

MANEJO DEL RIESGO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN REUMATOLOGÍA

JOSÉ MIGUEL SENABRE

REUMATÓLOGO

HOSPITAL MARINA BAIXA

OBJETIVOS

- Visión general sobre las principales complicaciones de las terapias biológicas utilizadas en reumatología y su monitorización
- Revisión de las recomendaciones más recientes

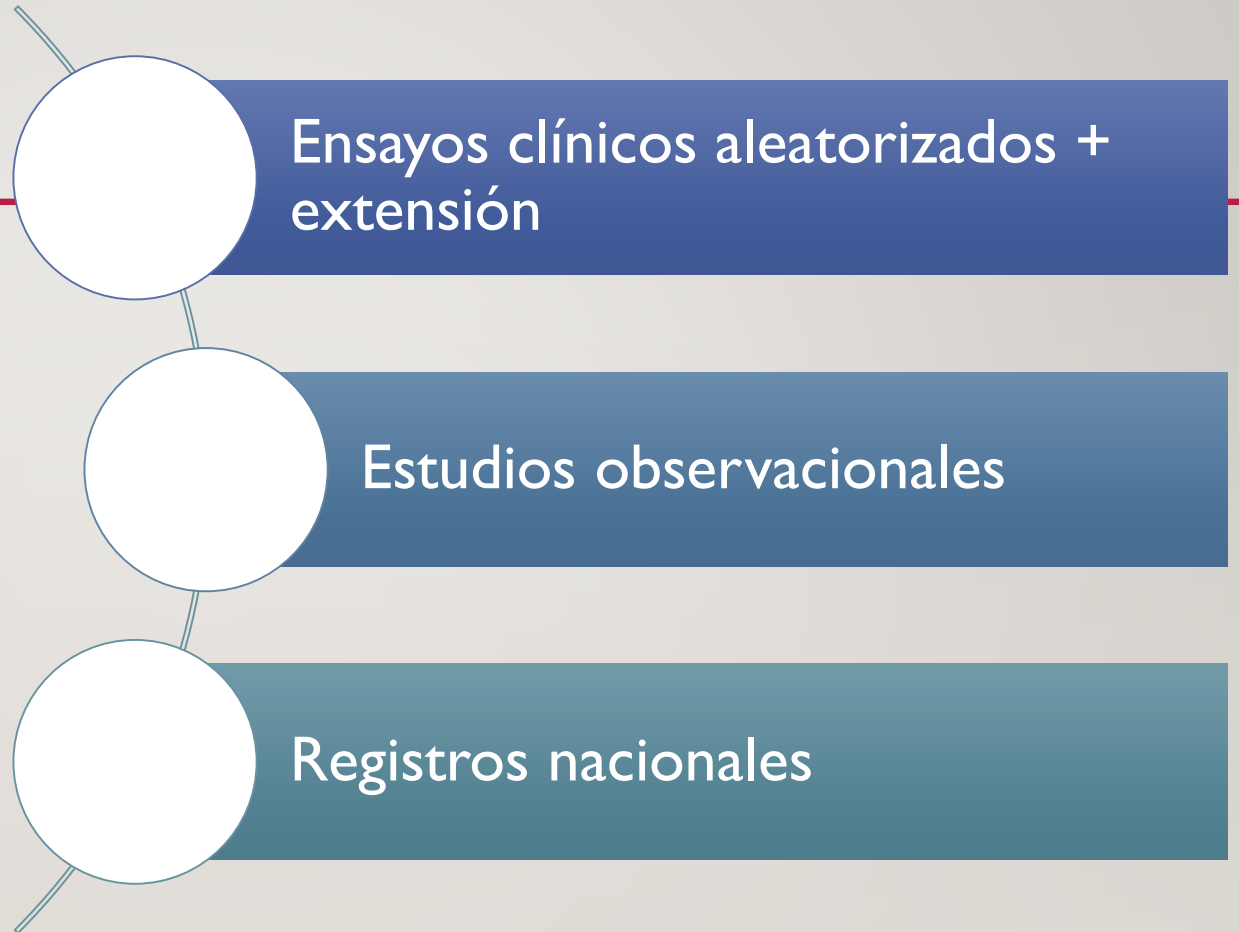
AGENDA

- Aumento del riesgo de infecciones
- Riesgo de neoplasias
- Riesgo cardiovascular
- Embarazo y lactancia
- Inmunogenicidad

