

**GUÍAS CLÍNICAS DE ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES SISTÉMICAS DE LA SEMI**

**Recomendaciones generales sobre el uso de terapias anti-TNF  
en las enfermedades autoinmunes sistémicas**



**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL USO DE  
TERAPIAS BIOLÓGICAS**

**Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS (BIOGEAS)**

**Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)**

**Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**



# **AUTORES**

## **Coordinador del BIOGEAS**

Manuel Ramos-Casals

## **Miembros del BIOGEAS**

Julio Sánchez-Román

Agustín Martínez-Berriotxoa

Albert Selva-O'Callaghan

José Luis Callejas

Luis Caminal

Joaquim Oristrell

M<sup>a</sup> Luisa Micó

Agustín Colodro

Francisco Medrano

Lucio Pallarés

## **Data Manager BIOGEAS**

Pilar Brito-Zerón

*Fecha de actualización: 31 de enero de 2008*

# INDICE

## INTRODUCCIÓN

## METODOLOGIA

1. Desarrollo del documento de consenso
2. Enfermedades y fármacos incluidos en el estudio
3. Revisión bibliográfica

## RECOMENDACIONES GENERALES

1. Evaluación previa al tratamiento
  - 1.1. *Indicación terapéutica del uso de terapia biológica*
  - 1.2. *Evaluación del paciente pre-tratamiento*
2. Protocolo de administración
  - 2.1. *Infliximab*
  - 2.2. *Etanercept*
  - 2.3. *Adalimumab*
3. Reacciones adversas relacionadas con la administración
  - 3.1. *Fármacos de administración subcutánea*
  - 3.2. *Fármacos de administración intravenosa*
4. Complicaciones infecciosas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF
  - 4.1. *Tuberculosis*
  - 4.2. *Infecciones bacterianas graves o sepsis*
  - 4.3. *Infecciones por gérmenes oportunistas*
5. Complicaciones neoplásicas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF
  - 5.1. *Desarrollo de linfomas de células B*
  - 5.2. *Desarrollo de neoplasias sólidas*
6. Complicaciones autoinmunes relacionadas con el uso de terapias anti-TNF
  - 6.1. *Desarrollo de autoanticuerpos*
  - 6.2. *Desarrollo de enfermedades autoinmunes*
7. Complicaciones cardiovasculares relacionadas con el uso de terapias anti-TNF
8. Complicaciones analíticas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF
  - 8.1. *Alteraciones hematológicas*
  - 8.2. *Alteraciones hepáticas*
9. Complicaciones neurológicas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF
10. Utilización en situaciones especiales
  - 10.1. *Pacientes con infecciones víricas crónicas*
  - 10.2. *Cirugía*
  - 10.3. *Embarazo*
  - 10.4. *Lactancia*
  - 10.5. *Ancianos*
  - 10.6. *Vacunaciones*
  - 10.7. *Medicaciones concomitantes*

## INTRODUCCIÓN

Las terapias biológicas están basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas o antagonistas de citocinas). El objetivo es la modulación de un determinado mecanismo molecular implicado en la etiopatogenia de la enfermedad autoinmune de base, intentando no alterar el resto de funciones inmunitarias del individuo o haciéndolo de la manera más leve posible. Las indicaciones terapéuticas actualmente aprobadas para el uso de las terapias biológicas se centran en el ámbito reumatológico (artritis reumatoide, espondilitis anquilopoiética, artritis psoriásica, artritis crónica juvenil), digestivo (enfermedad inflamatoria intestinal complicada) y dermatológico (psoriasis grave).

El uso de las terapias biológicas se ha extendido en los últimos años al campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Debido a que estas enfermedades no están incluidas en las indicaciones terapéuticas aprobadas por los organismos farmacéuticos internacionales, su utilización está restringida a los ensayos clínicos y a aquellos casos refractarios a tratamientos convencionales, para los que se requiere la aprobación del Ministerio de Sanidad como uso compasivo intrahospitalario. No existen recomendaciones ni pautas protocolizadas del uso de las terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Sin embargo, estas enfermedades, que afectan en muchas ocasiones a personas jóvenes, son capaces de producir un gran impacto en su calidad de vida del paciente. Las EAS pueden comprometer de forma grave la vida de dichos pacientes produciendo el daño irreversible de órganos vitales y, en el peor de los casos, ocasionando la muerte del paciente. En estas situaciones debemos disponer del máximo número de opciones terapéuticas, ya que en ocasiones los pacientes no

responden a las terapéuticas estandarizadas y puede ser necesario el uso de terapias de rescate.

Debido a que la utilización de las terapias biológicas en las EAS está actualmente fuera de las indicaciones aprobadas por las agencias internacionales, y que su utilización no está exenta de riesgos potenciales, el Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) se ha planteado la creación de un documento de consenso que establezca unas recomendaciones para el uso racional de estos nuevos agentes terapéuticos. En este documento se presentan las recomendaciones generales sobre el uso de los fármacos anti-TNF en las EAS.

# **METODOLOGIA**

## **1. Desarrollo del documento de consenso**

A través de la lista de distribución electrónica del grupo GEAS de la SEMI, se invitó a participar a todos aquellos Servicios, Unidades o especialistas integrados en el GEAS que acreditaran su experiencia en el uso de terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Cada Servicio, Unidad o Sección participante definió como responsable máximo a un coordinador y a los colaboradores que estimó oportuno. Para la discusión del documento de consenso, se decidió constituir un Comité de Expertos integrado por los coordinadores de cada uno de los centros participantes.

Después de realizada la revisión bibliográfica, se redactó un documento borrador que fue remitido mediante email a los miembros del Comité de Expertos. Se recogieron todas las sugerencias realizadas, las cuales se integraron en un documento preliminar. El documento preliminar fue discutido on-line por el Comité de Expertos, introduciéndose las modificaciones que se estimaron oportunas y creándose el documento consensuado definitivo.

## **2. Enfermedades y fármacos incluidos en el estudio**

Se analizó la evidencia existente respecto a la utilización de los fármacos anti-TNF actualmente comercializados (infliximab, etanercept y adalimumab) en pacientes adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas.

## **3. Revisión bibliográfica**

Se realizó una revisión protocolizada de la literatura existente (PubMed, enero 1990-diciembre 2007) sobre el uso de los fármacos anti-TNF 1 en pacientes con alguna de las enfermedades autoinmunes sistémicas incluidas en la Tabla 1. Fueron seleccionados

aqueños trabajos publicados en revistas indexadas que incluían pacientes adultos (edad > 18 años) y que debían contener la información mínima requerida para evaluar la respuesta terapéutica. No se incluyeron los resultados presentados en Congresos en forma de “abstract”, ni tampoco aquellos resultados no publicados referidos como “en prensa” o “comunicación personal”.

## **RECOMENDACIONES GENERALES SOBRE EL USO DE ANTI-TNF**

### **1. Evaluación previa al tratamiento**

#### ***1.1. Indicación terapéutica del uso de terapia biológica***

El uso de las terapias biológicas en las EAS queda actualmente restringido a los ensayos clínicos y a aquellos casos graves que son refractarios a tratamientos convencionales o que presenten intolerancia al tratamiento convencional. Su utilización requiere la aprobación del Ministerio de Sanidad como uso compasivo intrahospitalario. El primer paso a seguir es evaluar la indicación terapéutica de terapia biológica en el paciente candidato. Aconsejamos el cumplimiento de las siguientes premisas:

- a) Cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes para una EAS definida, habiéndose descartado de forma razonable que la enfermedad de base del paciente no tenga un origen infeccioso o neoplásico.
- b) Imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada, debido a dos motivos principales:
  - a. Falta de respuesta al tratamiento estándar, sea en la inducción de la remisión de la enfermedad o en el mantenimiento de dicha remisión. En general, se considerará fracaso terapéutico al requerimiento prolongado del uso de corticoides a dosis elevadas (superiores a 0.5 mg/Kg/día) asociado a la falta de respuesta al menos a dos inmunodepresores utilizados previamente.
  - b. Imposibilidad de utilizar adecuadamente las principales opciones terapéuticas (corticoides y/o inmunodepresores) debido a intolerancia o desarrollo de efectos adversos de dichos tratamientos.

