



Original

Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas

Juan Gómez Reino^a, Estíbaliz Loza^{b,*}, José Luis Andreu^c, Alejandro Balsa^d, Enrique Batlle^e, Juan D. Cañete^f, Eduardo Collantes Estévez^g, Cristina Fernández Carballido^h, José Luis Fernández Sueiroⁱ, Rosario García de Vicuña^j, Isidoro González-Álvaro^j, Carlos González Fernández^k, Xavier Juanola^l, Luis Francisco Linares^m, José Luis Marengoⁿ, Emilio Martín Mola^d, Manuel Moreno Ramos^ñ, Juan Mulero Mendoza^c, Santiago Muñoz Fernández^o, Rubén Queiro^p, Patricia Richi Alberti^o, Jesús Sanz^c, Jesús Tornero Molina^q, Pedro Zarco Montejo^r y Loreto Carmona^s

^a Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^d Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital General de Elda, Elda, Alicante, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario A Coruña, La Coruña, España

^j Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Princesa, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

ⁿ Servicio de Reumatología, Hospital Virgen del Valme, Sevilla, España

^ñ Sección de Reumatología, Hospital Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia, España

^o Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^p Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^q Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^r Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^s Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2011

Aceptado el 4 de mayo de 2011

Palabras clave:

Enfermedades reumáticas

Gestión del riesgo

Consenso

Recomendaciones

Guía

Terapia biológica

Enfermedades autoinmunes sistémicas

RESUMEN

Objetivo: Dado el creciente uso de las terapias biológicas en distintas enfermedades reumatológicas, y la importancia de la gestión de riesgo de las mismas, desde la Sociedad Española de Reumatología (SER) se ha impulsado el desarrollo de recomendaciones basadas en la mejor evidencia posible. Estas deben de servir de referencia para reumatólogos e implicados en el tratamiento de pacientes en tratamiento o en los que se quiere indicar la terapia biológica independientemente de su enfermedad de base.

Métodos: Las recomendaciones se emitieron siguiendo la metodología de grupos nominales. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron según el modelo del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford y el grado de acuerdo se extrajo por técnica Delphi. Se utilizó toda la información de consensos y guías de práctica clínica previas.

Resultados: Se realizan recomendaciones sobre la gestión del riesgo del uso de las terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumática. Incluyen la gestión del riesgo de la indicación, gestión del riesgo antes de iniciar el tratamiento, gestión del riesgo durante el seguimiento, actitud ante acontecimientos adversos, y actitud en situaciones especiales.

Conclusiones: Se presentan las recomendaciones SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estibaliz.loza@ser.es (E. Loza).

Consensus statement of the spanish society of rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatic diseases
Risk management
Consensus
Recommendations
Guidelines
Biologic therapy
Systemic autoimmune diseases

Objective: Due to the increasing use of biologic therapy in rheumatic diseases and the importance of its risk management, the Spanish Society of Rheumatology (SER) has promoted the development of recommendations based on the best evidence available. These recommendations should be a reference to rheumatologists and those involved in the treatment of patients who are using, or about to use biologic therapy irrespectively of the rheumatic disease.

Methods: Recommendations were developed following a nominal group methodology and based on systematic reviews. The level of evidence and degree of recommendation were classified according to the model proposed by the Center for Evidence Based Medicine at Oxford. The level of agreement was established through a Delphi technique. Evidence from previous consensus and clinical guidelines was used.

Results: We have produced recommendations on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. These recommendations include indication risk management, risk management before the use of biologic therapy, risk management during follow-up, attitude to adverse events, and attitude to special situations.

Conclusions: We present the SER recommendations related to biologic therapy risk management.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El objetivo del presente documento es el de elaborar recomendaciones sobre la gestión del riesgo de las terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas, independientemente de su enfermedad de base.

Las terapias biológicas son, según la Agencia Europea del Medicamento, aquellos productos utilizados en el tratamiento de enfermedades que se elaboran por biotecnología, a partir de células cultivadas de bancos celulares, con la excepción de metabolitos microbianos, como por ejemplo, los antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono, y otras sustancias de bajo peso molecular. Estas terapias han sido diseñadas de forma que actúan, de manera específica sobre una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad.

Actualmente disponemos de varias terapias biológicas autorizadas en nuestro país (tabla 1) con indicaciones para la artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (APs), artritis idiopática juvenil y osteoporosis (OP). Incluyen infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), anakinra, abatacept (ABT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ), certolizumab (CZP), golimumab, denosumab, teriparatida y rh-PTH 1-84.

Dado que denosumab, rreparatida y rh-PTH 1-84 tienen un mecanismo de acción y perfil de seguridad muy diferentes al resto de terapias biológicas expuestas, y teniendo en cuenta que se tratan con detalle en el documento SER de consenso 2011 sobre osteoporosis, en este consenso solo se van a aportar datos de sus fichas técnicas. Para más información remitimos al lector al consenso SER 2011 sobre osteoporosis.

Finalmente señalar, que este documento se ha consensado con la intención de servir de guía para todos aquellos profesionales que utilizan en algún momento las terapias biológicas para tratar a pacientes con enfermedades reumáticas.

Métodos

Este consenso se ha elaborado a partir de otros documentos de consenso de la SER relacionados como los de manejo de las terapias biológicas en AR¹, EspA, APs, así como de las guías de práctica clínica GUIPCAR² y ESPOGUIA³, y otras publicaciones de interés científico⁴⁻⁶. Se ha considerado que la gestión del riesgo de pacientes en tratamiento con terapias biológicas es un apartado que se repite en los distintos documentos publicados, y que además está sujeto a la variabilidad del panel de expertos que lo elabora. Dicha

variabilidad puede inducir a actitudes contradictorias, de modo que se ha estimado oportuno elaborar un único documento de consenso que refleje cómo se deben manejar los riesgos del uso de la terapia biológica.

Bajo esta premisa se creó un panel de expertos con los reumatólogos que participaron en la edición de las guías y/o consensos previamente mencionados. A continuación, se recogieron todas las recomendaciones de los distintos documentos y se modificaron o actualizaron (si así se consideró oportuno). Posteriormente, mediante una votación secreta se obtuvo el grado de acuerdo (GA) para cada una de las recomendaciones. Los resultados agregados de esta votación se mostraron a todos los panelistas (Delphi modificado). Las recomendaciones con grado de acuerdo inferior al 70% fueron re-editadas y votadas en una segunda ronda.

El nivel de evidencia (NE) y el grado de recomendación (GR) de cada recomendación se estableció de acuerdo con el modelo del *Center for Evidence Based Medicine de Oxford*⁷ por miembros de la unidad de investigación de la SER.

Consideraciones previas

Farmacovigilancia y gestión del riesgo

La gestión del riesgo en el uso de medicamentos es una parte muy importante de la farmacovigilancia. Ésta la podemos definir a su vez como la actividad de salud pública que tiene por objetivos la identificación, la cuantificación, la evaluación y la prevención de los riesgos de los medicamentos una vez comercializados, tal y como recoge el real decreto (RD) 1344/2007.

Más concretamente, la gestión del riesgo representa el conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar y prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos y evaluar la efectividad de dichas intervenciones. Y es responsabilidad de todos, agencias reguladoras/autoridades sanitarias, compañías farmacéuticas, investigadores, profesionales sanitarios, etc. trabajar en todas ellas.