AGENDA

- Terapia anti-CD20 (linfocito B)
- Terapia anti-CD28 (linfocito T)
- Inhibición de la IL-6
- Inhibición de la IL-12/23
- Inhibición de la IL-17
- Terapia anti-BLISS
- Inhibición de la PD4
- Inhibición de la JAK quinasa

ABORDAJE DEL PROBLEMA



INFECCIONES: CONSIDERACIONES GENERALES

- Infecciones son el AA más frecuente (24%)
 - 11 x 100 pac/año
- Infecciones son el AA GRAVE más frecuente
 - 1,6 x 100 pac/año
- Causa de muerte

Tabla II.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos graves

Infecciones e infestaciones	()
Neumonía	32 (16,5)
Infección del tracto respiratorio inferior	17 (8,8)
Neumonía neumocócica	8 (4,1)
Infección del tracto respiratorio superior	7 (3,6)
Infección del tracto urinario	7 (3,6)
Neumonía lobar	7 (3,6)
Pielonefritis aguda	7 (3,6)
Artritis séptica estafilocócica	6 (3,1)
Fiebre recurrente	6 (3,1)
Diverticulitis	5 (2,6)
Neumonía por legionella	5 (2,6)
Tuberculosis pulmonar	5 (2,6)

FACTORES DE RIEGO DE INFECCIÓN GRAVE EN TERAPIA BIOLÓGICA: BIOBADASER

Factor de riesgo	IRR ajustado (multivariable)
EPOC	3,53 (2,25-5,53)
Enfermedad pulmonar intersticial	2,88 (1,93-4,3)
Insuficiencia renal	1,87 (1,02-3,41)
Corticoides	1,74 (1,32-2,28)
HTA	1,65 (1,22-2,23)
Edad	1,02 (1,01-1,03)

Cobo-Ibáñez et al. Rheumatol Int.2014



EPIDEMIOLOGÍA

- Con frecuencia microorganismos intracelulares y oportunistas
- **AR** incidencia x 2 (alt inmunidad celular) + inmunosupresores
- **LES** 5% de hipoesplenía funcional:
 - Infecciones por bacterias encapsuladas
 - Trombocitosis, leucocitosis
 - Cuerpos de Howell Jolly
 - Hipocaptación en gammagrafía con Tc99

RIESGO DE INFECCIÓN: RECOMENDACIONES

- Evaluación previa: estimar riesgo y **prevenir**
- **Monitorización** periódica: vigilancia estrecha
- **Evitar** Terapia Biológica si antecedentes de:
 - Infecciones graves
 - Infecciones de repetición
 - Sepsis
 - Alto riesgo de infección
- En infección activa su uso esta contraindicado

REACTIVACIÓN VHB

- Casos de **reactivación VHB** en anti-TNF, metotrexato, leflunomida y rituximab
- Determinar la presencia de infección VHB antes de terapia biológica:
 - Ag HBs
 - Ac Anti-HBs
 - Ac Anti-HBc

REACTIVACIÓN VHB

- Si serología **negativa**: valorar **vacunación**
- Si hepatitis **pasada** (AgHBs NEG; Ac Anti-HBs NEG; Ac **Anti-HBc POS**): se **permite anti-TNF** monitorizando carga viral cada 6-12 meses
- Si **Ag HBs positivo**: consultar con especialista en el tto de VHB (terapia antiviral 2-4 semanas antes y hasta 6 meses después del biológico)