La utilización de terapias biológicas fuera de estas premisas puede valorarse de forma individualizada en al menos dos circunstancias:

- Aunque no se cumplen los criterios clasificatorios para una EAS definida, la afección se debe razonablemente a un proceso autoinmune de base
- Situaciones de riesgo vital.

### ***1.2. Evaluación del paciente pre-tratamiento***

Una vez decidida la indicación del uso de terapia anti-TNF, se aconseja evaluar a los pacientes candidatos de acuerdo al siguiente protocolo:

*a) Anamnesis y exploración física.* En la entrevista de cribaje se debe informar al paciente sobre el motivo de la elección de la terapia biológica y explicar los efectos beneficiosos esperables y los riesgos asociados a su administración. En todo caso debe obtenerse el consentimiento informado. En la anamnesis debe analizarse especialmente la existencia de patologías de base que contraindiquen la utilización de fármacos anti-TNF (Tabla 2). La exploración física debe ser cuidadosa, con toma de constantes, y evaluar sobre todo la existencia de posibles procesos activos infecciosos, neoplásicos o cardiopulmonares.

*b) Exploraciones complementarias.* Dentro de la evaluación pre-tratamiento aconsejamos la realización de las siguientes pruebas:

- radiografía de tórax
- reacción intradérmica PPD
- analítica (hemograma, bioquímica estandar, VSG y PCR)
- inmunología basal (ANA, FR, anti-dsDNA, anticuerpos antifosfolipídicos). No es necesario realizar estas determinaciones si se han realizado en los últimos 6 meses.

- serologías víricas (VHB, VHC, VIH). No es necesario realizar estas determinaciones si se han realizado en los últimos 6 meses.

La evaluación protocolizada de la indicación de uso de terapias anti-TNF en pacientes con EAS está resumida en el Anexo I.

## **2. Protocolo de administración**

En general se pueden utilizar los mismos protocolos de administración para cada agente biológico que el recomendado en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas con indicación aprobada.

La evaluación protocolizada de la administración de terapias anti-TNF en pacientes con EAS está resumida en el Anexo II.

### **2.1. *Infliximab***

#### *a) Posología.*

- Dosis. La dosis aconsejada es de 3-5 mg/Kg en cada bolo de administración intravenosa. Aunque no existen datos en EAS, puede valorarse en circunstancias especiales el aumento de la dosis hasta 7.5-10 mg/Kg.

- Pauta de inducción. Como pauta de inducción de la remisión se suelen administrar tres bolos de infliximab en la semana 0, 2ª y 6ª.

- Pauta de mantenimiento. No existen datos que permitan plantear una pauta protocolizada para mantener la remisión tras la pauta de inducción. En caso de que el clínico así lo considere, se pueden administrar bolos de mantenimiento cada 6-8 semanas. La duración de la terapia biológica como mantenimiento de la remisión debe

ser evaluada de forma individual, y ajustar dosis e intervalo de administración en función de la gravedad de la patología de base y la respuesta terapéutica.

Datos recientes obtenidos en pacientes con AR<sup>1</sup> proponen una dosificación mucho más flexible, tanto en lo que respecta a dosis (de 3 hasta 7.5 mg/kg) como en intervalo de administración (de 4 a 8 semanas).

#### *b) Pre-medicación*

Las perfusiones de infliximab se deben administrar en un entorno hospitalario. Antes de cada perfusión se deberá siempre administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina.

#### *c) Administración:*

Se recomienda administrar la infusión en un periodo de 2 horas, a una velocidad de infusión inferior a 20 ml/h. Administrar antes de 3 horas desde su preparación.

## **2.2. Etanercept**

#### *a) Posología*

25 µg s.c. 2 veces por semana, separadas al menos 72 horas. Datos recientes han mostrado la misma eficacia en la administración de una dosis semanal de 50 µg. No existen datos que permitan plantear una pauta protocolizada de mantenimiento de la remisión. La duración de la terapia biológica como mantenimiento de la remisión debe ser evaluada de forma individual, y ajustar dosis e intervalo de administración en función de la gravedad de la patología de base y la respuesta terapéutica.

*b) Pre-medicación*

No se requiere premedicación.

*c) Administración*

El fármaco viene preparado como solución inyectable en jeringa precargada. La dosis debe administrarse cada día a la misma hora aproximadamente. Se recomienda alternar el lugar de la inyección para evitar molestias en el mismo.

**2.3. Adalimumab**

*a) Posología*

Se recomienda administrar 40 mg s.c. cada 1-2 semanas. No existen datos que permitan plantear una pauta protocolizada de mantenimiento de la remisión. La duración de la terapia biológica como mantenimiento de la remisión debe ser evaluada de forma individual, y ajustar dosis e intervalo de administración en función de la gravedad de la patología de base y la respuesta terapéutica.

*b) Pre-medicación*

No se requiere premedicación.

*c) Administración*

El fármaco viene preparado como solución inyectable en jeringa precargada. La dosis debe administrarse cada día a la misma hora aproximadamente. Se recomienda alternar el lugar de la inyección para evitar molestias en el mismo.

### **3. Reacciones adversas relacionadas con la administración de anti-TNF**

Los datos procedentes de los ensayos randomizados controlados realizados en pacientes con EAS hasta la fecha de actualización de este documento (Tabla 3) incluyen 21 pacientes que presentaron reacciones adversas relacionadas con la infusión sobre un total de 239 pacientes tratados, frente a sólo 6 de los 180 pacientes que recibieron placebo (8.8% vs 3.3%,  $p=0.024$ , OR 2,79, IC 95% 1.06-8.63).

#### ***3.1. Fármacos de administración subcutánea***

El perfil de los efectos adversos relacionados con los agentes anti-TNF que se administran por vía subcutánea (etanercept y adalimumab) es muy similar. La mayoría de los efectos adversos suelen ser reacciones cutáneas maculopapulares o urticariales. Se puede producir eritema, equimosis, dolor y prurito en el punto de inyección, de pocos días de duración, por lo que se recomienda rotar el lugar de inyección. El desarrollo de estas reacciones en pacientes que previamente no las habían experimentado es infrecuente después del primer mes de tratamiento.

Los datos procedentes de los ensayos randomizados controlados realizados en pacientes con EAS hasta la fecha de actualización de este documento muestran que solo un paciente de los 43 tratados con etanercept incluidos en tres ensayos (enfermedad de Behcet, sarcoidosis y síndrome de Sjögren) presentó una reacción local (2.3%).

#### ***3.2. Fármacos de administración intravenosa***

##### ***a) Frecuencia***

En series amplias de pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con infliximab, la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con su infusión suele ser de aproximadamente el 6% en el total de infusiones, afectando aproximadamente a un

10% de los pacientes. Los datos procedentes de los ensayos randomizados controlados realizados en pacientes con EAS hasta la fecha de actualización de este documento muestran un porcentaje del 10.2% (20 pacientes sobre un total de 196 tratados).