En los últimos años, con el uso de las terapias biológicas hemos podido identificar una serie de riesgos más o menos asociados a los mismos. Algunos son riesgos identificados como importantes, es decir, aquellos en los que existe una evidencia adecuada de la asociación con el medicamento y son muy relevantes. Otros son riesgos potenciales importantes, sobre los que existe base para la sospecha, pero no hay confirmación. Por otro lado, también conviene indicar que actualmente no disponemos de información relevante

Tabla 1
Terapias biológicas aprobadas en España y sus características (según ficha técnica)*

Principio activo	Estructura y mecanismo de acción	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ¹
Abatacept	<ul style="list-style-type: none"> - Proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) y un fragmento modificado de la IgG1 humana - Inhibe la unión del CD28 con el CD80 bloqueando la señal de coestimulación de los linfocitos T 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis (según peso corporal): < 60 kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg > 100 kg: 1.000 mg - Vía: perfusión iv durante 30 minutos - Frec: tras primera dosis, otra a las 2 y 4 semanas Después 1/4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - AR moderada-grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a ≥ 1 FAME incluyendo MTX o un antagonista del TNF - AIJ activa moderada-grave en combinación con MTX, en ≥ 6 años con respuesta inadecuada a FAME incluyendo al menos un antagonista del TNF 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frec.: cefalea, rash cutáneo - Frec.: náuseas, herpes, infección respiratoria/urinaria - Poco frec.: cáncer de piel, citopenia, psoriasis - Raros: septicemia
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpo monoclonal humano recombinante - Bloqueo del TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 40 mg - Vía: subcutánea - Frec.: cada dos semanas. Se puede administrar una vez a la semana si falta de respuesta a la dosis estándar 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada-grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a FAME incluyendo MTX - AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX - EA activa, grave y respuesta insuficiente a la terapia convencional - APs activa, progresiva y respuesta insuficiente a FAME - AIJ activa en combinación con MTX, pacientes (13-17 años) con respuesta insuficiente ≥ 1 FAME, monoterapia si intolerancia/imposibilidad uso MTX 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa, infecciones graves - IC moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frec.: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) - Frec.: cefalea, herpes, infección respiratoria o urinaria, diarrea - Poco frec.: LES, arritmia, citopenia, TBC, sepsis - Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno
Anakinra	<ul style="list-style-type: none"> - Molécula recombinante no glicosilada versión de la molécula IL-1RA - Bloqueo de la actividad de la IL-1 al inhibir de forma competitiva su unión al IL-1RI 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 100 mg - Vía: subcutánea - Frec.: diaria. Procurar administrarse cada día a la misma 	<ul style="list-style-type: none"> - AR en combinación con MTX en pacientes que no han respondido a MTX solo 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo, excipientes o proteínas derivadas de <i>E. coli</i> - IR grave (Clcr < 30 ml/minuto) 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frec.: reacción en el lugar de inyección, cefalea - Frec.: neutropenia, infecciones graves
CertolizumabPegol	<ul style="list-style-type: none"> - Fragmento Fab' de anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol - Bloqueo del TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 200 mg - Vía: subcutánea - Frec.: semanas 0 (2 iny), 2 y 4, posteriormente cada dos semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada/intolerancia a FAME incluyendo MTX 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo, excipientes - TBC activa, infecciones graves - IC moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frec.: infección bacteriana/vírica, leucopenia, cefalea, HTA, hepatitis, exantema, reacción en el lugar de inyección, dolor, astenia, pirexia - Poco frec.: TBC, tumores sólidos, cáncer de piel no melanoma, LES - Raros: linfoma, neumonitis
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpo monoclonal IgG2 humano - Neutraliza al ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL) bloqueando su unión a RANK e inhibiendo la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 60 mg - Vía: subcutánea - Frec: 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo \uparrow de fracturas - Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres y cáncer de próstata con riesgo \uparrow de fracturas 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Hipocalcemia - Embarazo y lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Frec.: dolor en extremidades, infección del tracto urinario y respiratorias, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea - Poco frec.: diverticulitis, celulitis, infección de oído, eccema, - Raros: hipocalcemia

Tabla 1 (Continuación)

Principio activo	Estructura y mecanismo de acción	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ¹
Etanercept	- Proteína de fusión humana recombinante compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana - Bloqueo del receptor del TNF α	- Dosis: 25 mg o 50 mg - Vía: subcutánea - Frec.: 25 mg dos veces/sem (intervalo de 72-96 horas); 50 mg una vez a la semana	- AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo el MTX - AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX - EA activa grave y respuesta insuficiente a la terapia convencional - APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME - AIJ activa > 4 años y adolescentes con respuesta inadecuada o intolerancia MTX	- Alergia al principio activo o excipientes - Sepsis o riesgo de sepsis - Infecciones activas	- Muy frec.: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea - Frec.: alergia, autoanticuerpos - Poco frec.: psoriasis, infecciones graves, trombopenia - Raros: pancitopenia, TBC, LES
Golimumab	- Anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante - Bloqueo del TNF α	- Dosis: 50 mg - Vía: subcutánea - Frec.: una vez al mes. Procurar administrarse el mismo día	- AR activa moderada o grave en combinación con MTX tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo el MTX - EA activa grave y respuesta insuficiente a la terapia convencional - APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME, con o sin MTX	- Alergia al principio activo, excipientes - TBC activa, infecciones graves - IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	- Muy frec.: infección del tracto respiratorio superior - Frec.: anemia, alergia, depresión, astenia, hipertensión, cefalea - Poco frec.: neoplasia, \uparrow lípidos, ICC, trastorno desmielinizante, - Raros: pancitopenia, linfoma, reactivación hepatitis B
Infliximab	- Anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico recombinante - Bloqueo del TNF α	- Dosis (según peso corporal y enfermedad de base): 3-5 mg/kg - Vía: perfusión iv durante dos horas - Frec.: tras primera dosis, otra a las dos y 6 semanas. Después una cada 8 semanas. La dosis puede \uparrow hasta 7,5 mg/kg/8 semanas o el intervalo acortarse a 4-6 semanas si ineficacia o recidiva	- AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo el MTX - AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX u otro FAME - EA activa, grave, adultos con respuesta inadecuada a la terapia convencional, en combinación con MTX o monoterapia si contraindicación/intolerancia - APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME en combinación con MTX o monoterapia si contraindicación/intolerancia	- Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas - TBC activa, infecciones graves - IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	- Muy frec.: reacción infusional - Frec.: herpes, cefalea, infección respiratoria, diarrea - Poco frec.: citopenia, LES, TBC, sepsis - Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma
Rituximab	- Anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico recombinante - Depleción linfocitos CD 20 positivos	- Dosis: 1.000 mg - Vía: perfusión iv. Se recomienda administrar 30 minutos antes 100 mg iv de metilprednisolona (o equivalente) - Frec.: otra infusión a las dos semanas se puede repetir ciclo a los 6-12 meses	- AR activa grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a FAME/s, incluyendo uno o más antagonista del TNF	- Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y activas - IC grave (NYHA clase IV) o enfermedades cardíacas graves no controladas	- Muy frec.: reacción infusional leve, infección respiratoria superior - Frec.: migraña, infección urinaria, hipercolesterolemia, parestesias - Poco frec.: reacción infusional grave, infecciones graves - Raros: enfermedad cardíaca grave