RECOMENDACIONES VHC Y VIH

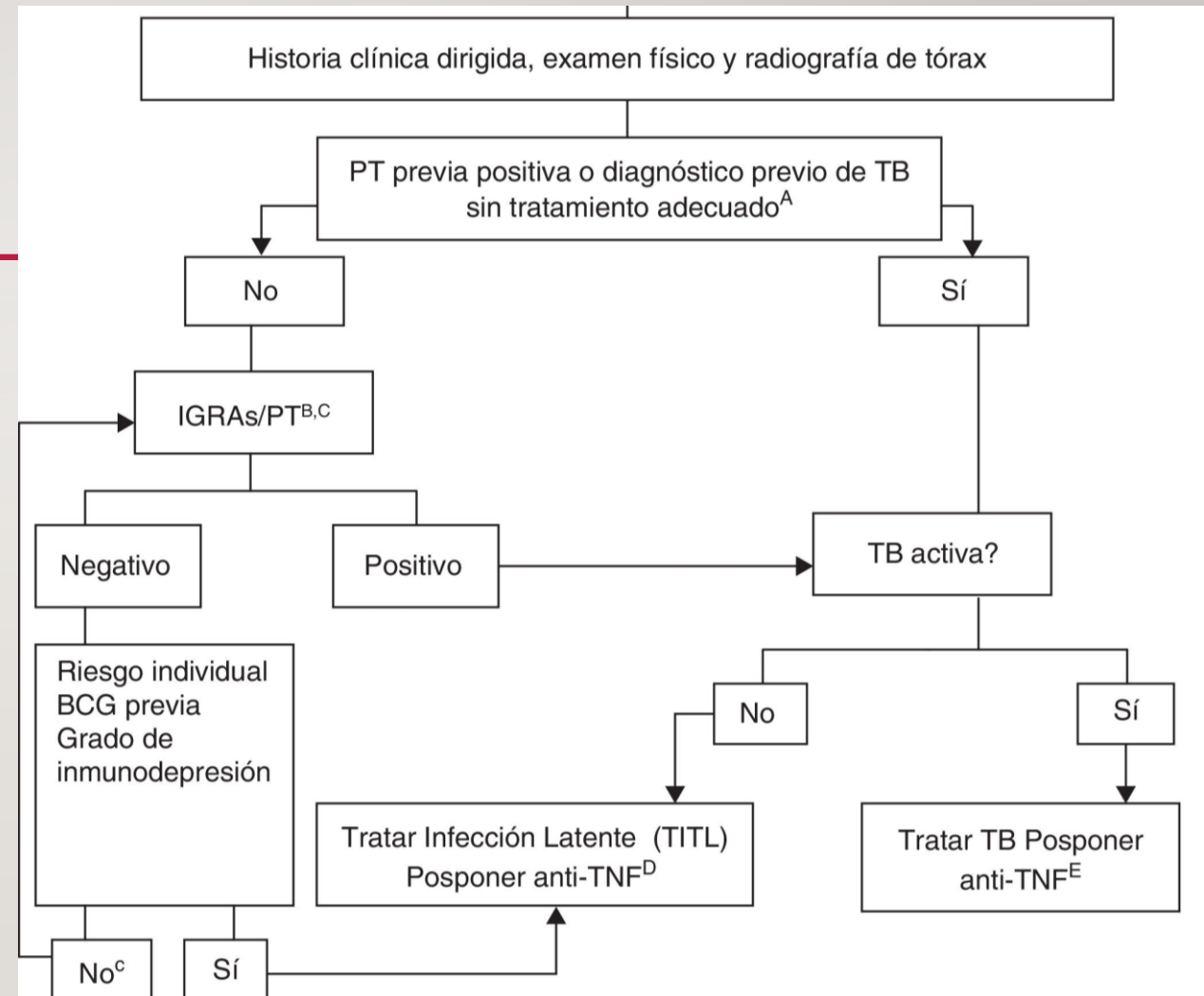
- **VHC:** la terapia anti-TNF parece segura (no casos de reactivación). No obstante se recomienda:
 - Serología antes del tratamiento
 - Monitorizar función hepática y en caso de alteración el ARN viral
- **VIH:** la terapia biológica **se permite** en pacientes con **CD4 >200** mm³ + **CV <60000** copias y sin infecciones concomitantes

REACTIVACIÓN DE TBC LATENTE

- Aumento de infección y reactivación de TBC (anti-TNF, especialmente monoclonales)
- Aumento de casos de TBC extrapulmonar y diseminada
- El diagnóstico de TBC latente y su tratamiento preventivo con isoniazida (INH) durante 9 meses reduce la probabilidad de progresión a TBC activa hasta compararse con los AR no expuestos a anti-TNF

PREVENCIÓN DE LA TBC

Mir I. Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Arch Bronconeumol 2016;52:36-45



PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR P JIROVECII

Indicaciones

- Infección previa
- Linfocitos totales <600 y/o CD4 <250
- Uso de ciclofosfamida
- Corticoides: prednisona >20 mg/día x 4 semanas

¿Como realizarla?