*b) Manejo de las reacciones de hipersensibilidad*

Ante la presencia de síntomas sugestivos, debe realizarse una auscultación cardiopulmonar inmediata y toma de constantes. A continuación se procederá a clasificar la reacción según su gravedad y aplicar el protocolo correspondiente en función de la gravedad y tiempo de aparición (Tabla 4).

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de infliximab pueden clasificarse de acuerdo a su

- **Gravedad:** leves (hiperemia, palpitaciones, temblores, cefalea o náuseas), moderadas (hipotensión o hipertensión –modificación inferior a 20 mm Hg en presión arterial basal-, disconfort torácico, disnea, elevación de temperatura, urticaria) o graves (hipotensión o hipertensión –modificación superior a 20 mm Hg en presión arterial basal-, dolor torácico, disnea grave, estridor)
- **Aparición:** agudas (en la 1ª o 2ª hora tras la infusión) o tardías (pasadas 24 horas de la administración y hasta 14 días)

Las reacciones de grado leve o moderado relacionadas con la perfusión se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas. En las reacciones graves se debe parar la infusión y administrar el tratamiento sintomático adecuado junto con metilprednisolona y broncodilatadores. Una vez desaparecen los síntomas, se puede reanudar la infusión reduciendo su velocidad de infusión a la mitad.

Para todo paciente que presentó reacción adversa en su primera administración de infliximab se aconseja aplicar un protocolo de infusión específico en posteriores administraciones (Tabla 5).

#### **4. Complicaciones infecciosas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF**

##### ***4.1. Tuberculosis***

El incremento en la susceptibilidad de desarrollar tuberculosis o de reactivación de una tuberculosis latente debe considerarse como una característica específicamente asociada al uso de anti-TNF. En el caso de la tuberculosis suele tratarse de reactivación de una infección latente<sup>2</sup>; es frecuente la presentación extrapulmonar y la forma diseminada entre el 2º y el 5º mes de tratamiento anti-TNF. Se han descrito más casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab y adalimumab que con etanercept<sup>2</sup>, aunque no se han realizado estudios comparativos entre dichos agentes.

*a) Incidencia.* En el registro BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología) se incluyen 1540 con infliximab (86%) o etanercept (14%)<sup>3</sup>. Se han descrito 17 casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab (1.28%), tuberculosis especialmente grave con un 65% de casos de afección extrapulmonar (a diferencia del 15-25% en la comunidad). Dos pacientes fallecieron (mortalidad del 12%, mas del doble de la población general). Se ha calculado que en comparación con pacientes con AR no tratados con infliximab, el riesgo relativo de desarrollar TBC en pacientes tratados con rituximab es de 12.

En el último informe de 2006 de BIOBADASER (<http://biobadaser.ser.es/>), se incluyen 20 casos de tuberculosis nuevos desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis, 13 con infliximab, 5 con adalimumab y 2 con etanercept, En 13 de los 20 casos la TB se detectó en un plazo de menos de seis meses tras el inicio del tratamiento,

En 19 casos se había realizado la investigación completa (Rx tórax, Mantoux y Booster), mientras que en 10 no se había administrado una nueva dosis (Booster) ante un Mantoux negativo. Sólo tres casos habían recibido quimioprofilaxis con isoniazida, La Tabla 6 muestra la tasa relativa de incidencia con respecto a la población control antes y después de la comunicación de dicha normativa, La última tasa de incidencia comunicada en la población general española es de 25 casos por 100,000, según datos de la SEPAR (<http://biobadaser.ser.es/>).

Los datos procedentes de USA (1998-2002) sobre un total de 233,000 pacientes tratados con infliximab<sup>4</sup> muestran que 335 desarrollaron TBC (0.14%) y 30 otras infecciones por micobacterias (0.01%). Los datos respecto a etanercept mostraron que de los 113,000 pacientes tratados, 30 (0.03%) desarrollaron TBC y 7 otras micobacterias (0.006%). Una revisión reciente de la FDA de 130 casos de TBC en pacientes tratados con infliximab<sup>5</sup> mostró que la mayoría de casos aparecieron en pacientes con PPD negativo pero que presentaban factores epidemiológicos de riesgo para TBC.

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un total de 5 casos de infecciones por micobacterias (cuatro tuberculosis y una infección pulmonar por *mycobacterium peregrinum*). Los 5 pacientes habían sido tratados con infliximab (3 por enfermedad de Behçet, uno por polimiositis y el último por sarcoidosis), lo que representa una prevalencia de 5/562 (0.89%).

*b) Cribaje pre-terapéutico.* Los datos del registro BIOBADASER pusieron de manifiesto la necesidad de realizar cribaje a todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con anti-TNF. El cribaje ha demostrado ser efectivo en la reducción del riesgo de activación de la TBC.

Todo paciente debe ser evaluado para descartar la posibilidad de una TBC latente, incluyendo:

- historia clínica centrada en aspectos como historia de exposición previa, antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral, infección por VIH, nacimiento, domicilio o viaje reciente a regiones geográficas de alta prevalencia e historia laboral en ambientes de mayor riesgo de aparición de TBC
- exploración física: especialmente del área cardiopulmonar
- prueba intradérmica de tuberculina (PPD): en caso de anergia, repetir en 2 semanas\*. Valorar como positiva induración > 5 mm. Interrumpir tratamiento en caso de positividad<sup>6</sup>. El papel de la repetición del PPD durante el tratamiento con anti-TNF no está claro<sup>2</sup>: en USA no está recomendado excepto en casos de otras causas de inmunodepresión añadidas o exposición obligada a ambientes epidemiológicos de elevada prevalencia.
- radiografía de tórax: algunos autores aconsejan repetir a los 3 meses de iniciado el tratamiento<sup>7</sup>, especialmente en casos de otras causas de inmunodepresión añadidas o exposición obligada a ambientes epidemiológicos de elevada prevalencia

\*La interpretación de un PPD negativo en pacientes con EAS bajo tratamiento con corticoides y/o inmunodepresores debe ser interpretada con cautela debido a la posibilidad de anergia. En un estudio realizado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que iban a recibir tratamiento con infliximab se demostró una mayor frecuencia de anergia (83%) en aquellos pacientes en tratamiento con corticoides y/o inmunodepresores frente a aquellos que no recibían dichos tratamientos (43%,

$p < 0.002$ ). En cambio, el uso de infliximab parece no modificar el resultado del PPD a lo largo del tratamiento<sup>8</sup>.

La aplicación del fenómeno Booster (definido como un incremento de al menos 6 mm en un segundo PPD realizado entre 1-5 semanas después del primero) en todo paciente candidato con un PPD negativo ( $< 10$  mm) no está aceptada por todos los grupos.

*c) Quimioprofilaxis.* La quimioprofilaxis se realiza con isoniazida 300mg/día asociada a vitamina B6 50 mg durante 9 meses. En individuos vacunados con BCG deberán seguirse las mismas recomendaciones que en los no vacunados. No se recomienda iniciar el tratamiento con anti-TNF hasta pasado al menos un mes desde el comienzo de la quimioprofilaxis de acuerdo a los datos del BIOBADASER, que sugieren que un mes podría ser suficiente debido a la poca cantidad de bacilos existentes en los casos de TBC latente.

*d) Tratamiento.* Los pacientes con TBC activa deben ser tratados según el tratamiento antituberculoso estándar. El tratamiento con anti-TNF debe ser valorado muy cuidadosamente en estos pacientes, valorando la posibilidad de utilizar otras terapias. En todo caso, no es aconsejable utilizar los fármacos anti-TNF hasta finalizado el tratamiento antituberculoso, e incluso en este caso, iniciarlos con una muy estrecha vigilancia por la posibilidad de reactivación.

