica	Hidradenitis supurativa	Colitis ulcerosa	Enf. de Crohn
Anti-TNF	Adalimumab	sc	F	F	F	F	F		F	F	F
	Infliximab	iv/sc	F		F	F	F			F	F
	Etanercept	sc	F	F	F	F	F				
	Golimumab	sc	F	F	F	F				F	
	Certolizumab pegol	sc	F		F	F	F				
Anti-IL1	Anakinra	sc	F								
Anti-IL6	Tocilizumab	iv/sc	F	F							
	Sarilumab	sc	F								
Anti-IL12/23	Ustekinumab	sc				F	F			F	F
Anti-IL17	Ixekizumab	sc			F	F	F				
	Secukinumab	sc		F		F	F		F		
	Bimekizumab	sc			F	F	F		F		
	Brodalumab	sc					F				
Anti-IL 23	Guselkumab	sc				F	F			A	A
	Tildrakizumab	sc					F				
	Risankizumab	sc				F	F		F	F	F
	Mirikizumab	sc								F	A
Anti-IL4/13	Dupilumab	sc						F			
Anti-IL 13	Tralokinumab	sc						F			
	Lebrikizumab	sc						F			
Inh.JAK	Baricitinib	oral	F	A				F			
	Tofacitinib	oral	F	F	F	F				F	
	Upadacitinib	oral	F		F	F		F		F	F
	Abrocitinib							F			
	Deucravacitinib	oral					F				
Otros	Abatacept	sc	F	F		F					
	Rituximab	iv	F								
	Vedolizumab	sc								F	F
	Etrasimod	oral								F	
	Ozanimod	oral								A	

F: financiado.
A: autorizado no financiado
SC: subcutáneo.
IV: intravenoso

Bibliografía: Fichas técnicas de los medicamentos en https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

3. ALGUNAS CUESTIONES RELATIVAS A LA SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Anti-TNF

Durante el tratamiento con estos fármacos se han notificado casos de infecciones graves en pacientes por lo que antes, durante y después del tratamiento con anti-TNF, se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones. Dado que la eliminación total de los anti-TNF puede tardar entre 3 y 6 meses en función del fármaco, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. En el caso de que el paciente desarrolle una infección grave o sepsis, se debe interrumpir la administración del anti-TNF e iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada.

Se recomienda evitar el uso concomitante de anti-TNF con anakinra o abatacept debido al incremento del riesgo de infecciones graves.

El uso concomitante de metotrexato con infliximab, adalimumab y golimumab reduce la formación de anticuerpos frente a estos anti-TNF y aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Anti-Interleucina

El uso de inhibidores de IL aumenta el riesgo de sufrir infecciones graves. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas.

En el caso de anakinra, sarilumab y tocilizumab, se han notificado casos de neutropenia, por lo que debe hacerse un recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento y mientras dure su administración, mensualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento y trimestralmente después. En los pacientes que desarrollen neutropenia se debe interrumpir la administración. También es frecuente el desarrollo de plaquetopenia durante el tratamiento con sarilumab y tocilizumab.

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal y diverticulitis en pacientes con sarilumab y tocilizumab, por lo que se recomienda monitorizar a los pacientes con dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal y/o cambio inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre, para la identificación temprana de diverticulitis que puede estar asociada a perforación gastrointestinal.

También se han notificado casos de aumento de enzimas hepáticas inducida por los inhibidores de IL anakinra, sarilumab, tocilizumab y mirikizumab, por lo que deben monitorizarse las enzimas hepáticas.

La formación de enzimas del CYP450 se inhibe al aumentar los niveles de citocinas como IL-1 e IL-6 durante los procesos inflamatorios crónicos. Por tanto en el caso de un tratamiento con anakinra, sarilumab y tocilizumab que inhiben la acción de estas IL, la formación de las enzimas del CYP450 se normaliza durante el tratamiento. Para los fármacos sustratos de este citocromo con índice terapéutico estrecho (por ejemplo: warfarina y fenitoína) esto es especialmente relevante. Al iniciar o terminar el tratamiento con estos inhibidores de IL en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, puede ser pertinente considerar la monitorización del efecto terapéutico o la concentración de estos productos, y puede ser necesario el ajuste individualizado de la dosis.