Teriparatida	<ul style="list-style-type: none"> - Fragmento activo (1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena - Estimulación osteoblastos, ↑ indirecto absorción intestinal de calcio y ↑ la reabsorción tubular renal de calcio y la excreción de fosfato 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 20 µg - Vía: subcutánea - Frec.: diaria 	<ul style="list-style-type: none"> - OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura - OP por uso de corticoides en mujeres y hombres con ↑ del riesgo de fractura 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Embarazo y lactancia - Hipercalcemia preexistente - Insuficiencia renal grave - Enfermedades metabólicas óseas distintas a la OP primaria o inducida por corticoides - ↑ inexplicadas de la FA - Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto - Tumores/metástasis óseas 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: dolor en extremidades - Frecuentes: palpitations, mareo, anemia, calambres, ciática, vértigo, disnea, RGE, fatiga, dolor torácico, hipercolesterolemia, reacción en el lugar de la inyección, cefalea, - Poco frecuentes: Taquicardia, ↑ peso, soplo cardíaco, ↑ FA, enfisema, hemorroides, milagia, artralgia, hipercalcemia > 2,76 mmol/L, hiperuricemia
Hormona paratiroidea	<ul style="list-style-type: none"> - Hormona paratiroidea elaborada utilizando una cepa de <i>Escherichia coli</i> modificada mediante tecnología de DNA recombinante - Estimulación osteoblastos, ↑ indirecto absorción intestinal de calcio y ↑ la reabsorción tubular renal de calcio y la excreción de fosfato 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 100 µg - Vía: subcutánea - Frec.: diaria 	<ul style="list-style-type: none"> - OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia a la hormona paratiroidea/excipientes - Embarazo y lactancia - Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones del metabolismo fósforo-calcio - Enfermedades metabólicas óseas distintas a la OP primaria - ↑ inexplicadas de la FA - Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto - Insuficiencia renal o hepática grave 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frec.: hipercalcemia, hipercalcemia, náusea - Frec.: cefalea, mareos, palpitations, eritema en la zona de inyección, astenia, fatiga, vómitos, estenimiento, diarrea, dolor en extremidades, calambres - Poco frecuentes: ↑FA, disgeusia, parosmia, dolor abdominal, hiperuricemia, anorexia
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante - Bloqueo receptor IL-6 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis (según peso corporal): 8 mg/kg (no menos de 480 mg). Ajuste de dosis si alteración de enzimas hepáticas, bajo recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas - Vía: perfusión iv - Frec.: cada 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa de moderada a grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a FAME/s o con antagonista del TNF 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y activas 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frec.: infección respiratoria superior - Frec.: hipercolesterolemia, herpes, elevación de transaminasas, HTA, neutropenia - Poco frec.: hipertrigliceridemia, elevación de bilirrubina total

*Los datos de la presente tabla han sido obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento.

†Eventos adversos: Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

Abreviaturas: AR: artritis reumatoide; AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; FA: fosfatasa alcalina; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IR: insuficiencia renal; iv: intravenoso; kg: kilogramo; LES: lupus eritematoso sistémico; mg: miligramo; MTX: metotrexato; NYHA: *New York Heart Association*; OP: osteoporosis; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

suficiente en algunos casos concretos, como por ejemplo, en las denominadas situaciones especiales (embarazo, lactancia, etc.).

En base a todo lo anteriormente expuesto, la gestión del riesgo en relación al uso de la terapia biológica está presente en los siguientes momentos/circunstancias (que se describirán a lo largo del documento): la indicación, el inicio del tratamiento, el seguimiento y en la valoración de acontecimientos adversos que surgen durante el tratamiento. En la mayoría de estos momentos/circunstancias existe evidencia de la mejor actitud a seguir.

Marco normativo en el uso de medicamentos en España

Finalmente se debe recordar el marco legal en el que nos encontramos. El RD 1345/2007 regula el uso autorizado de un medicamento, y el RD 1015/2009 el uso de medicamentos en situaciones especiales. Toda esta documentación está accesible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁸.

Medicamentos autorizados

Los medicamentos se pueden utilizar para una condición en la que se ha autorizado una indicación (uso normal, indicación en ficha técnica).

Medicamentos en situaciones especiales

Uso de medicamentos en investigación. La AEMPS puede autorizar el uso de medicamentos en investigación antes de su comercialización en España, para pacientes concretos sin una alternativa terapéutica disponible satisfactoria, que no forman parte de un ensayo clínico y que están en una situación clínica que no permite esperar a que finalice la investigación y los nuevos tratamientos se autoricen. Así el acceso a estos medicamentos podrá hacerse de forma individualizada para un paciente, como hasta ahora (uso compasivo), o acogiéndose a una autorización temporal de uso por la AEMPS para un grupo de pacientes.

Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas. Se trata del uso de medicamentos autorizados, pero para una indicación no autorizada (uso *off-label* o fuera de las condiciones de uso autorizadas). Este uso queda bajo la responsabilidad del médico prescriptor para el uso individual, pero la AEMPS, si lo estimase oportuno, podría entrar a regular un uso colectivo para esa indicación no autorizada. En ese caso, las recomendaciones de uso –o no uso– que resultasen serían de obligado cumplimiento.

Medicamentos extranjeros. La AEMPS puede autorizar el uso individual de medicamentos que no están autorizados en España, que estén comercializados en otros países y cuya utilización sea imprescindible.

Gestión del riesgo de la indicación de la terapia biológica

La estimación beneficio/riesgo ante un paciente concreto debe apoyarse en todo el conocimiento disponible desde el momento mismo de la indicación. Por ello:

El panel considera que el tratamiento con terapias biológicas debe ser realizado por médicos que tengan experiencia con el uso de los mismos y habituados al manejo de las enfermedades para las que están indicados (NE 5; GR D; GA 100%).

Se debe consultar la ficha técnica oficial de todos los agentes biológicos y ajustarse a sus recomendaciones, antes de proceder a su utilización en la práctica clínica (NE 5; GR D; GA 91%).

Existe evidencia de que los usos fuera de indicación autorizada pueden tener más acontecimientos adversos que cuando se pauta un fármaco para su indicación autorizada, siendo una garantía que

el paciente al que se le prescriben se acerque lo más posible al perfil de la indicación⁹.

Se debe recordar, que la indicación de la terapia biológica para pacientes con historia de uveítis no está actualmente autorizada, por lo tanto, sería una indicación no autorizada. En este contexto se deben valorar los riesgos relativos derivados de los distintos fármacos y consultar con un oftalmólogo antes de decidir si comenzar el tratamiento con terapias biológicas y en su caso cual utilizar^{10,11}.

Se expone un resumen de las fichas técnicas de las terapias biológicas en la [tabla 1](#).

Gestión del riesgo antes de iniciar el tratamiento

Todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con terapia biológica debe ser sometido a una evaluación previa para estimar y prevenir los posibles riesgos, y debe ser monitorizado de forma regular durante la terapia (NE 5; GR D; GA 100%).

Antes de iniciar la primera dosis, se debe haber recopilado suficiente información sobre los riesgos potenciales del paciente concreto al que se ha prescrito el medicamento. Para ello, se aconsejan una serie de medidas de cribado o despistaje de comorbilidad, pero además se sugieren medidas proactivas para minimizar en lo posible las reacciones adversas, como son una buena información al paciente y al personal que vaya a manejar la terapia y profilaxis.

La monitorización del paciente debe ser regular y adaptarse a las características propias del paciente y de la organización del servicio, siendo recomendable al menos una evaluación al mes y posteriormente cada 1-4 meses, independientemente de quién y cómo la realice.

Siempre que se indique un tratamiento con terapia biológica se debe instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar como posible indicio de algún riesgo (NE 5; GR D; GA 91%).