- TMP/SMX 160/800 mg 3 días por semana
- Si alergia y/o intolerancia: pentamidina inhalada

HERPES ZÓSTER

- Aumento con anti-TNF, inhibidores IL-6, IL-17, JAK quinasa
- Mayor riesgo de hospitalización
- Vacunación en discusión
- ACR recomienda en >50 años

MANEJO DE LAS VACUNAS

- Enf reumáticas: grupo de riesgo para infecciones
- Inmuno-prevención es fundamental
- Puede existir baja respuesta a ciertas vacunas
- Recomendable vacunar al diagnóstico (antes de iniciar tratamiento biológico)
- Considerar vacunación de familiares y personal sanitario
- Vacunas de microorganismos vivos/atenuados contraindicadas

VACUNAS RECOMENDADAS

Vacuna	Pauta de vacunación	Recomendación
Difteria y tétanos	3 dosis: 0, 1, 12 m. Recuerdo cada 10 años	Todos los adultos
Gripe	Anual	Recomendada
Neumococo	23-valente cada 3-5 años 13-valente: dosis única	Recomendada
Hepatitis B	Meses 0, 1 y 6	Recomendada
VPH	Meses 0, 1 y 6	Mujeres <25 años
Meningococo C	Cada 3, 5 años	Hipoesplenismo o inmunodepresión
Haemophilus influenza B	Una dosis	Hipoesplenismo, inmunodepresión o comorbilidad

VACUNAS NO RECOMENDADAS (MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS)

Vacuna	Recomendaciones
Varicela y Herpes Zóster	Permitida por algunas sociedades previamente al tratamiento inmunosupresor
Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis)	Permitida en pacientes VIH en riesgo y con buen nivel de linfocitos CD4
Polio oral	Contraindicada, en casos especiales se podría usar la vacuna parenteral
Fiebre tifoidea oral	Para viajes a zonas de riesgo se podría usar la vacuna de polisacáridos parenteral
Fiebre amarilla	Obligatoria par viajar a ciertos países de África y América del sur. Contraindicada durante el tratamiento biológico

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

Infección	Profilaxis	Tiempo tras exposición
Tétanos	Vacuna + inmunoglobulina	Inmediato
Gripe	Oseltamivir, amantidina, rimantidina	48 horas
Hepatitis A	Vacuna + inmunoglobulina	72 horas
Hepatitis B	Vacuna + inmunoglobulina	Inmediato
Sarampión	Inmunoglobulina	6 días
Meningococo	Rifampicina	Durante 2 días tras exposición
Varicela	Inmunoglobulina y/o aciclovir	4 días

QUIMIOPROFILAXIS ENDOCARDITIS LES

- Prevalencia de **endocarditis de Libman-Sacks** en autopsias 50%
- Pueden cursar sin soplos
- Riesgo de endocarditis bacteriana
- Valorar **profilaxis** ante maniobras médicas invasivas

CIRUGÍA MAYOR PROGRAMADA

- Idealmente cuando el paciente se encuentra en **remisión**, o con la **mínima actividad** de la enfermedad y con la **mínima dosis** de inmunosupresor
- Considerar tipo de paciente y tratamiento
- **Interrupción temporal** del fármaco (teniendo en cuenta vida media)
- Reiniciar el fármaco en **10-14 días** si no hay complicaciones