Inhibidores Janus-Kinasa

Los inhibidores de JAK deben utilizarse únicamente cuando no existan alternativas terapéuticas adecuadas, especialmente en pacientes de 65 años o más que presenten antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, factores de riesgo cardiovascular (como el tabaquismo actual o pasado de larga duración), y/o factores de riesgo para neoplasias malignas. Esto se debe a que, en este grupo de pacientes, el uso de iJAK se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares mayores, neoplasias malignas e infecciones graves.

El uso de inhibidores de JAK aumenta el riesgo de sufrir infecciones graves y en ocasiones mortales. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones graves activas. Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias (tuberculosis), hongos invasivos (candidiasis oral/esofágica y criptococosis), virus (virus herpes zóster) u otros patógenos oportunistas en pacientes tratados con inhibidores de JAK. Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones del tracto respiratorio superior.

Las infecciones graves más frecuentes derivadas del uso de upadacitinib son la neumonía y la celulitis, aunque menos frecuentes también se han notificado casos de meningitis bacteriana y sepsis. En caso de que el paciente desarrolle una infección durante el tratamiento con inhibidores de JAK, se debe vigilar cuidadosamente al paciente e interrumpir temporalmente el iJAK si la infección no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con iJAK no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

En diversos estudios se ha observado una mayor tasa de eventos cardiovasculares mayores y tromboembolismo venoso en pacientes tratados con iJAK en comparación con pacientes tratados con anti-TNF.

El tratamiento iJAK se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, LDL y HDL, aunque no se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

Los iJAK pueden afectar a las defensas del huésped frente a las neoplasias malignas. Se ha observado una mayor incidencia de neoplasias malignas, especialmente cáncer de piel no melanoma, cáncer de pulmón y linfoma, con iJAK en comparación con los inhibidores del TNF.

Abatacept

Se han notificado **infecciones graves** con abatacept, incluyendo septicemia y neumonía (siendo algunas mortales). Las infecciones más frecuentes son las de vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis, y sinusitis). No debe iniciarse el tratamiento con abatacept en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de abatacept con un antagonista del TNF para evitar la aparición de infecciones.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes que reciben abatacept, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal por lo que si durante el tratamiento con abatacept se producen síntomas sugestivos de LMP, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar medidas diagnósticas adecuadas.

En pacientes tratados con abatacept se han notificado casos de **cáncer de piel** no melanoma. Se recomienda realizar una revisión periódica de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Los pacientes con EPOC tratados con abatacept desarrollan con mayor frecuencia reagudizaciones de la **EPOC, disnea y bronquitis**.

Rituximab

No debe administrarse a pacientes con una **infección** activa grave o latente (por ejemplo: tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas o virus de la hepatitis B) ni a aquellos con inmunodeficiencia grave.

Tras el uso de rituximab se han notificado casos muy raros de muerte por LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad.

En pacientes tratados con rituximab han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardiacas, aleteo auricular, fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de **enfermedad cardiaca** o quimioterapia cardiotóxica deben ser estrechamente vigilados.

Rituximab está asociado con **reacciones relacionadas con la perfusión**, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos, algunas graves con resultado de muerte. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares, características del síndrome de lisis tumoral, fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

Bibliografía: Fichas técnicas de los medicamentos en https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

4. RECOMENDACIONES PREVIAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Los fármacos biológicos alteran la respuesta inmunitaria ocasionando un aumento del riesgo y una mayor gravedad de infecciones en estos pacientes, que ya presentan un mayor riesgo como consecuencia de la propia inmunodepresión causada por su enfermedad. Podemos encontrar casos notificados de formas graves de enfermedades inmunoprevenibles en pacientes tratados mediante estos tratamientos, como neumonía por *Streptococcus pneumoniae*[7], meningitis por *Neisseria meningitidis*, neumonía varicelosa u otras formas complicadas de varicela o reactivación de enfermedades latentes como tuberculosis o hepatitis B en portadores crónicos. Por todo ello, la correcta inmunización de estos pacientes es primordial para proporcionar inmunidad a largo plazo y así poder evitar la aparición de enfermedades infecciosas inmunoprevenibles[8].