#### ***4.2. Infecciones bacterianas graves o sepsis***

Aunque se han descrito casos de infecciones graves o sepsis en pacientes en tratamiento con anti-TNF, no queda claro si estas infecciones están directamente relacionadas con el fármaco o bien con la enfermedad de base (inmunodepresión, fármacos usados

concomitantemente). La mayoría de estudios se han realizado en pacientes con enfermedad grave, y por tanto con un más que posible grado aumentado de inmunodepresión<sup>2</sup>.

Los estudios controlados en pacientes con enfermedades reumatológicas muestran una incidencia de 0.07-0.09 infecciones por paciente y año frente a 0.01–0.06 en controles que utilizaban DMARDs pero no anti-TNF. Se han documentado riesgos relativos de 1 hasta 3. Las dosis más elevadas podrían incrementar el riesgo<sup>2</sup>.

Salliot et al<sup>9</sup> describe en un estudio descriptivo “real” en 709 pacientes reumatológicos un total de 275 eventos infecciosos en 245 pacientes (34.5%), entre los que 47 en 44 pacientes (6.2%) fueron consideradas como infecciones graves, mientras que en la última actualización del registro BIOBADASER, que incluyó a 6969 pacientes con enfermedades reumatológicas tratados prácticamente todos con agentes anti-TNF, se observaron 909 infecciones relevantes en 706 pacientes (10%).

Otros estudios han mostrado un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves en ciertas localizaciones como piel, tejidos blandos y articulaciones<sup>2</sup>. Los anti-TNF no deben ser administrados o deben ser interrumpidos ante la aparición de infecciones graves como artritis séptica, prótesis infectadas, abscesos, osteomielitis, sepsis, infecciones fúngicas sistémicas o listeriosis. El tratamiento puede reanudarse en caso de resolución del evento infeccioso<sup>2</sup>.

Los datos procedentes de los ensayos randomizados controlados realizados en pacientes con EAS hasta la fecha de actualización de este documento (Tabla 3) incluyen 120 pacientes que desarrollaron infección en los 251 pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF (prevalencia del 47.81%) frente a 90 de los 194 que recibieron placebo (prevalencia del 46.39%,  $p>0.05$ ). La diferencia fue estadísticamente significativa tan

sólo en el análisis de las infecciones graves/neumonías (4.78% en los tratados frente a 1.17% en los que recibieron placebo,  $p=0.04$ , OR 4.24, IC 95% 0.91-39.00).

En pacientes con EAS, existen ciertas situaciones que pueden incrementar el riesgo de infección en las que debe valorarse con extrema precaución el balance entre riesgo y beneficio de utilizar terapias anti-TNF:

- afección ulcerosa mucocutánea extensa en pacientes con enfermedad de Behçet<sup>10</sup> o con LES
- úlceras cutáneas extensas en pacientes con vasculitis
- úlceras cutáneas o lesiones isquémicas en pacientes con esclerosis sistémica

#### ***4.3. Infecciones por gérmenes oportunistas***

En pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con anti-TNF se han descrito casos de infección por micobacterias atípicas, aspergilosis, listeriosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis u otros patógenos oportunistas (P. Jirovecci, criptococo, citomegalovirus)<sup>2</sup>. La incidencia es muy baja, y no queda claro su relación exclusiva con el agente biológico. La base de datos de la FDA ha recogido 10 casos de infección por *Histoplasma capsulatum* (9 asociados a infliximab y uno a etanercept).

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un total de 7 casos de infecciones oportunistas (tres candidiasis, dos meningitis por listeria, una legionelosis y una meningitis criptocócica). Los 7 pacientes habían sido tratados con infliximab (4) y etanercept (3), por las siguientes EAS: enfermedad de Still del adulto (2 casos), enfermedad de Behçet, PAN, polimiositis, esclerodermia y sarcoidosis. Esto representa una prevalencia de 4/562 (0.71%) para infliximab y de 3/285 (1.05%) para etanercept.

## **5. Complicaciones neoplásicas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF**

### ***5.1. Desarrollo de linfomas de células B***

*a) Riesgo en las enfermedades autoinmunes y reumatológicas.* Existe un mayor riesgo de desarrollo de linfoma en los pacientes con enfermedades autoinmunes y reumatológicas frente a la población general, un hecho analizado recientemente por Zintzaras et al<sup>11</sup> en un meta-análisis que incluyó un total de 95104 pacientes con AR, 8700 pacientes con LES y 1300 pacientes con SS primario se analizó. El número de pacientes con AR que desarrollaron linfoma de células B (LNH) fue de 235, lo que representó una prevalencia respecto al total de pacientes incluidos del 0.2%; 52 pacientes con LES desarrollaron LNH (prevalencia del 0.6%) y 30 pacientes con SS primario desarrollaron LNH (prevalencia del 2.3%). El cálculo del riesgo de incidencia estandarizado (SIR) para la AR fue de 3.9 (intervalo de confianza del 95%, 2.5-5.9), para el LES de 7.4 (intervalo de confianza del 95%, 3.3-17.0), y de 18.8 para el SS primario (intervalo de confianza del 95%, 9.5-37.3). En los 9 estudios realizados en pacientes con AR, se pudo realizar un subestudio en función de los tratamientos recibidos. Así, las cifras de SIR obtenidas por subgrupo fueron de 3.3 en los estudios que no especificaban los tratamientos recibidos, de 2.5 en aquellos que utilizaron fármacos convencionales, de 5.1 en aquellos que utilizaron fármacos inmunodepresores (metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida) y de 11.5 en el estudio que utilizó agentes biológicos.

*b) Linfoma en pacientes tratados con anti-TNF.* Los datos obtenidos en pacientes con AR tratados con agentes anti-TNF muestran un mayor riesgo de desarrollo de linfomas de células B. En marzo de 2003, la FDA revisó cuál era el riesgo de desarrollar neoplasias en pacientes tratados con anti-TNF<sup>12</sup>. El riesgo de incidencia estandarizado (SIR) variaba de 2.31 a 6.35<sup>12</sup>. Los estudios de vigilancia postmarketing, que incluían

más de 780,000 paciente-años de exposición a etanercept (230,000 paciente-año) e infliximab (554,000 paciente-año), detectaron 165 casos de linfoma: 70 casos en relación con etanercept y 95 con infliximab. En otro registro nacional Americano, que incluye 18,572 pacientes tratados por 908 reumatólogos entre 1998 y 2002) muestra una SIR de 2.6 para el infliximab y de 3.8 en los tratados con etanercept.

Los datos procedentes de los ensayos randomizados controlados realizados en pacientes con EAS hasta la fecha de actualización de este documento (Tabla 3) incluyen 14 pacientes que desarrollaron neoplasia, aunque ninguno desarrolló un linfoma. En cambio, si se evalúan el total de pacientes incluidos en el registro iBIOGEAS ([www.biogees.org](http://www.biogees.org)), se han descrito 7 pacientes tratados con anti-TNF que desarrollaron neoplasias hematológicas, incluidos en estudios no controlados o como casos aislados.

## ***5.2. Desarrollo de neoplasias sólidas***

Aunque diversos estudios observacionales y un estudio de casos y controles no han mostrado una mayor incidencia de neoplasias sólidas en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con anti-TNF, dos meta-análisis (uno con infliximab y otro con adalimumab) reportan un mayor incidencia de neoplasias sólidas incluyendo neoplasias cutáneas y un estudio poblacional mostró que la incidencia de cáncer de piel estaba discretamente elevada en los pacientes tratados con anti-TNF (RR: 1.4–2.0)<sup>2</sup>.