RIESGO DE NEOPLASIAS

- **AR:** ↑ riesgo de **linfoma** (SIR 2,08) (célula B grande difuso), cáncer de **pulmón** y **cáncer de piel no melanoma**. ↓ cáncer de mama, endometrio y colo-rectal
- **LES:** ↑ del riesgo de **linfoma** (SIR 3,65), cáncer de **pulmón** (SIR 1,37), **hepatobiliar** (SIR 2,60), **tiroideo**, **mama**, **vaginal** y **cutáneo** de células escamosas
- **Sjögren:** ↑ del riesgo de **linfoma**
- **Esclerodermia:** ↑ de riesgo de **linfoma**, cáncer de **pulmón**, **mama** y **esófago**
- Relación con el **tiempo** y **actividad** de la enfermedad e **inmunosupresión**

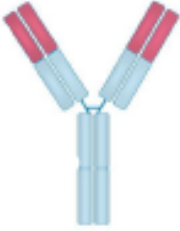


RIESGO DE NEOPLASIAS

- **Anti-TNF:** Los registros de terapia biológica muestran **tasas de incidencia similares** de neoplasia sólida en pacientes expuestos y no-expuestos
- Aumento del riesgo de **linfomas** (similar a AR con alta actividad)
- Aumento del riesgo de **cáncer de piel no melanoma** en algunos estudios
- El aumento en la exposición no se ha relacionado con aumento de la incidencia
- Los anti-TNF **no alteran el pronóstico** ni la supervivencia
- Evitar hasta **5 años libre** de enfermedad

RIESGO CARDIOVASCULAR

- Aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con **AR** (inflamación)
- Se recomienda multiplicar SCORE CV x 1,5
- **Anti-TNF**: efecto **positivo** de en pacientes respondedores
- **Insuficiencia cardíaca**: Alerta inicial por resultados en varios estudios con anti-TNF
- Registro alemán (RABBIT) pequeño aumento en pacientes con antecedentes CV
- Beneficio del control de la inflamación. No parece incrementar IC

INMUNOGENICIDAD

		IMMUNOGENICITY (undetectable drug levels)
INFLIXIMAB 44 patients		27%
ADALIMUMAB 123 patients		15%
ETANERCEPT 80 patients		0%

Rheumatol Int. 2014. Practical application of acid dissociation in monitoring patients treated with adalimumab. Linares-Tello F, Rosas-Gómez de Salazar J, Senabre-Gallego JM, Santos-Soler G, Santos-Ramírez C, Salas-Heredia E, Barber-Vallés X, Molina-García

EMBARAZO Y LACTANCIA

- Anti-TNF no teratogénicos
- Certolizumab (no tiene Fc) y no tiene paso placentario
- Escasos niveles se han encontrado en cordón umbilical de pacientes embarazadas en comparación a otros anti-TNF
- Actualmente se permite su uso en pacientes embarazadas o con deseo de embarazo (ficha técnica)

AGENDA

- Terapia anti-CD20 (linfocito B)
- Terapia anti-CD28 (linfocito T)
- Inhibición de la IL-6
- Inhibición de la IL-12/23
- Inhibición de la IL-17
- Terapia anti-BLISS
- Inhibición de la PD4
- Inhibición de la JAK quinasa

RITUXIMAB

- Terapia anti-CD20. Produce depleción de LB periféricos
- Aumento del riesgo de infecciones: IRVS e ITU
- 26 Casos de LMP (virus JC)
- VHB: escasos casos de reactivación (precaución como anti-TNF)
- VHC: uso como tratamiento de crioglobulinemia asociado a antivirales
- TBC: 5 casos de reactivación
- No aumento del riesgo de cáncer
- Contraindicado en embarazo (esperar 12 m) y lactancia

ABATACEPT

- Terapia anti CD28: impide la unión CD28 – CD80 (coestimulación del linfocito T)
- Indicado en AR
- Infecciones (aparentemente menores que otros biológicos)¹
- Tuberculosis. 8 casos de reactivación publicados. No exacerba TB en ratones
- VHB: escaso riesgo de reactivación
- Escasa evidencia de seguridad en VHC

1. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011

ABATACEPT

- No aumento de riesgo de tumores en relación a cohortes AR
- No empeoramiento de EPI (incluso mejoría 1/4 pacientes)¹
- No empeoramiento de insuficiencia cardíaca (inferior a clase IV)
- No está contraindicado en pacientes con enfermedades desmielinizantes
- Escasa inmunogenicidad
- No es necesario periodo de lavado tras anti-TNF
- Embarazo: no teratogénico en animales. Datos en humanos limitados. FDA: C