Se recomienda realizar las siguientes **pruebas de laboratorio** previo al inicio del tratamiento:

- Proteína C reactiva y hemograma completo.
- Serologías: virus hepatitis A, B y C, Epstein-Barr, VIH, sarampión, rubéola y parotiditis.
- Serología de varicela-zóster en pacientes sin historia previa de inmunización.
- Análisis de orina si el paciente presenta infecciones urinarias previas o síntomas compatibles.

- **Tuberculosis**

  Realizar el cribado de tuberculosis se ha asociado a la reducción del riesgo de reactivación de la tuberculosis latente de hasta 7 veces. 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 crónica. Durante la terapia con anti-TNF se recomienda repetir las pruebas de detección de manera anual únicamente a los pacientes con factores de riesgo. Se recomienda realizar una anamnesis dirigida sobre contactos de riesgo y test de Mantoux con repetición a la semana si es negativo (Booster) y/o test de liberación de interferón gamma. 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[9-11].

  En el caso de tuberculosis latente, la pauta recomendada es isoniazida a dosis de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día con suplementos de vitamina B durante al menos nueve meses. En caso de intolerancia, se recomienda rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día durante cuatro meses. Cabe indicar que la rifampicina es un inductor del CYP3A4 y podría disminuir la exposición a los inhibidores de JAK disminuyendo su efectividad[12.]

- **Hepatitis**

  Diferentes estudios han demostrado que el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide está incrementado tras el tratamiento con fármacos inmunosupresores[11-13].

  El riesgo y la cinética de reactivación difieren según el tratamiento inmunosupresor empleado y el estatus de la infección, por lo que es imprescindible estratificar el riesgo individual para así poder adecuar las medidas preventivas[14].

  Se recomienda realizar un cribado del estado de infección mediante los marcadores serológicos (antígeno de superficie [HBsAg], anticuerpo anti-core [HBcAc] y anticuerpo anti-antígeno de superficie [HBsAc]) antes de iniciar tratamiento inmunosupresor y vacunar a aquellos pacientes sin evidencia de infección y seronegativos[14].

  Se recomienda la vacunación frente al VHB en pacientes seronegativos sin evidencia de infección. La pauta de administración (preferentemente antes de iniciar la terapia) es de tres dosis de la vacuna recombinante a los 0, 1 y 6 meses. La respuesta a la vacuna debe medirse al mes de completar la pauta de vacunación.

  Es posible que la eficacia de la vacuna frente al VHB se vea disminuida en estos pacientes, por la propia enfermedad inflamatoria autoinmune y por los tratamientos inmunosupresores (previos o actuales). En

estos casos, se podría considerar pautas vacunales con cuatro dosis o con mayor carga antigénica (doble dosis de la pauta habitual) [14].

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 plazo[12].

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 y, aunque no se administre tratamiento antiviral, se debe monitorizar la función hepática y viremia[9].

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 importante. 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 enfermedad.

- **Vacunación frente al neumococo**

  Existe un mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica tanto invasiva como no invasiva en los pacientes que reciben tratamientos biológicos. Además, la infección se presenta de forma más agresiva y genera un mayor riesgo de mortalidad. Se ha visto una respuesta disminuida a la vacuna antineumocócica en aquellos pacientes bajo tratamiento con metotrexato, así como en tratamientos combinados con anti-TNF y metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina[8,15,16].

  Con respecto al tipo de vacuna, en la actualidad existe una preferencia consistente de recomendar vacunas conjugadas (VNC13, VNC15 o VNC20) frente polisacáridas (VNP23) por su mayor inmunogenicidad en pacientes inmunodeprimidos. La estrategia de vacunación antineumocócica secuencial en adultos también ha demostrado que genera anticuerpos durante al menos un año en ensayos clínicos. Dado que la vacuna VCN20 protege frente a los serotipos incluidos en la VCN13 y VCN15 (más otros serotipos adicionales), en muchas regiones se ha utilizado esta vacuna preferentemente en grupos de riesgo (incluyendo inmunodeprimidos), así como en pacientes mayores sin historia de vacunación conjugada antineumocócica previa. Aunque el tipo de vacuna debe adaptarse a las instrucciones regionales vigentes, la evidencia disponible respalda la preferencia por VCN20 en pacientes inmunodeprimidos..