Los datos procedentes de los ensayos randomizados controlados realizados en pacientes con EAS hasta la fecha de actualización de este documento (Tabla 3) incluyen 13 pacientes que desarrollaron neoplasia frente a 3 de los pacientes de los grupos que recibieron placebo (3.96% vs 1.11%,  $p=0.031$ , OR 3.69, IC 95% 1.00-20.34). Si se analiza por separado infliximab y etanercept se observa que las diferencias

estadísticamente significativas solo aparecen al analizar los estudios con etanercept (7.60% vs 2.24%,  $p = 0.043$ , OR 3.58, IC 95% 0.89-20.62).

No hay suficiente información sobre el desarrollo de nuevas neoplasias en pacientes con antecedente de neoplasia curada<sup>2</sup>.

## **6. Complicaciones autoinmunes relacionadas con el uso de terapias anti-TNF**

### ***6.1. Desarrollo de autoanticuerpos***

Se han detectado anticuerpos antinucleares y anti-DNA nativo al utilizar fármacos anti-TNF. Eriksson et al<sup>13</sup> detectaron que la prevalencia de ANA $>1/100$  aumentó de un 24% al inicio a un 77% tras 30 semanas de tratamiento con infliximab, mientras que en una serie de 156 pacientes con AR, 22 (14%) desarrollaron “de novo” anticuerpos anti-dsDNA<sup>14</sup>.

También pueden desarrollarse anticuerpos dirigidos contra los anti-TNF (con menor frecuencia si se asocia el fármaco con metotrexate), que pueden disminuir la eficacia de estos fármacos con el tiempo. El significado clínico de estos anticuerpos no es conocido, aunque en el caso de la AR (en la que pueden aparecer en un 13-18% de casos) no parecen afectar a la respuesta clínica.

Los datos en pacientes con EAS también muestran un incremento en la inducción de autoanticuerpos en pacientes que han recibido tratamiento con terapias anti-TNF. Los principales estudios son:

- Aringer et al<sup>15</sup> observaron elevación de los títulos de anti-dsDNA y AAF en 4 (67%) de 6 pacientes con LES tratados con infliximab.
- Hoffman et al<sup>16</sup> observaron en 21 pacientes con arteritis de la temporal tratados con infliximab que 13 (52%) desarrollaban ANA y 3 (16%) anti-dsDNA.

- Elezoglou et al<sup>17</sup> observaron en 35 pacientes con enfermedad de Behçet tratados con infliximab que 13/20 (65%) desarrollaban ANA tras 6 meses de tratamiento, 7/20 (35%) anti-dsDNA y 6/20 (30%) anti-beta2-glicoproteína I. Su medición a los 12 y 18 meses mostró que la persistencia y/o incremento de los títulos estaba relacionada directamente con la continuación del tratamiento. En cambio, ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-ENA, FR, anti-CP o ANCA.
- Hengstman et al<sup>18</sup> describe la aparición de anticuerpos anti-DNA “de novo” en un paciente con polimiositis tratado con infliximab
- Mariette et al<sup>19</sup> describen el desarrollo de anticuerpos anti-DNA en el estudio randomizado y controlado de infliximab en pacientes con síndrome de Sjögren (0% placebo vs 10% infliximab).
- Toth et al<sup>20</sup> describe la aparición de ANA en un paciente con sarcoidosis tratado con infliximab

Cabe destacar que ninguno de estos pacientes presentó datos clínicos sugestivos de lupus, aunque 3 de los 6 pacientes presentados por Aringer et al<sup>15</sup> desarrollaron un brote de artritis que los autores atribuyeron a un brote de la enfermedad.

## **6.2. Desarrollo de enfermedades autoinmunes**

El registro eaBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)) tiene recogidos un total de 247 casos de enfermedades autoinmunes relacionadas con el uso de anti-TNF (Tabla 7), siendo las más frecuentes las vasculitis y el lupus/lupus-like<sup>21</sup>.

Recientemente se ha descrito el desarrollo de lesiones psoriásicas o reactivación de psoriasis pre-existente en pacientes reumatológicos tratados con anti-TNF<sup>22</sup>.

## **7. Complicaciones cardiovasculares relacionadas con el uso de terapias anti-TNF**

Estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>23</sup> mostraron una asociación entre el uso de elevadas dosis de infliximab (10 mg/Kg) y empeoramiento de la IC así como una mayor mortalidad en pacientes en clase funcional III-IV<sup>2</sup>, mientras que los estudios de vigilancia postmarketing en pacientes con AR describen un total de 47 casos que desarrollaron IC (29 con etanercept y 18 con infliximab), 38 casos de debut y 9 exacerbaciones, datos que sugieren precaución en el uso de anti-TNF en pacientes con IC, especialmente cuando se utilizan a altas dosis (>5 mg/kg infliximab or etanercept 75 mg/semana). No parece existir evidencia substancial sobre el desarrollo de IC en pacientes con clase funcional I<sup>2</sup>.

Actualmente no hay evidencia sólida de que infliximab a dosis de 5mg/Kg o etanercept 25 mg dos veces por semana aumente la incidencia de IC o de mortalidad relacionada con la IC en pacientes en clase funcional I<sup>2</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mayoría de estudios han excluido pacientes con enfermedades graves como la IC y que la AR se ha asociado con un mayor riesgo de aterosclerosis<sup>2</sup>). Los resultados sobre el ámbito cardiovascular de los anti-TNF son contradictorios. Un estudio observacional en pacientes con AR muestra un posible descenso de mortalidad relacionada con IAM,

mientras que otros estudio en AR tratada con infliximab demuestra un incremento en los valores de colesterol total, HDL y LDL<sup>2</sup>.

Estos datos, observados en pacientes con enfermedades reumatológicas, sugieren recomendar el uso con precaución de fármacos anti-TNF en pacientes con EAS que presenten antecedentes de miocarditis o afección cardiovascular ateromatosa grave

## **8. Complicaciones analíticas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF**

### ***8.1. Alteraciones hematológicas***

Se han publicado algunos casos aislados de pancitopenia y anemia aplásica<sup>2</sup>. En estos casos se debe suspender el tratamiento y evaluar la existencia de otras enfermedades subyacentes o la implicación de otras terapias concomitantes.

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un total de 2 casos de plaquetopenia grave en pacientes tratados con infliximab, en ambos casos coincidiendo con la aparición de AAF. Uno de los pacientes está incluido en el estudio de Aringer et al<sup>2</sup>, un paciente con LES que presentó macrohematuria coincidiendo con la plaquetopenia, a pesar de que los autores lo atribuyeron a una infección vírica.

### ***8.2. Alteraciones hepáticas***

Se ha descrito la elevación de transaminasas sin repercusión clínica en pacientes tratados con anti-TNF (adalimumab e infliximab), aunque la posible etiología no está clara<sup>2</sup>). Por lo tanto, la monitorización de la función hepática depende de las condiciones y medicaciones individuales de cada paciente.

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un paciente con sarcoidosis que presentó elevación de TAS tras

tratamiento con infliximab y un caso de hepatitis autoinmune (HAI) en un paciente con síndrome de Sjögren tratado también con infliximab. Ya que no hay datos suficientes sobre el uso de anti-TNF en pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes como la CBP o la HAI, situaciones en las que su uso debe realizarse con precaución.