Cuando se prescriba una terapia biológica, independientemente de la enfermedad, se debe instruir al paciente sobre los síntomas/signos que debe observar y cómo actuar en caso de que se presenten. El paciente debe conocer y reconocer estos riesgos, al menos los más frecuentes. De la misma manera, se puede informar de medidas higiénico-dietéticas que ayuden a disminuir algunos riesgos. Toda esta información está disponible en muchas unidades de reumatología o en la web de la SER¹².

La gestión de riesgos del tratamiento con terapias biológicas debe ser dirigida por el médico que la haya indicado o por el que este haya designado; no obstante, esta debería implicar a todo el personal sanitario, incluyendo enfermería, médico de familia y farmacia hospitalaria, y al propio paciente (NE 5; GR D; GA 100%).

La información del médico prescriptor, del que haga la vigilancia si es otro, y de la enfermera, debe ser consistente, para lo cual es fundamental el apoyo en documentación escrita, procesos y procedimientos definidos, claros y precisos, folletos, manual de instrucciones, etc.

En la [tabla 2](#) se exponen las actuaciones de evaluación previa que se recomiendan realizar al principio del tratamiento. Aunque el perfil de seguridad no es exactamente igual en las diferentes opciones de la terapia biológica, con la información disponible actualmente, y a excepción de denosumab, teriparatida y rh-PTH 1-84, el panel considera que las recomendaciones que se exponen a continuación son aplicables a todos los pacientes que vayan a comenzar una terapia biológica.

Ante un paciente que vaya a empezar un tratamiento biológico, se debe evaluar la posible existencia de una infección activa; la presencia de la misma constituye una contraindicación de la terapia biológica (NE 2b; GR B; GA 96%).

En el registro español de reacciones adversas a las terapias biológicas (BIOBADASER) y en otros registros y/o estudios, se ha encontrado una mayor incidencia de infecciones en los pacientes con estas terapias, independientemente de la enfermedad de base¹³⁻²⁸.

Tabla 2
Actuaciones previas y monitorización de las terapias biológicas

Principio activo	Pre-tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
Anti-TNF α Adalimumab Etanercept Infliximab Certolizumab Golimumab	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma, bioquímica - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para <i>Haemophilus</i> según enfermedad de base o comorbilidad - Valorar tratamiento antiviral si VHB positivo - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluyendo TBC), citopenia grave enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, cáncer - Aparición o empeoramiento de IC y de neuropatía <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general mensual durante los tres primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave, neumopatía intersticial nueva o agravamiento de previa, u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
Anakinra	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma, bioquímica - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para <i>Haemophilus</i> según enfermedad de base o comorbilidad - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluyendo TBC), IC o respiratoria, citopenia grave enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, cáncer <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general mensual durante los tres primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
Abatacept	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para <i>Haemophilus</i> según enfermedad de base o comorbilidad - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluyendo TBC), IC, citopenia grave, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, cáncer - Aparición o empeoramiento de función respiratoria en pacientes con EPOC previa <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general mensual durante los tres primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave, deterioro funcional respiratorio u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia

Tabla 2 (Continuación)

Principio activo	Pre-tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
Rituximab	a) Aspectos clínicos - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo b) Pruebas complementarias: - Hemograma, bioquímica - Serología VHB, VHC. Replicación viral si serología positiva - Niveles de inmunoglobulinas - Rx de tórax - Mantoux y Booster c) Otras actuaciones: - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para <i>Haemophilus</i> según enfermedad de base o comorbilidad - Valorar tratamiento antiviral si VHB positivo - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos	a) Aspectos clínicos - Aparición de infecciones (incluyendo TBC), IC, citopenia grave, cáncer - Aparición de sintomatología neurológica nueva b) Pruebas complementarias: - Hemograma y bioquímica general con perfil lipídico mensual durante los tres primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses c) Otras actuaciones: - En función de la evolución del paciente	- Aparición de cáncer, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
Tocilizumab	a) Aspectos clínicos - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo b) Pruebas complementarias: - Hemograma, bioquímica - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster c) Otras actuaciones: - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para <i>Haemophilus</i> según enfermedad de base o comorbilidad - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos	a) Aspectos clínicos - Aparición de infecciones (incluyendo TBC), IC, citopenia grave, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, cáncer, diverticulitis b) Pruebas complementarias: - Hemograma y bioquímica general con perfil lipídico mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses c) Otras actuaciones: - En función de la evolución del paciente	- Aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardíaca; RX: radiografía simple; TBC: tuberculosis; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C.

El uso de las terapias biológicas, en pacientes con antecedentes de infecciones de repetición, sepsis o con alto riesgo de desarrollar una infección, es poco recomendable o requiere un balance riesgo-beneficio apropiado y de una máxima vigilancia. Tampoco se debe comenzar un tratamiento con estos fármacos si existe una infección activa, sistémica o localizada. En este sentido, el antecedente de una prótesis articular infectada obliga a realizar antes del inicio de una terapia biológica, el adecuado abordaje terapéutico (cirugía con eliminación radical de la infección y, si está indicado, el reemplazamiento protésico).

Ante el aumento de la población inmigrante, y en función de su procedencia geográfica, se recomienda valorar la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno.

Una vez resuelta la infección, se puede iniciar la terapia biológica.

El panel considera obligado excluir en todo paciente que vaya a iniciar la terapia biológica, la existencia de TBC activa o contacto reciente con enfermos con TBC, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello propone que se recojan en la historia clínica los antecedentes de TBC y contactos recientes con pacientes con TBC y se realice una radiografía de tórax para descartar TBC activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una prueba cutánea de la tuberculosis (PPD), que debe ser repetida (re-test) a las 1-2 semanas si es < 5 mm (NE 2b; GR B; GA 100%).

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes que recibían fármacos antagonistas de TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales^{5,23,24,29-31}. Por otro lado, el despistaje se ha asociado a reducción del riesgo de reactivación de la TBC latente^{5,32}. Se considera un PPD o re-test positivo en un paciente sometido a inmunosupresión con una induración mayor o igual de 5 mm a las 72 h. El resultado se debe considerar independientemente de la vacunación previa tuberculosa. También es importante instruir a los pacientes sobre el riesgo que conlleva su exposición a pacientes con TBC activa.

Se debe instaurar tratamiento para infección tuberculosa latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con TBC documentada; b) antecedentes de TBC parcialmente tratada; c) test de PPD o re-test positivo; o d) lesiones residuales en la radiografía de tórax. La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente es con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B6, durante 9 meses (NE 2b; GR B; GA 96%).

En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses. La efectividad de estas normas para prevenir la reactivación de la TBC latente está demostrada³². Están apareciendo estudios con pautas cortas³³ y varias drogas, si bien estamos a la espera de la confirmación de su eficacia en población inmunodeprimida.

Si el paciente ha recibido un tratamiento adecuado de infección TBC latente o activa, no es necesario hacer profilaxis ni Mantoux (NE 5; GR D; GA 96%). Sin embargo, se recomienda un seguimiento en este tipo de pacientes.

Antes de empezar un tratamiento biológico se debe tener en cuenta la historia de tumores malignos. Cuando existe un 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 se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa (NE 4; GR C; GA 91%).

No hay evidencia actual de riesgo incrementado de tumores sólidos en pacientes con terapia biológica^{18,34,35}, aunque parece existir un riesgo aumentado en relación a tumores cutáneos no melanocíticos (basocelular) al menos en pacientes con AR³⁶. Por ello, en pacientes con antecedente de tumor sólido la indicación de la terapia biológica se valorará en función de los riesgos y beneficios.