  Dado que las vacunas administradas pueden variar según las comunidades autónomas, se recomienda seguir los intervalos especificados en la tabla 1 para completar la pauta de vacunación secuencial frente al neumococo[8].

- **Vacuna gripe**

  Existe un incremento de riesgo en la incidencia de hospitalizaciones y mortalidad durante la temporada de gripe en pacientes inmunodeprimidos. Las vacunas inactivadas frente a la gripe son seguras y efectivas en personas con enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedades reumáticas, aunque su inmunogenicidad puede disminuir cuando el paciente está siendo tratado con fármacos anti-TNF o con rituximab. Existen alternativas para mejorar la respuesta inmunitaria en esta población (vacunas de alta carga, uso de vacunas adyuvadas, vía intradérmica), aunque en la actualidad no existen datos consistentes sobre su teórico beneficio. En este colectivo no se recomienda el uso de la vacuna intranasal al ser una vacuna atenuada. En caso de pacientes de alto riesgo, se recomienda la administración de una dosis de vacuna antigripal anualmente (entre septiembre y principios de noviembre, de forma preferente). En caso de disponer de ella, se recomienda la administración de la vacuna tetravalente (H1N1, H3N2, Bv, By)[8].

  La morbilidad de la gripe es mayor en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide tienen más probabilidades de sufrir complicaciones como hospitalización o neumonía al contraer la gripe. Los datos publicados indican que la respuesta inmune a la vacuna de la gripe no se altera por el uso de anti-TNF, tocilizumab o tofacitinib[12].

Los pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores, como los inhibidores de JAK, son uno de los grupos en los que se recomienda la vacunación frente a la gripe. Se debe utilizar la vacuna inactivada trivalente siguiendo el esquema de inmunización habitual[12].

- **Vacuna herpes**

  Es uno de los efectos adversos más frecuentes con las terapias anti-TNF. Existe un aumento del riesgo de herpes zoster en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes. Se ha estimado que los pacientes con artritis reumatoide tienen entre un 65-90% mayor riesgo de herpes zoster respecto a la población general. Sin embargo, en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica parece que el riesgo es menor y no es comparable al observado en artritis reumatoide[9].

  La vacuna recombinante adyuvada (RZV) está indicada en personas mayores de 50 años y mayores de 18 años con algún factor de riesgo de inmunodeficiencia. La pauta de administración en estos pacientes es de dos dosis intramusculares con intervalo mínimo de dos meses entre ellas, si es posible, antes del inicio del tratamiento.

  La vacuna RZV ha demostrado reducir de forma significativa la incidencia de herpes zóster y neuralgia postherpética en pacientes inmunodeprimidos. Diferentes estudios muestran que la eficacia de esta vacuna no se ve afectada por enfermedades de base como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica. El perfil de seguridad es similar en personas con factores de riesgo de inmunodepresión que en la población general[12].

  Se puede administrar de forma concomitante con la vacuna de la gripe estacional, con la vacuna frente a neumococo (PCV13 y PSV23), con la vacuna frente a dTpa (difteria, tétanos y tosferina) de baja carga o con las vacunas frente a la COVID-19, en lugares de inyección distintos. No existen datos de administración concomitante con otras vacunas distintas a las anteriormente mencionadas por lo que se recomienda un intervalo mínimo de siete días para la administración de vacunas adicionales.

- **Vacunas frente a COVID-19**

  Los pacientes en tratamiento con estos tratamientos biológicos son considerados un grupo prioritario para la vacunación con la dosis de recuerdo contra la COVID-19 y son candidatos para la administración de las nuevas alternativas antivirales frente a la infección.