## **9. Complicaciones neurológicas relacionadas con el uso de terapias anti-TNF**

Se han descrito casos aislados de aparición o exacerbación de enfermedades desmielinizantes del SNC en relación con el uso de agentes anti-TNF. En la base de datos de efectos de la FDA se han recogidos 19 casos en pacientes con AR (17 con etanercept y 2 con infliximab). En la mayoría de casos se produjo una resolución parcial o completa tras la suspensión del tratamiento<sup>2</sup>. Además, el lenercept, una proteína de fusión soluble TNF-R inmunoglobulin (sTNFR-IgG p55) cuyo uso se evaluó en un ensayo fase II en pacientes con EM, mostró una mayor incidencia de exacerbación de la enfermedad frente al placebo<sup>2</sup>.

No existen datos en pacientes con EAS, y en pacientes con AR, no existen estudios que hayan analizado la aparición de enfermedad desmielinizante frente a un grupo control no tratado. De todas formas, se recomienda no utilizar fármacos anti-TNF en pacientes con enfermedades desmielinizantes u otros procesos similares como neuritis óptica<sup>2</sup>.

No hay datos sobre el uso de anti-TNF en pacientes con SS, LES o SAF que presenten afección del SNC, situación que debe considerarse de elevada precaución.

Aunque el primer caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes reumatológicos se publicó en 1975 en un paciente con AR tratado con clorambucil<sup>24</sup>, no se han descrito casos de LMP en pacientes con AR tratados con infliximab. Sí se ha descrito recientemente el desarrollo de LMP en una paciente con AR tratada con etanercept<sup>25</sup>.

Los anti-TNF deben suspenderse en caso de aparición de afección del SNC.

## **10. Utilización en situaciones especiales**

### ***10. 1. Pacientes con infecciones víricas crónicas***

#### *a) Infección por VHB*

- Antecedentes. No se recomienda la utilización de agentes anti-TNF en pacientes con infección por VHB<sup>2</sup>. Se ha publicado el uso de antiTNF en 5 pacientes VHB+ con enfermedad de Crohn y dos con AR. Tras el uso de anti-TNF se detectó un incremento en la actividad de la infección y/o hepatitis en 6 de estos 7 casos tras 1–3 meses después de la última infusión de infliximab y tras 1–8 infusiones. Uno de los pacientes realizó tratamiento profiláctico con lamivudina y no presentó aumento de la replicación ni datos de hepatitis tras 6 infusiones en 30 semanas de tratamiento. Tres pacientes se recuperaron tras tratamiento con lamivudina. De los 3 no tratados, uno falleció y dos se recuperaron después de suspender infliximab.

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)) está incluido en la última actualización del registro (31-12-07) un paciente con enfermedad de Still del adulto tratado con infliximab que desarrolló una hepatitis B fulminante que finalizó en trasplante hepático.

- Protocolo de actuación. En caso de detectarse infección por VHB, debe realizarse carga viral<sup>26</sup>. Respecto al protocolo a seguir en el paciente VHB+ candidato a recibir terapias anti-TNF, se han propuesto dos opciones diferentes (no hay actualmente suficiente información para decidir la mejor):

- Profilaxis con lamivudina, a iniciar antes del tratamiento y prolongarla al menos 3 meses. A considerar como aspecto negativo la posible inducción de resistencias víricas.

- Intervención lo más pronta posible tras monitorización exhaustiva de los pacientes VHB+ que presenten bien elevación de carga bien elevación de transaminasas. A considerar como aspecto negativo la posibilidad de que la reactivación puede ser muy rápida y fatal.

No queda claro el equilibrio coste-eficacia entre el posible beneficio del uso de anti-TNF en el paciente VHB+ y las medidas a tomar (controles frecuentes hepáticos y de carga viral, coste y riesgos del tratamiento profiláctico, etc...), por lo que con los datos disponibles actualmente debe considerarse la infección VHB como contraindicación absoluta para la administración de tratamiento anti-TNF.

#### *b) Infección por VHC*

El uso de agentes anti-TNF no parece estar asociado a variaciones en la carga viral ni en un aumento de efectos adversos<sup>2</sup>.

Se han publicado 3 pacientes VHC+ con enfermedad de Crohn y 30 con AR tratados con anti-TNF. No se han observado alteraciones significativas tras el tratamiento respecto a transaminasas, carga viral o hepatitis<sup>26</sup>.

Un estudio reciente<sup>27</sup> muestra que la utilización de etanercept para el tratamiento de la AR en pacientes con VHC no altera de forma significativa la función hepática ni la carga viral.

### *c) Infección por VIH*

La infección por VIH es una de las situaciones en las que los anti-TNF deben utilizarse con precaución, y las decisiones deben tomarse de forma individualizada. Se han publicado algunos casos aislados de su uso en pacientes VIH con artritis psoriásica y síndrome de Reiter<sup>2</sup>.

### **10.2. Cirugía**

En cirugía se recomienda suspender el tratamiento anti-TNF 7-10 días antes y reiniciarlo 7-10 días después de la misma. No existen datos respecto a los otros tratamientos biológicos, pero podría aplicarse un esquema similar.

### **10.3. Embarazo**

No existen datos suficientes para valorar el uso de los fármacos anti-TNF durante el embarazo. Los estudios de farmacovigilancia muestran que su uso no se ha relacionado con diferencias respecto al porcentaje de partos normales, pérdidas fetales o partos pretérmino frente a la población general, aunque los datos son escasos<sup>2</sup>.

El registro de la “British Society of Rheumatology Biologics” describe 22 gestaciones en pacientes con enfermedades reumáticas expuestas a anti-TNF en el momento de la concepción (16 etanercept, 3 infliximab, 3 adalimumab). Se observaron 6 abortos de primer trimestre (3 en pacientes que recibían además metotrexato y en una con leflunomida), tres abortos electivos y 13 nacidos vivos. Una paciente tratada con adalimumab presentó cistitis recurrentes durante el embarazo. Por el contrario, el análisis conjunto de cerca de 200 gestaciones no mostró diferencias respecto a nacidos vivos, abortos y cesáreas frente a la población general<sup>2</sup>.

No existen datos suficientes para decidir si continuar o suspender una terapia anti-TNF en una paciente que se ha quedado embarazada. Así, el uso de anti-TNF en pacientes embarazadas o que planteen el embarazo debe valorarse de forma individual. Tampoco hay datos sobre la seguridad del embarazo en mujer cuya pareja esté en tratamiento con anti-TNF.

Los anti-TNF están clasificados como categoría B (toxicidad en humanos no documentada) por la FDA<sup>28</sup>.

#### ***10.4. Lactancia***

No se conoce el grado en el que los anti-TNF se excretan en la leche humana. Un único estudio muestra que solo el 0.0001% de la concentración plasmática de etanercept se encuentra en la leche materna<sup>2</sup>. A pesar de ello, no se recomienda la administración de anti-TNF a mujeres en periodo de lactancia.

#### ***10.5. Ancianos***

No se apreciaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de mayor edad incluidos en los ensayos clínicos y los más jóvenes. De todas formas y debido a la mayor incidencia de infecciones y de patologías cardiopulmonares crónicas en las personas de la tercera edad en general, se actuará con cautela al tratar con fármacos biológicos a este grupo de edad. Un reciente estudio no detectó diferencias significativas respecto al desarrollo de efectos adversos en relación a terapias biológicas al comparar dos grupos de pacientes con AR de edad < y > a 60 años<sup>29</sup>.

## ***10.6. Vacunaciones***

No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados en pacientes en tratamiento con anti-TNF<sup>2</sup>. No administrar vacunas vivas como mínimo tras 2 meses de finalizar infliximab.