Por otro lado, existen datos discordantes en lo referente al riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas con el uso de antagonistas de TNF (ver fichas técnicas) en la AR³⁷⁻⁴¹, y no parece existir asociación en las EspA⁴². Mientras no se aclare definitivamente esta cuestión, se desaconseja el uso de antagonistas de TNF si existen antecedentes de enfermedad linfoproliferativa.

Antes de empezar un tratamiento biológico se debe evaluar la existencia de insuficiencia cardíaca (NE 4; GR C; GA 91%).

Aunque los datos disponibles (en relación a los antagonistas de TNF y RTX) no son del todo consistentes⁴³⁻⁴⁵, en pacientes con insuficiencia cardíaca leve, se debe vigilar al paciente y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan datos de empeoramiento del fracaso cardíaco. No se debe iniciar tratamiento en aquellos pacientes con grado funcional III o IV de la NYHA.

En general se debe individualizar la administración de la terapia biológica a pacientes con enfermedad pulmonar intersticial subyacente (NE 4; GR C; GA 96%).

El uso de las terapias biológicas en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial puede asociarse a un riesgo (aunque poco estudiado y definido) de empeoramiento y desenlace fatal^{46,47}. Este riesgo podría estar aumentado en pacientes con antecedentes previos de afección pulmonar, y los peores desenlaces se han descrito en pacientes con neumonitis intersticial usual, por lo que se debe prestar especial atención a este antecedente^{46,47}. A la espera de más evidencia al respecto el uso en este tipo de pacientes debe individualizarse.

Antes de empezar un tratamiento biológico se debe evaluar la existencia de citopenias, y si existiera no se comenzará el tratamiento con terapia biológica hasta que se resuelva (NE 2b; GR B; GA 74%).

En caso de citopenia grave no se recomienda iniciar el tratamiento hasta que se haya resuelto. Pero, por otro lado, dado que la citopenia puede ser debida a la actividad de la enfermedad de base se debe estudiar su origen y actuar en consecuencia.

Antes de empezar un tratamiento biológico se debe evaluar la existencia de enfermedad desmielinizante y en general debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos (NE 2b; GR B; GA 91%).

Se han descrito casos de enfermedad desmielinizante con el uso de antagonistas de TNF⁴⁸⁻⁵⁰ y existe según ficha técnica, un riesgo potencial con TCZ y ABT, aunque no queda claro si el uso de estos medicamentos realmente aumenta el riesgo de aparición de la misma. Este despistaje se puede hacer clínicamente y en caso de duda consultar con un neurólogo o especialista oportuno. En caso de enfermedad desmielinizante previa, la indicación de la terapia biológica se valorará individualmente en función de los riesgos y beneficios, aunque en general se deberá evitar.

Se recomienda realizar serología VHC y marcadores de VHB (NE 4; GR C; GA 100%).

En pacientes con VHB y antagonistas del TNF se han descrito casos de reactivación de la infección e incluso de fracaso hepático fulminante⁵¹⁻⁵³. Con RTX hay datos de reactivación⁵⁴. En el caso del VHC no está claro que el tratamiento con antagonistas de TNF ni el uso de ABT origine un deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral y se ha descrito incluso mejoría en algunas pruebas funcionales⁵⁵⁻⁵⁹. Con RTX tampoco está claro^{60,61}. En relación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existen series de casos en los que los agentes biológicos se han mostrado eficaces, pero en las que también se ha visto un aumento del número de infecciones⁶². Por ello, consideramos que cada caso debe individualizarse y valorar la relación riesgo/beneficio. Y, especialmente en el caso del VHB recomendamos una valoración previa/conjunta por el hepatólogo/infectólogo para la monitorización del riesgo de reactivación y la decisión de inicio y mantenimiento de los antivirales.

Se recomiendan las siguientes vacunas en pacientes que vayan a ser tratados con terapia biológica: vacuna neumocócica y vacuna gripal (NE 3b; GR C; GA 96%).

Por otro lado se contraindica el uso las vacunas con microorganismos vivos atenuados. Dado el grado de inmunosupresión que induce la terapia biológica, el riesgo potencial de infección con la prescripción puede ser importante, por lo que se desaconseja su uso.

En principio, si no hay otros factores el resto de vacunas se pueden prescribir. Para más información sobre las vacunas se puede consultar la [tabla 3](#).

En pacientes con marcadores negativos de hepatitis B es aconsejable la vacunación previa al inicio del tratamiento con terapia biológica (NE 3b; GR C; GA 78%).

En referencia a las vacunas, distintas publicaciones han puesto de manifiesto una buena respuesta humoral en el caso de los antagonistas de TNF y ABT para microorganismos como el virus de la influenza, neumococo o la toxina del tétanos⁶³⁻⁶⁶, siendo hasta la fecha contradictorios en el caso de RTX^{67,68}. No se dispone de suficiente información en relación a otros fármacos.

En cualquier caso, siempre se tendrá en cuenta que estas vacunas pueden ser poco efectivas si el paciente presenta una inmunosupresión intensa. Una vez iniciada la terapia biológica no se deben utilizar vacunas que contengan gérmenes vivos. Para más información consultar la [tabla 3](#).

Se debería desaconsejar el embarazo y la lactancia a las pacientes que vayan a iniciar terapia biológica; el uso de denosumab está contraindicado en el embarazo y la lactancia (NE 3b; GR C; GA 91%).

En general, aunque no se dispone de suficiente evidencia⁶⁹⁻⁷¹ se debería desaconsejar al paciente que reciba terapia biológica durante el embarazo y la lactancia. Es prioritario que los pacientes y sus médicos discutan la planificación de la gestación en relación con el uso de estos agentes terapéuticos.

Gestión del riesgo durante el seguimiento

Durante la exposición al fármaco, se establecerán intervalos regulares de tiempo para realizar una monitorización lo más sistemática posible de acontecimientos concretos (NE 5; GR D; GA 100%).

La gestión del riesgo durante el tratamiento con terapias biológicas incluye una evaluación clínica y examen físico completo, así como pruebas complementarias (laboratorio, de imagen, etc.) en función de cada fármaco y situación clínica (NE 5; GR D; GA 91%).

Se debe realizar un seguimiento del tratamiento, en colaboración y comunicación con el médico de Atención Primaria (NE 5; GR D; GA 96%).

El seguimiento estrecho y sistematizado ha demostrado que minimiza los efectos adversos de cualquier fármaco. De hecho, es norma que en los ensayos clínicos ocurran menos efectos adversos

Tabla 3

Principales características de algunas de las vacunas disponibles en España y su recomendación en caso de uso de la terapia biológica

Vacuna	Clasificación microbiológica	Principio activo	Recomendación*
Varicela	Microorganismo vivo atenuado	Virus varicela atenuados, cepa Oka	Contraindicada
Parotiditis, rubéola, sarampión	Microorganismo vivo atenuado	Virus parotiditis atenuados, virus rubéola atenuados, virus sarampión atenuados	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivo atenuado	Virus fiebre amarilla, cepa 17D-2004	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivo atenuado	<i>Salmonella typhi</i> atenuados, cepa Ty21a	Contraindicada
Poliomelitis	Polisacáridos simples	<i>Salmonella typhi</i> , PSC Vi	Posible
Gripe	Microorganismos inactivados	Poliovirus inactivados 1,2,3	Posible
	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
Haemofilus Influenza 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

precisamente por una vigilancia estrecha. Cualquier vía que facilite la comunicación entre Atención Primaria y el responsable del tratamiento, incluso del paciente con cualquiera de estos, es esperable que repercuta favorablemente en la seguridad del paciente.