  Teniendo en cuenta las evidencias de los beneficios en la respuesta inmune generada tras una dosis adicional en las personas con ciertas condiciones que generan grave inmunosupresión, desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y el Grupo de Trabajo Técnico de vacunación COVID-19 se ha propuesto ampliar la administración de una dosis adicional a las personas con las condiciones incluidas en el grupo 7 de la Estrategia, es decir aquellas con condiciones de muy alto riesgo de enfermedad grave. Adicionalmente, y por la evidencia disponible de respuesta inmune débil tras la vacunación, se administrará una dosis adicional en las personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Tabla 2. Recomendaciones de vacunación en personas con tratamiento inmunosupresor[12]

Infección	Vacuna recomendada	Pauta
Neumococo *(Streptococcus pneumoniae)*	VCN20	Antecedente vacunal*: • VNC13/VNC15: 1 dosis VNC20 (intervalo 1 año desde última vacuna) • VNP23 sólo: 1 dosis VNC20 (intervalo 1 año) • VNC13 + VNP23: 1 dosis VNC20 (intervalo 5 años de la última dosis)
Gripe *(Virus influenza)*	Inactivada	1 dosis anual
Hepatitis A	HA	Si riesgo** y hepatotoxicidad 2 dosis, pauta 0, 6 meses
Hepatitis B	HB	Si riesgo*** y hepatotoxicidad 3 dosis, 0, 1 y 6 meses
Herpes zóster	RZV	2 dosis separadas mínimo 2 meses
SARS-CoV-2	ARNm	Tres dosis, con la 2ª separada ≥21 días o 28 días**** de la 1ª, y la 3ª separada ≥28 días de la 2ª. Dosis de recuerdo a los 5 meses de la última dosis

VCN20: Vacuna neumocócica conjugada 20-valente.
HA: Hepatitis A.
HB: Hepatitis B.
RZV: Vacuna herpes zóster recombinante adyuvada.
(*) Actualización del calendario de vacunaciones e inmunizaciones en grupos de riesgo en Castilla-La Mancha. Documento técnico, enero 2025.
(**) Vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, usuarios de drogas por vía parenteral, hepatopatía crónica, riesgo ocupacional).
(***) Vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, usuarios de drogas por vía parenteral, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, personas que reciben hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional).
(****) Según la vacuna usada: 21 días para Comirnaty®, 28 días para Spikevak®.

5. MANEJO PERIOPERATORIO

El manejo perioperatorio en pacientes con enfermedades inmunomediadas requiere una especial atención, teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes se encuentran en tratamiento con terapias inmunosupresoras tales como corticosteroides, moléculas sintéticas dirigidas o terapias biológicas. El tratamiento con agentes inmunosupresores se ha relacionado con un mayor riesgo de infección postoperatoria, así como con alteraciones en la cicatrización de la herida quirúrgica.

La toma de decisiones sobre la suspensión de estas terapias inmunosupresoras, previa y posteriormente a la cirugía, ha de tener en cuenta el equilibrio entre el riesgo de infección y el compromiso en el proceso de cicatrización con el riesgo de exacerbación de la enfermedad en caso de interrupción temporal del tratamiento.

La evidencia existente en cuanto a la reintroducción del tratamiento tras la cirugía también es escasa, sin embargo, distintas fuentes coinciden en que se deben considerar algunos aspectos clínicos como la ausencia de drenaje, que la herida quirúrgica muestre evidencia de curación y que no haya hinchazón o eritema significativos. Además, teniendo en cuenta que el uso de los agentes biológicos puede retrasar la cicatrización de la herida quirúrgica y está contraindicado en el caso de heridas abiertas, se recomienda esperar a que la herida se haya cerrado y no haya signos de infección. Este periodo suele durar aproximadamente 14 días[17].

- **Pautas y recomendaciones en patología reumática[17].**
  - » Los pacientes con patología reumatológica tienen un riesgo más elevado de sufrir infecciones perioperatorias y otras complicaciones como por ejemplo aquellas relacionadas con el implante. El riesgo de infección superficial y periprotésica es un 50% superior en artritis reumatoide en comparación con pacientes con osteoartritis. El riesgo también es superior en artritis inflamatoria y lupus eritematoso sistémico.
  - » En el caso de artroscopias el riesgo de infección es bajo en pacientes tratados con inmunosupresores.