Respecto al resto de vacunaciones, no parece existir diferencias en la respuesta inmune contra los antígenos bacterianos, aunque podría existir un discreto descenso en la prevalencia de una adecuada protección y título de respuesta, especialmente en combinación con metotrexato<sup>2</sup>.

Algunos autores recomiendan vacunación contra el neumococo dos semanas antes del inicio de la terapia<sup>6</sup>.

## ***10.7. Medicaciones concomitantes***

### *a) Tratamiento conjunto con anakinra y anti-TNF*

La administración conjunta de anakinra y etanercept se ha relacionado con un incremento del riesgo de sufrir infección grave y neutropenia comparado con etanercept solo. Este tratamiento combinado no ha demostrado que incremente el beneficio clínico. Por tanto, la administración conjunta de anakinra y etanercept u otros antagonistas del TNF no está recomendada<sup>2</sup>.

### *b) Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

Las interacciones de los fármacos anti-TNF con otros medicamentos no se han investigado en estudios formales, aunque en los ensayos clínicos en pacientes con AR, no se han observado interacciones con otros medicamentos (incluyendo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, corticoides y fármacos modificadores de la

enfermedad). No existen datos sobre su uso concomitante con los fármacos inmunodepresores habitualmente utilizados en pacientes con EAS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rahman M, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1233-8.
2. Furst D, Breedveld F, Kalden J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66 Suppl 3:iii2-22.
3. Gómez-Reino J, Carmona L, Angel 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.
4. Salvana E, Cooper G, Salata R. Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infect* 2007;55:484-7.
5. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007;147:699-702.
6. Saketkoo L, Espinoza L. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:931-61, viii.
7. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
8. Hatemi G, Melikoglu M, Fresko I, Masatlioglu S, Tascilar K, Yazici H. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *J Rheumatol* 2007;34:474-80.
9. Salliot C, Gossec L, Ruysse-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:327-34.
10. Sfikakis P, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:736-41.
11. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos H. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-44.
12. Brown S, Greene M, Gershon S, Edwards E, Braun M. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
13. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist K, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005;64:403-7.
14. Charles P, Smeenk R, De Jong J, Feldmann M, Maini R. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
15. Aringer M, Graninger W, Steiner G, Smolen J. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3161-9.
16. Hoffman G, Cid M, Rendt-Zagar K, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.

17. Elezoglou A, Kafasi N, Kaklamanis P, et al. Infliximab treatment-induced formation of autoantibodies is common in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S65-9.
18. Hengstman G, van den Hoogen F, van Engelen B. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor-alpha: long-term follow-up. *Eur Neurol* 2004;52:61-3.
19. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270-6.
20. Toth C, Martin L, Morrish W, Coutts S, Parney I. Dramatic MRI improvement with refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *Acta Neurol Scand* 2007;116:259-62.
21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
22. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler 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.
23. Mann D, McMurray J, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
24. Sponzilli E, Smith J, Malamud N, McCulloch J. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. *Neurology* 1975;25:664-8.
25. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:72-4.
26. Nathan D, Angus P, Gibson P. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.
27. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:97-9.
28. Roux C, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:695-8.
29. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006;65:1226-9.

**TABLA 1. Enfermedades autoinmunes sistémicas analizadas.**

1. Lupus eritematoso sistémico
2. Síndrome de Sjögren
3. Esclerosis sistémica
4. Polimiositis
5. Dermatomiositis
6. Poliarteritis nodosa
7. Granulomatosis de Wegener
8. Vasculitis de Churg-Strauss
9. Poliangeitis microscópica
10. Arteritis de células gigantes
11. Crioglobulinemia
12. Enfermedad de Behçet
13. Sarcoidosis
14. Enfermedad de Still del adulto
15. Síndrome antifosfolípídico
16. Policondritis recidivante
17. Enfermedad de Cogan
18. Polimialgia reumática

**TABLA 2. Contraindicaciones absolutas para la utilización de fármacos anti-TNF**

- Infecciones activas o graves
- Insuficiencia cardiaca grave (grado funcional III-IV)
- Neoplasias
- Enfermedades neurológicas desmielinizantes
- Infección por VHB
- Hipersensibilidad al fármaco o alguno de sus componente



TABLA 3. Estudios randomizados y controlados de tratamientos anti-TNF en pacientes con EAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)).

| EAS          | Anti-TNF   | Placebo<br>(n) | Tratados<br>(n) | Reacciones infusión |           | Infecciones |            | Neumonía/Infecciones graves |           | Neoplasias |           |
|--------------|------------|----------------|-----------------|---------------------|-----------|-------------|------------|-----------------------------|-----------|------------|-----------|
|              |            |                |                 | Placebo             | Tratados  | Placebo     | Tratados   | Placebo                     | Tratados  | Placebo    | Tratados  |
| Horton       | Infliximab | 16             | 28              | 0                   | 6         | 9           | 20         | 1                           | 3         | 0          | 0         |
| PMR          | Infliximab | 28             | 23              | 0                   | 4         | NE          | NE         | 0                           | 1         | 0          | 0         |
| Behçet       | Etanercept | 20             | 20              | 0                   | 0         | 0           | 0          | 0                           | 0         | 0          | 0         |
| Sarcoidosis  | Infliximab | 44             | 91              | 6                   | 8         | 32          | 54         | 1                           | 6         | 0          | 2         |
| Sarcoidosis  | Etanercept | 9              | 9               | 0                   | 0         | 2           | 2          | NE                          | NE        | 0          | 0         |
| Sjögren      | Infliximab | 49             | 54              | 0                   | 2         | NE          | NE         | 0                           | 1         | 0          | 1         |
| Sjögren      | Etanercept | 14             | 14              | 0                   | 1         | 1           | 0          | 0                           | 0         | 0          | 1         |
| Wegener      | Etanercept | 91             | 89              | NE                  | NE        | 46          | 44         | NE                          | NE        | 3          | 9         |
| <b>TOTAL</b> |            | <b>271</b>     | <b>328</b>      | <b>6</b>            | <b>21</b> | <b>90</b>   | <b>120</b> | <b>2</b>                    | <b>11</b> | <b>3</b>   | <b>13</b> |

NE: datos no especificados

**TABLA 4. Protocolo de actuación ante reacción adversa a infliximab**

1. REACCIÓN AGUDA: monitorizar y administrar difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 650 mg vo. Según gravedad:
  - 1.1. *Leve*: disminuir la velocidad de infusión.
  - 1.2. *Moderada*: parar la infusión y reiniciar a los 20 minutos reduciendo la velocidad de infusión.
  - 1.3. *Grave*: parar la infusión y perfundir 500 ml de SSF, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, epinefrina (1:1000) 0.1-0.5 ml subcutáneo y metilprednisolona 60 mg iv.
2. RETARDADA: administrar antihistaminicos de segunda generación 3 veces al dia y paracetamol 650 mg 3 veces al dia vía oral (de 5 a 7 días).