Durante el seguimiento se debe hacer especial hincapié en el despistaje de acontecimientos adversos, en especial infecciones, afectación pulmonar, cardíaca, y en casos específicos de alteraciones analíticas (discrasias, lípidos, función hepática) y preguntar por contactos con pacientes infecciosos (tuberculosis o varicela entre otros) (NE 5; GR D; GA 96%).

Para una consulta más detallada sobre la gestión del riesgo durante el tratamiento con terapias biológicas consultar las tablas 1 y 2.

Es recomendable hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes con infección activa por el VHB, VHC o VIH si inician terapia biológica (NE 5; GR B; GA 100%).

Aunque la evidencia disponible es todavía escasa^{51,55–58,62}, si finalmente se decide iniciar terapia biológica en pacientes con VHB, VHC o VIH, el seguimiento debe incluir al menos: serología, carga viral, recuentos de CD4, y pruebas de función hepática. En el caso del VHB, se debe valorar el uso de terapia antiviral, y en el caso del VIH la terapia biológica siempre debería asociarse a terapia antirretroviral intensa (que debe iniciarse antes del inicio de la terapia biológica). Como hemos comentado anteriormente, recomendamos consultar al especialista en caso de duda.

Actitud ante acontecimientos adversos

Se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. En esta situación, el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como la supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales. Una vez resuelta la infección, se puede reiniciar el tratamiento biológico (NE 2b; GR B; GA 100%).

Las infecciones son los acontecimientos más frecuentes. En ocasiones pueden debutar con cuadros complicados y/o graves, por lo que es fundamental siempre sospecharlas^{13,20,29,72–76}. Se han descrito casos de diverticulitis con perforación intestinal con el uso de TCZ⁷⁷, por lo que ante todo paciente con cuadro clínico de abdomen agudo/subagudo debe valorarse esta posibilidad.

Durante el seguimiento se recomienda preguntar por la posibilidad de contacto con pacientes con tuberculosis. En caso positivo

o dudoso, se debe repetir el test cutáneo de tuberculosis o tratar la exposición con isoniazida (NE 5; GR D; GA 91%).

Aunque previo al tratamiento se haya realizado el *screening* de tuberculosis o incluso profilaxis farmacológica, la posibilidad de infección tuberculosa sigue existiendo, por lo que es necesario tener en cuenta esta posibilidad durante el seguimiento y actuar en consecuencia.

El quantiFERON es un test inmunológico *in vitro* basado en la rápida producción de IFN- γ por células mononucleares circulantes en respuesta a antígenos que son más específicos para la detección de infección tuberculosa que el PPD. Su uso en pacientes con enfermedades inflamatorias de origen inmune ha mostrado una fuerte correlación con factores de riesgo para tuberculosis y bajo porcentaje de resultados indeterminados. Sin embargo, se necesitan más estudios para valorar su uso en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF⁷⁸.

No existe evidencia que respalde un tiempo mínimo necesario de tratamiento de la tuberculosis para poder iniciar la terapia biológica. La experiencia clínica hace aconsejable la mayor duración posible de éste, siempre manteniendo al paciente en una actividad de la enfermedad de base razonable.

Si el paciente desarrolla un cáncer durante el tratamiento con un agente biológico, se debe suspender el tratamiento (NE 2b; GR B; GA 96%).

Se debe prestar especial atención a la detección de las neoplasias malignas^{36,39,42,79–82}. Entre otras situaciones, se establecerá la sospecha clínica cuando se detecte una discordancia entre la sintomatología clínica y los niveles séricos de los reactantes de fase aguda, el recuento de leucocitos o la concentración de hemoglobina⁸³.

También es aconsejable explicar al paciente que se observe y comunique cualquier cambio en la piel.

Se debe tener una especial precaución con los antagonistas del TNF y RTX en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que esta puede agravarse considerablemente, en cuyo caso debe suspenderse el medicamento (NE 4; GR C; GA 91%).

Aunque se precisa de mayor evidencia^{43,44}, en caso de que aparezcan datos clínicos y/o ecográficos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se debe suspender la medicación.

En pacientes con enfermedad intersticial pulmonar en tratamiento con terapia biológica se debe tener un estricto control clínico y de la función pulmonar, y, en casos de empeoramiento

clínico y extensión de las lesiones de la enfermedad pulmonar se debe abandonar la terapia biológica (NE 4; GR C; GA 96%).

Se han descrito casos de empeoramiento de enfermedad pulmonar intersticial con desenlace fatal en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF^{46,47}, aunque recientemente se ha publicado que la mortalidad en pacientes con AR y enfermedad pulmonar intersticial no aumenta con antagonistas de TNF en comparación con FAME tradicionales. La proporción de muertes atribuibles a la enfermedad pulmonar intersticial es mayor en los pacientes tratados con antagonistas de TNF, aunque puede existir un sesgo de información⁸⁴. Este es un tema poco estudiado actualmente, en el que la relación causa/efecto está mal determinada, por lo que a la espera de más evidencia al respecto, se valorará individualmente el riesgo/beneficio.

En caso de citopenia grave durante el tratamiento con terapia biológica, se recomienda suspenderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica. Una vez resuelta se puede reinstaurar la misma (NE 4; GR C; GA 96%).

Se han descrito casos raros de leucopenia o trombopenia graves y anemia aplásica en pacientes tratados con terapia biológica⁸⁵, que en el caso de aparición obligarían a suspender la misma si es debido a estos fármacos y valorar su reintroducción una vez resuelta. Por su mecanismo de acción, el RTX puede provocar linfopenia, que no sería (*per sé*) motivo de suspensión. En el caso de TZC se produce citopenia por efecto farmacodinámico con frecuencia y tiene recomendaciones de manejo (en la literatura y en su ficha técnica). Por otro lado, la anemia, leucopenia, linfopenia o trombopenia pueden ser consecuencia de la actividad de la enfermedad. En todo caso se debería estudiar su origen y decidir en función de un beneficio/riesgo.

En caso de aparición de síndromes *lupus-like* u otro trastorno autoinmune relevante se recomienda suspender el tratamiento con terapia biológica (NE 2b; GR B; GA 96%).

Aunque es poco frecuente, se debe monitorizar la posible aparición de estos fenómenos⁸⁶⁻⁸⁸. La presencia de anticuerpos típicos de lupus en ausencia de otros signos o síntomas, no es motivo para la suspensión.

Se deben suspender los agentes antagonistas de TNF y TCZ, si aparece un cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica (NE 2b; GR B; GA 96%).

Se ha relacionado el tratamiento con antagonistas de TNF y TCZ con la aparición de neuritis óptica, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes^{49,50}, por lo que se suspenderán en caso de aparición.

En caso de activación o aparición de hepatitis B o C o VIH se debe asociar tratamiento antiviral a la terapia biológica (NE 4; GR C; GA 87%).

En la serie más larga hasta ahora, 14 pacientes con infección crónica por VHB, 19 pacientes con VHB vacunados y 19 pacientes con infección por VHB resuelta recibieron terapia de combinación con antivirales orales y antagonistas de TNF. Durante el tratamiento, los niveles de anticuerpos de superficie del VHB desaparecieron o fueron controlados. No se encontraron problemas de seguridad⁸⁹. No obstante, la opción de suspender temporalmente la terapia biológica hasta que la instauración de un tratamiento anti-viral efectivo controle la replicación del virus no puede descartarse.

En el caso de aparición de lesiones psoriásicas en pacientes con terapia biológica, se debe instaurar un tratamiento apropiado para las lesiones y valorar su suspensión en caso de que este fracase o si la afectación cutánea es grave (NE 4; GR C; GA 96%).