» Se debe optimizar el tratamiento para la osteoporosis ya que aumenta el riesgo de fracturas y disminuye la estabilidad de la osteosíntesis.

» Se recomienda profilaxis antibiótica en los procedimientos quirúrgicos de la cavidad oral, ya que se espera contaminación oral bacteriana.

- **Pautas y recomendaciones en enfermedad inflamatoria intestinal[17].**

» Según la organización europea de Crohn y Colitis se puede mantener el tratamiento durante el periodo perioperatorio cuando la intervención quirúrgica (IQ) está indicada para EII.

» En caso de cirugía abdominal, la reintroducción o inicio de nuevos fármacos después de IQ dependerá de la presencia de enfermedad residual:

○ Si no existe enfermedad residual: se puede obviar una dosis.

○ Si existe enfermedad residual (por ejemplo, Enfermedad de Crohn perianal después de resección íleo-colónica): se debe reintroducir lo más pronto posible para evitar el riesgo de brotes (a las 2-4 semanas).

Tabla 3. Tiempo recomendado desde la administración hasta la cirugía y para la reintroducción del tratamiento

Fármaco	Intervalo de administración	Tiempo recomendado de suspensión desde la última administración hasta la cirugía	Reintroducción tras la cirugía
Inhibidores de la Janus- kinasa			
Baricitinib	Diario	3 días	14 días
Deucravacitinib	Diario	3 días	
Filgotinib	Diario	3 días*	
Tofacitinib	Dos veces al día	3 días*	
Upadacitinib	Diario	3 días	
Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa			
Adalimumab	Cada 2 semanas	3 semanas*	14 días
Certolizumab	Cada 2 semanas	3 semanas	
Etanercept	Semanal	2 semanas	
Golimumab	Cada 4 semanas	5 semanas*	
Infliximab sc	Cada 2 semanas	3 semanas*	
Infliximab iv	Cada 8 semanas	9 semanas*	
Inhibidores de interleucinas			
Anakinra	Diario	1 día	14 días
Bimekizumab	Cada 8 semanas	9 semanas	
Brodalumab	Cada 2 semanas	3 semanas	
Risankizumab	Cada 12 semanas	13 semanas*	
Sarilumab	Cada 2 semanas	3 semanas	
Secukinumab	Cada 4 semanas	5 semanas	
Guselkumab	Cada 8 semanas	9 semanas	
Tocilizumab sc	Semanal	2 semanas	
Tocilizumab iv	Cada 4 semanas	5 semanas	
Ustekinumab sc	Cada 8-12 semanas	9-12 semanas*	
Ustekinumab iv	Cada 4-8 semanas	5-9 semanas*	
Otros			
Abatacept sc	Semanal	2 semanas	14 días
Abatacept iv	Cada 4 semanas	5 semanas	
Rituximab	Cada 6 meses	7 meses**	

(*) En EII puede estar indicado mantener el tratamiento.

(**) En el caso de lupus eritematoso sistémico severo programar la cirugía en la semana 6 tras la última administración.

6. OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS

Distintos protocolos y documentos de consenso contemplan recomendaciones de optimización, y en su caso suspensión de terapias biológicas en enfermedades inmunomediadas, en función de reducir los riesgos de estas terapias (particularmente los de infecciones) y los altos costes asociados a su uso.

A modo de ejemplo, es destacable el documento de consenso de las sociedades españolas de Reumatología y Farmacia Hospitalaria para la optimización en el uso de terapias biológicas en pacientes con AR, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica[18]. En él, se indica que:

- Son candidatos a optimizaciones de FAME biológicos aquellos pacientes que hayan mantenido el objetivo terapéutico durante al menos seis meses.

  La optimización que propone consiste en una reducción de la dosis de entre un 20 y un 50 %, mediante reducción de la dosis administrada o espaciando de la administración.