**TABLA 5. Protocolo de infusión de infliximab en el paciente con antecedente de reacción adversa**

1. Antecedente de reacción aguda: premedicar 30 minutos antes de la infusión con difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 650 mg vo. De acuerdo a la gravedad de la reacción previa, aplicar además el siguiente protocolo:
  - 1.1. *Si la reacción fue ligera*, dosis de prueba (10 ml/h durante 15 minutos) y si se tolera infusión en 3 horas.
  - 1.2. *Si la reacción fue moderada*: dosis de prueba (10 ml/h durante 15 minutos) y si se tolera aumentar velocidad de infusión (20 ml/h x 15 minutos, 40 ml/h x 15 minutos, 80 ml/h x 15 minutos, 100 ml/h x 15 minutos y 125 ml/h hasta completar la infusión)
  - 1.3. *Si la reacción fue grave*: metilprednisolona 40 mg iv 20 minutos antes de la infusión, dosis de prueba (10 ml/h durante 15 minutos) y si se tolera aumentar velocidad de infusión 20 ml/h x 15 minutos, 40 ml/h x 15 minutos, 80 ml/h x 15 minutos, 100 ml/h x 15 minutos hasta completar la infusión).
2. Antecedente de reacción retardada: premedicar con difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 650 mg vo 30 minutos antes de la infusión. Dosis de prueba (10 ml/h durante 15 minutos) y si se tolera infusión en 3 horas.

Tabla 6. Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis por 100,000 personas\*años en tratamientos iniciados antes y después de la publicación de la normativa de investigación y profilaxis de tuberculosis latente del registro BIOBADASER, frente a la población general (tasa anual de incidencia 25 por 100,000) y frente a la población control (cohorte EMECAR; tasa anual de incidencia 88 por 100,000).

| <b>Inicio del tratamiento</b> | <b>Personas-año expuestas BIOBADASER</b> | <b>Casos de TB</b> | <b>TI de TB por 100,000</b> | <b>TRI frente a población general</b> | <b>TRI frente a EMECAR</b> |
|-------------------------------|--|--------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Antes del 1r trim. 2002       | 9396                                     | 44                 | 468                         | 19                                    | 5                          |
| Después del 1er trim. 2002    | 11733                                    | 20                 | 170                         | 7                                     | 2                          |

TI, tasa de incidencia; TRI, tasa relativa de incidencia; TB, tuberculosis,

**TABLA 7. Enfermedades autoinmunes en pacientes tratados con anti-TNF  
(registro eaBIOGEAS, [www.biogeas.org](http://www.biogeas.org))**

| Enfermedades autoinmunes en pacientes tratados con anti-TNF | Número de casos |
|---|-----------------|
| Lupus/lupus-like  | 96              |
| Vasculitis leucocitoclástica                                | 43              |
| Vasculitis no clasificables                                 | 28              |
| Fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial                   | 24              |
| Vasculitis renal  | 9               |
| Sarcoidosis/granulomatosis pulmonar                         | 8               |
| Vasculitis cutánea necrotizante                             | 8               |
| Neuropatía periférica                                       | 6               |
| Vasculitis cutánea linfocítica                              | 4               |
| Miopatías inflamatorias                                     | 4               |
| Hemorragia pulmonar   | 3               |
| SAF/SAF-like  | 3               |
| Vasculitis pulmonar   | 2               |
| Púrpura de Henoch-Schonlein                                 | 2               |
| Arteritis de la temporal                                    | 2               |
| Urticaria vasculitis  | 1               |
| PAN   | 1               |
| Vasculitis intestinal                                       | 1               |
| Bronconeumonía organizativa                                 | 1               |
| Escleredema   | 1               |
| <b>TOTAL</b>  | <b>247</b>      |

## **ANEXO I. INDICACIÓN DEL USO DE TERAPIAS ANTI-TNF EN EAS: PROTOCOLO DE EVALUACIÓN**

### **1. Diagnóstico de la enfermedad de base**

El paciente debe presentar una EAS definida:

- Cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes para una EAS definida, habiéndose descartado de forma razonable que la enfermedad de base del paciente no tenga un origen infeccioso o neoplásico.
- Diagnóstico realizado por médico con experiencia en el manejo clínico de EAS

### **2. Uso compasivo**

Fracaso o intolerancia a los tratamientos considerados estándar debido a:

#### ***2.1. Falta de respuesta al tratamiento estándar***

Requerimiento prolongado del uso de corticoides a dosis elevadas (> 0.5 mg/Kg/día) asociado a la falta de respuesta al menos a dos inmunodepresores utilizados a dosis adecuadas durante al menos 3 meses.

#### ***2.2. Imposibilidad de utilizar adecuadamente corticoides e inmunodepresores debido a intolerancia o desarrollo de efectos adversos***

#### ***2.3. En casos excepcionales (situaciones de riesgo vital) puede valorarse su utilización fuera de las dos indicaciones anteriores.***

### **3. Criterios de exclusión**

Las siguientes patologías de base o situaciones intercurrentes son consideradas como contraindicación absoluta para el uso de terapias anti-TNF en las EAS:

- Insuficiencia cardíaca clases funcionales III/IV
- Infecciones graves activas/sepsis causadas por bacterias, virus, hongos o parásitos
- Infecciones víricas crónicas: VIH y VHB
- Neoplasia: especialmente diagnosticada en los últimos 5 años, o con un riesgo potencial de progresión
- Enfermedades neurológicas desmielinizantes
- Embarazo
- Lactancia
- Anafilaxia conocida al producto

### **4. Situaciones de precaución**

En las siguientes situaciones debe valorarse individualmente el uso de terapias anti-TNF en función del balance riesgo/beneficio:

- Situaciones asociadas a un elevado riesgo de infección (úlceras cutáneas o mucosas extensas, tuberculosis latente no tratada, portadores de catéteres o sondas permanentes)
- Insuficiencia cardíaca clases funcionales I/II o antecedentes de afección cardíaca grave autoinmune (miocarditis) o ateromatosa (infarto de miocardio)
- Afección del SNC no filiada o de reciente inicio
- Diabetes mellitus no controlada
- Antecedente de neoplasia considerada curada desde al menos 5 años
- Lesiones pre-cancerosas (pólipos en colon o vejiga urinaria, displasia cervical, mielodisplasia, lesiones cutáneas)

## ANEXO II. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE TERAPIAS ANTI-TNF EN PACIENTES CON EAS

### 1. Evaluación previa

- hemograma (especial atención al recuento total de neutrófilos),
- bioquímica estándar, VSG y PCR
- radiografía de tórax (frente y perfil)
- prueba intradérmica de tuberculina (5 unidades)
- inmunología basal (determinación realizada < 6 meses): ANA, FR, anti-dsDNA, anticuerpos antifosfolipídicos.
- serologías víricas (determinación realizada < 6 meses): VHB, VHC, VIH

### 2. Tratamiento concomitante

- Se recomienda utilizar siempre junto con corticoides (a la dosis requerida en función de la situación clínica).
- No hay datos para suspender tratamientos de fondo como antipalúdicos.
- No hay datos sobre su utilización junto a inmunodepresores, recambio plasmático o inmunoglobulinas.
- No utilizar anti-TNF en pacientes en tratamiento con anakinra

### 3. Seguimiento

#### - Clínico

Exploración física y toma de constantes.

Interrogatorio específico sobre efectos adversos.

Informar al paciente de los posibles efectos adversos que pudieran desarrollarse, y asegurar una línea de contacto directa con el equipo médico.

#### - Analítico

Hemograma, VSG, PCR y aquellas determinaciones necesarias para monitorizar otros tratamientos concomitantes (especialmente inmunodepresores).

Perfil hepático y carga viral en el paciente VHC.

#### - Radiografía de tórax

#### - Evaluación

*Infliximab*: Clínica y analítica previa a cada administración y a los 15 días posteriores a la última administración. Radiografía de tórax cada 6 meses en pacientes en pauta de mantenimiento

*Etanercept* y *adalimumab*: Clínica y analítica previa a cada administración, al mes de iniciado el tratamiento y después cada 3 meses. Radiografía de tórax cada 6 meses.