INHIBICIÓN DE LA IL-6

- Tocilizumab, sarilumab
- Indicados en AR
- Infecciones (vías respiratorias superiores, ITU, gastroenteritis, herpes)
- Pocos casos de TB y/o infecciones oportunistas

INHIBICIÓN DE LA IL-6

- Aumento de transaminasas
- Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia (sin embargo no aumenta riesgo CV)
- Citopenias: Neutropenia, trombopenia
- Diverticulitis/perforación intestinal. Evitar en ptes con antecedentes
- No parece aumentar el riesgo de cáncer. Evitar antes de 5 años libre de enfermedad
- Escasa inmunogenicidad. No influye en la vacunación
- Embarazo: datos insuficientes en humanos. FDA: C. Valorar riesgo
- NORMALIZA LA PCR

INHIBICIÓN DE IL-12/23

- Ustekinumab
- Indicado en psoriasis y artritis psoriásica
- Indicado en Enf de Crohn (FDA)
- Efectos 2ios:
 - Infecciones/vacunas
 - No contraindicado en desmielinizantes, lupus ni insuficiencia cardíaca

INHIBICIÓN DE IL-17

- Secukinumab/ixekizumab
- Indicados en espondiloartritis, psoriasis y artritis psoriásica
 - Neutropenia
 - Infecciones: IRVS, **candidiasis**, herpes oral
 - **Enf Crohn**: exacerbaciones, precaución
- No se ha observado reactivación de TB. No obstante se recomienda cribado profilaxis
- Atraviesa la placenta. Los estudios en animales no muestran teratogenicidad. No existen estudios en humanos

BELIMUMAB

- Inhibición del BlyS (supervivencia LB)
- Indicado para LES
- Reacciones de infusión (hasta varias horas después)
- Infecciones 6% (LMP 2 casos)
- Alt psiquiátricas (ansiedad, depresión 5%, insomnio e ideación suicida 0,1%)
- Embarazo: no existen datos. Utilizar sólo si el beneficio supera el riesgo potencial

FAMES SINTÉTICOS “DIRIGIDOS”

- Tb llamados pequeñas moléculas
- Son fármacos de síntesis química “no biológicos” con un mecanismo de acción específico
- Vía de administración oral

APREMILAST

- Inhibidor de la PD4. Impide la degradación de AMPc a AMP: se acumula AMPc en la célula inflamatoria (neutrófilos, linfocitos, macrófagos...)

APREMILAST

- Indicado en PsO y APs
- Pocos efectos 2ios
 - No toxicidad hepática ni medular
 - **Diarrea**. Náuseas y vómitos. Anorexia
 - Infecciones de vías respiratorias
 - Cefalea. Insomnio. **Depresión**
 - Alerta EMA: riesgo de **suicidio**. Vigilar síntomas psiquiátricos

INHIBICIÓN DE LA JAK

- Tofacitinib (JAK1-3), baricitinib (JAK1-2), upadacitinib (JAK1)
- Indicados en AR (próx. psoriasis, artritis psoriásica, espondiloartritis)
- Perfil de seguridad a largo plazo no establecido
- Infecciones virales: **herpes zóster**
- **Citopenias** (neutropenia, trombopenia)
- Aumento CK, HDL y LDL
- Fenómenos **trombóticos venosos** (baricitinib y upadacitinib)
- Casos aislados de TB

RECOMENDACIONES GENERALES

Antes del inicio de la terapia biológica:

- Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante
- Descartar contactos recientes con pacientes con TBC
- Administrar vacunas antineumocócica y antigripal
- Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para Haemophilus según enfermedad de base o comorbilidad
- Valorar tratamiento antiviral si VHB positivo

RECOMENDACIONES GENERALES

Durante el tratamiento con terapia biológica

- Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos
- Interrumpir si: 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
- Desaconsejar embarazo. Si deseo/riesgo de embarazo o lactancia valorar certolizumab

¡Gracias!



DEPARTAMENT DE SALUT DE
LA MARINA BAIXA