  La optimización requiere un seguimiento, con una primera visita a las 8 semanas, y si continúa en objetivo terapéutico, entre 12 y 16 semanas. En caso de recaída deberá ajustarse de nuevo la dosis o el intervalo de la terapia biológica.

- Son candidatos a suspensión de terapia biológica aquellos pacientes que cumplan los siguientes requisitos:

  a. Reciben dosis de optimización mínima.
  b. Permanecer en objetivo terapéutico tras 6-12 semanas desde la última disminución de dosis.
  c. No hay evidencia de progresión radiológica significativa desde el inicio de la optimización.

CONCLUSIONES

1. El abordaje de las enfermedades crónicas inmunomediadas ha cambiado en los últimos años gracias a la eficacia de diferentes terapias biológicas y dirigidas, particularmente en pacientes que no consiguen un adecuado control de la inflamación.
2. Los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones respecto a la población general.
3. 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.
4. Se recomienda valorar el estado serológico y de vacunación del paciente.
5. La vacunación en pacientes que reciben tratamiento con fármacos inmunodepresores, inmunomoduladores o biológicos es una medida de prevención segura, eficaz y necesaria para evitar infecciones inmunoprevenibles en este colectivo.
6. Siempre que sea posible, se intentará vacunar a los pacientes antes de la introducción del fármaco. Son altamente recomendables las vacunas frente al neumococo y la gripe.
7. En caso de cirugía debemos valorar el riesgo de infección postquirúrgica con la posible exacerbación de la enfermedad de base.
8. La optimización, con reducciones de dosis y suspensiones de tratamientos, puede prevenir los riesgos de estos medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, An-dreu JL, Cervera R, Adán A, Marsal S et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. Rev Esp Salud Pública.2019;93: 25 de marzo e201903013.
2. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of pso¬riasis in Spain in the age of biologics. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:504-509.
3. Imbrizi M, Magro F, Coy CSR. Pharmacological therapy in inflammatory Bowel Diseases: A narrative review of the past 90 years. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(9).
4. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Libr. 2011;2016(4).
5. Cápsulas Informativas. Cadime. Nuevos medicamentos ¿Cuáles son biológicos? 2025;(1).
6. Silvestre Salvador JF, Betlloch Mas I, Vergara Aguilera G. Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en dermatología: aplicaciones actuales y efectos adversos. Piel. 2004;19(3):168–74.
7. Ritz M.A., Jost R.: Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2001 Nov;7(4):327. doi: 10.1097/00054725-200111000-00009.
8. Peremiquel-Trillas P, Leguízamo LM, Asensio C, Martínez-Gómez X. Vacunas para pacientes en tratamiento con fármacos inmunodepresores, inmunomoduladores o biológicos. Med Clin (Barc). 2017. **https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.008**
9. Riesgos infecciosos asociados a los fármacos biológicos utilizados en enfermedades inflamatorias de origen inmune. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2020. Volumen 28, Nº 3.
10. Kelsey A, Chirch LM, Payette MJ. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: Is there risk? Dermatol Online J. 2018;24(9).
11. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R 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-a agents). Clin Microbiol Infect. 2018;24:S10-S20.
12. Riesgo infeccioso de los fármacos sintéticos dirigidos empleados en enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2022. Volumen 30, Nº 2.
13. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gut. 2010;59(10):1340-1346. **https://doi.org/10.1136/gut.2010.208413**
14. Chen Y-M, Yang S-S, Chen D-Y. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(1):1-8. **https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.10.002**
15. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14159.
16. Ranjan P, Chakrawarty A, Kumari A, Kumar J. Immunization in patients with rheumatic diseases: A practical guide for general practitioners. J Clin Diagn Res.2015;9(5):OE01–4.4.
17. Guía sobre el manejo del tratamiento con inmunosupresores y terapias biológicas en el perioperatorio. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2024. ISBN: 978-84-09-57804-7.
18. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(7):1200-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Rubio Alonso L, Marcos Pérez G, Garoz Sánchez-Molero MJ, Moreno Charco E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.

sescam
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

Edita SESCAM Área de Farmacia
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
burm@sescam.jccm.es
I.S.S.N.: 2530-8920