Se han comunicado casos de psoriasis cutánea, fundamentalmente palmoplantar, así como la exacerbación o el cambio de morfología de las lesiones psoriásicas preexistentes con el uso de estos fármacos⁹⁰⁻⁹³, que hace necesaria la vigilancia ante la posible aparición de las mismas.

Gestión del riesgo en situaciones especiales

En caso de embarazo durante el tratamiento con terapia biológica se suspenderá el tratamiento (NE 4; GR C; GA 78%).

En caso de embarazo, se suspenderá el tratamiento con el agente biológico^{69,70,94}. Para más información consultar la [tabla 4](#). En hombres, en principio, aunque se ha sugerido la posibilidad de asociación con astenoazoospermia y disminución en la movilidad de los espermatozoides⁹⁵⁻⁹⁸, no hay datos concluyentes de que disminuya la fertilidad en hombres que utilicen antagonistas de TNF.

En pacientes con terapia biológica que vayan a ser sometidos a cirugía mayor electiva, se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento (NE 4; GR C; GA 96%).

Aunque no existen datos concluyentes⁹⁹⁻¹⁰³, el panel recomienda suspender temporalmente la terapia biológica cuando el paciente va a ser sometido a una cirugía mayor programada. A pesar de que no existe un acuerdo universal sobre el intervalo de tiempo, alrededor de la cirugía, en que debe ser interrumpida la terapia, es conveniente que el médico tenga en consideración la diferente vida media (o duración del efecto inmunosupresor) del agente biológico utilizado para decidir el plazo concreto de interrupción del mismo. Tras la intervención, el panel considera que si no hay complicaciones o contraindicaciones se puede reinstaurar la terapia biológica a los 10-14 días.

Inmigrantes

Por otro lado, la terapia biológica puede favorecer, en pacientes provenientes de zonas endémicas, la activación y/o diseminación de ciertas infecciones, poco corrientes en nuestro medio¹⁰⁴. Antes del inicio del tratamiento, la presencia en estos enfermos de síndromas cutáneos, digestivos, respiratorios, hematuria o eosinofilia, debe llevar a descartar la coexistencia de infecciones, fundamentalmente parasitarias¹⁰⁵. En ausencia de síntomas, pero presencia de factores epidemiológicos de riesgo, hay que realizar una búsqueda de parásitos en heces, que si es positiva, estos deben erradicarse.

Especial interés suscita el caso del *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*), helminto de distribución tropical, subtropical, zonas del sur de Estados Unidos y cuenca mediterránea, incluyendo la española, capaz de permanecer en el huésped durante años y de causar graves cuadros de hiperinfestación y diseminación en pacientes inmunodeprimidos¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. En pacientes de riesgo debe realizarse estudio de heces para la detección de larvas. Se recomienda realizar tratamiento profiláctico con ivermectina 200 µg/kg/día dos días seguidos, en los pacientes que hayan vivido, en cualquier momento de su vida, más de tres meses en una zona endémica para *S. stercoralis*, aunque la búsqueda en heces sea negativa. Algunos autores recomiendan repetir la misma pauta a los 15 días y otros solo en caso de que se hubieran detectado larvas inicialmente, comprobando posteriormente la desaparición de las larvas de las heces. En los pacientes españoles que vivan en la cuenca mediterránea, se considera factor de riesgo el hecho de trabajar descalzo en contacto con tierra húmeda¹⁰⁹. Se puede utilizar como alternativa albendazol 400 mg/12 h durante 7 días.

Además, en estos pacientes siempre habrá que valorar el diagnóstico de hiperinfestación y diseminación en caso de complicaciones sistémicas y sepsis, considerando el tratamiento empírico con ivermectina intravenosa¹⁰⁸.

Finalmente, a todos los que deseen viajar a zonas que puedan ser endémicas o donde la incidencia de infecciones sea alta y estén en tratamiento con terapias biológicas, se les debe urgir a ponerse en contacto con las autoridades sanitarias pertinentes para informarse.

Tabla 4
Evidencia y recomendaciones sobre el uso de la terapia biológica durante el embarazo y la lactancia

Fármaco	Teratogen. (evidencia)*	Toxicidad feto, embarazada, parto, y recién nacido	Lactancia y neonato	Recomendaciones ficha técnica (AEMyPS)
Anti TNF- α	B	- Datos insuficientes en humanos - Sugerido síndrome VACTERL	- Datos insuficientes en humanos	- IFX: <ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda durante el embarazo • Mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con IFX • No se debe amamantar durante al menos 6 meses tras el último tratamiento con IFX -ETN: <ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda durante el embarazo ni lactancia • Mujeres en edad fértil deben ser advertidas para no quedarse embarazadas -Adalimumab: <ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda durante el embarazo • Mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces y continuar su uso durante al menos 5 meses después del último IFX • No se debe amamantar durante al menos 5 meses tras el último ADA -Certolizumab pegol: <ul style="list-style-type: none"> • Actualmente no hay un posicionamiento concreto -Golimumab: <ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda durante el embarazo, solo si es estrictamente necesario • Mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con golimumab • No se debe amamantar durante al menos 6 meses tras el último tratamiento con golimumab
Anakinra	B	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- No se recomienda durante el embarazo y la lactancia - Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces
RTX	C	- Niveles bajos o indetectables de linfocitos B (CD19+) en niños recién nacidos de madres con RTX	- Datos insuficientes en humanos	- No se recomienda el embarazo a menos que el beneficio supere el riesgo - Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con RTX las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces - No se debe amamantar durante el tratamiento con RTX ni durante los 12 meses siguientes a la última dosis de RTX
ABT	C	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- No se recomienda el embarazo a no ser que sea claramente necesario - Durante y hasta 14 semanas después del tratamiento con ABT las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces - No se debe amamantar durante el tratamiento con ABT ni durante los 12 meses siguientes a la última dosis de ABT
TCZ	C	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- No se recomienda el embarazo salvo que sea claramente necesario - Durante y hasta tres meses después del tratamiento con TCZ las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces - Valorar individualmente riesgo/beneficios de la lactancia y el uso de TCZ

ABT: abatacept; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab; VACTERL: defectos vertebrales, atresia anorrectal, anomalías cardíacas, fistula traqueoesofágica con atresia esofágica, anomalías renales y defectos en miembros superiores.

*Clasificación de la FDA (U.S. Federal Drug Administration) sobre teratogenicidad de los fármacos: *Categoría A*: estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo y no existen pruebas de riesgo en trimestres posteriores. *Categoría B*: indica una de las siguientes posibilidades: a) En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratogénica, pero no ha sido confirmado en humanos; b) En estudios sobre animales se ha detectado un cierto potencial teratogénico, pero no ha podido ser confirmado en humanos. *Categoría C*: indica una de las siguientes posibilidades: a) En estudios sobre animales se ha detectado efecto teratogénico, pero aún no se ha ensayado en humanos; b) Aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en humanos). *Categoría D*: Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénicos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado (uso en situaciones límite de posible muerte materna). *Categoría X*: medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénicos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

Conclusiones

La SER ha elaborado en consensos previos distintas recomendaciones sobre la eficacia y seguridad del uso de las terapias biológicas en la AR, EspA y APs. Debido a la aparición de nuevas terapias biológicas y al gran volumen de información que disponemos actualmente, se ha decidido hacer un documento específico y separado de las recomendaciones sobre la gestión del riesgo del uso de la terapia biológica independientemente de la enfermedad de base.

Además, no cabe duda que es fundamental para una buena praxis el disponer de recomendaciones explícitas que abarquen todos los aspectos de la seguridad de estos tratamientos tal y como se han mostrado en este documento.

Volver a insistir en que la prescripción de medicamentos al margen de las indicaciones y recomendaciones de la autorización de comercialización correspondiente afecta a la responsabilidad profesional del médico.

Financiación

Este trabajo está financiado parcialmente con el Subprograma RETICS, RD08/0075 (RIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), dentro del VI PN de I + D + i 2008-2011 (FEDER).

Conflicto de intereses

El Dr. Collantes ha recibido becas de investigación (5.000 €/persona año o más) de MSD, y honorarios por ponente (5.000 €/año o más) de Abbott. El Dr. Mulero, becas de investigación (5.000 €/persona año o más) de MSD y Pfizer, Abbott. La Dra. García de Vicuña, becas de investigación (5.000 €/persona año o más) de MSD, Abbott, BMS, Roche. El Dr. Cañete, becas de investigación (5.000 €/persona año o más) de Abbott. Los doctores Batlle, Loza, Sanz, Linares, indican no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Tornero J, Sanmartín R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González-Álvoro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6:23-36.
- Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide 2007 (Versión HTML completa). 2007 [citado 22 Sept 2009]; Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Menu0_Principal.php.
- Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis (ESPOGUA) 2010 [citado 20 Ago 2010]; Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/index.php>.
- Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:817-24.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Ángel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.
- Gossec L, Dougados M, Phillips C, Hammoudeh M, de Vlam K, Pavelka K, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:782-8.
- CEBM CfEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). 2009 [actualizado marzo 2009; citado 2 Nov 2009]; Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.es/proffHumana/farmacovigilancia/home.htm>.
- Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Pérez-Pampin E, Gómez-Reino JJ. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:85-92.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2447-51.
- Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:226-9.
- Reumatología SER. Folletos de la SER. Madrid 2011; Disponible en: http://www.ser.es/pacientes/consultas_recursos/folleto.php.
- Carmona L, Gómez-Reino J, González R, BIOBADASER Gde. Spanish registry for adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): State report as of January 14th 2005. *Reumatol Clin*. 2005;1:95-111.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30:2563-71.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443-50.
- Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:149-55.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301:737-44.
- Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf*. 2004;27:307-24.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987-97.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:805-11.
- Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1129-35.
- Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defect in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:829-34.
- Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:755-65.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
- Pena-Sagredo JL, Farinas MC, Pérez-Zafra B, Cruz-Valenciano A, Crespo M, Joven-Ibáñez B, et al. Non-typing *Salmonella* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:920-5.
- Alonso-Ruiz A, Pijoan JJ, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
- Solomon DH. The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists [corrected]. *J Manag Care Pharm*. 2007;13 1 Suppl:57-18.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
- Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39:295-9.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
- Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:670-6.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006;355:704-12.
- Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25 5 Suppl 46:S46-56.
- Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005;32:2130-5.

37. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:699–703.
38. Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2006;296:2201–2.
39. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740–51.
40. Askling J, Forel CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbohm A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1414–20.
41. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275–85.
42. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Forel M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1184–7.
43. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* 2008;156:336–41.
44. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1688–93.
45. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD008794.
46. Martin L, Barr S, Green F, Fritzer M. Severe fatal complications associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:380.
47. Ostor AJ, Chilvers ER, Somerville MF, Lim AY, Lane SE, Crisp AJ, et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:622–8.
48. Cruz Fernández-Espartero M, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gómez-Reino JJ, et al. Demyelinating Disease in Patients Treated with TNF Antagonists in Rheumatology: Data from BIOBADASER, a Pharmacovigilance Database, and a Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:330–7.
49. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1255–8.
50. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34:239–40.
51. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D, Hepatitis B. virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:983–9.
52. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:788–9.
53. Carroll MB, Forgiione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1021–9.
54. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2010;22:1170–80.
55. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum.* 2004;51:800–4.
56. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:315–22.
57. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol.* 2008;35:421–4.
58. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol.* 2008;35:1944–9.
59. Mahajan TD, Hooker R, Maher L, Brown G, Reimold A. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:332–4.
60. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1431–6.
61. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3848–55.
62. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:710–2.
63. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *Journal of Rheumatology.* 2007;34:272–9.
64. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The Effect of Tumor Necrosis Factor Blockade on the Response to Pneumococcal Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2004;33:283–8.
65. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, et al. The Effect of Infliximab and Timing of Vaccination on the Humoral Response to Influenza Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39:442–7.
66. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R38.
67. Gelinck LBS, Teng YKO, Rimmelzwaan GF, Van Den Bemt BJF, Kroon FP, Van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007;66:1402–3.
68. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: The effect of rituximab on the humoral response. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2008;67:937–41.
69. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 3:iii28–31.
70. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;61:587–92.
71. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:112–21.
72. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2010;50:124–31.
73. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3896–908.
74. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:927–34.
75. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayviager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1096–103.
76. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374:210–21.
77. Roll P, Rubbert-Roth A, Tony HP. [Tocilizumab. What comes after TNF-blockers in clinical routine?]. *Z Rheumatol.* 2010;69:608–17.
78. Solovic I, Sester M, Gómez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36:1185–206.
79. Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421–6.
80. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1819–26.
81. Singh JA, Beg S, López-Olivo MA. Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol.* 2010;38:10–20.
82. Strangfeld A, Hieber F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R5.
83. Abasolo L, Juez E, Descalzo MA, González-Álvarez I, Jover JA, Carmona L. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:388–97.
84. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1086–91.
85. Keystone EC. Safety of biologic therapies—an update. *J Rheumatol Suppl.* 2005;74:8–12.
86. Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:979–84.
87. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Auto-immune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:847–61.

88. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:242–51.
89. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1352–5.
90. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2513–8.
91. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol*. 2007;34:380–5.
92. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:1–14.
93. Fouache D, Goeb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:761–4.
94. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36:635–41.
95. Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2009;36:351–4.
96. Lamboglia F, D'Inca R, Oliva L, Bertomoro P, Sturmiolo GC. Patient with severe Crohn's disease became a father while on methotrexate and infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:648–9.
97. Montagna GL, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} agents. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1667.
98. Wallace DJ. The use of etanercept and other tumor necrosis factor-alpha blockers in infertility: it's time to get serious. *J Rheumatol*. 2003;30:1897–9.
99. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot and Ankle International*. 2004;25:331–5.
100. Corrao S, Pistone G, Arnese S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Safety of etanercept therapy in rheumatoid patients undergoing surgery: Preliminary report. *Clinical Rheumatology*. 2007;26:1513–5.
101. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, de Jong E, de Rooij DJ, Wymenga A, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007;34:689–95.
102. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuède G, Garbuio P, et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor (alpha) treatment in rheumatoid arthritis: An observational study on 50 surgical procedures. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64:1378–9.
103. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2006;55:333–7.
104. Ricci P. Patología Reumatológica, Importada. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11:28–36.
105. Centers For Disease Control and Prevention. Parasites & Health. 2011 [citado 2011]; Disponible en: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ParaHealth.htm>.
106. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:208–17.
107. Santiago M, Leitaó B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. *Eur J Intern Med*. 2009;20:744–8.
108. Davis JS, Currie BJ, Fisher DA, Huffam SE, Anstey NM, Price RN, et al. Prevention of opportunistic infections in immunosuppressed patients in the tropical top end of the Northern Territory. *Commun Dis Intell*. 2003;27:526–32.
109. Sánchez PR, Guzmán AP, Guillen SM, Adell RI, Estruch AM, Gonzalo IN, et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM*. 2001;94:357–63.