

Terapias biológicas

Jenny de la Torre Aboki

INTRODUCCIÓN

Se denominan terapias biológicas (TB) al grupo farmacológico cuya función es inhibir de forma selectiva una determinada molécula proinflamatoria o su receptor, interfiriendo y deteniendo el proceso inflamatorio (López et al., 2012). De esa manera se consigue frenar el proceso autoinmune, así como sus signos y síntomas: inflamación, dolor, daño óseo, deformidad y discapacidad funcional. Las TB se elaboran a partir de organismos vivos de forma natural o mediante ingeniería genética. Los fármacos biológicos se conocen desde hace años y entre los primeros tipos se encuentran la insulina y las vacunas de la gripe.

En reumatología, la introducción de las TB supuso una auténtica revolución en la práctica clínica y en el manejo de pacientes con patología reumática inflamatoria autoinmune, puesto que permitió un mejor control de la enfermedad, inhibiendo la presencia de inflamación y, por tanto, evitando la aparición de daño estructural en las articulaciones, un mejor control de las manifestaciones extraarticulares y una mejor calidad de vida.

Fueron los doctores Sir Ravinder Maini y Marc Feldman, investigadores en el Instituto Kennedy de Londres, quienes publicaron los primeros resultados acerca de sus estudios basados en el anti-

cuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en pacientes con artritis reumatoide (Feldmann et al., 1992; Maini et al., 1998).

Dentro del grupo de terapias biológicas existen varios fármacos. Cada fármaco tiene como célula diana a una citoquina diferente de la cadena inflamatoria. La posología y administración difiere también sustancialmente de un fármaco a otro. En el presente capítulo se expondrán las terapias biológicas, los mecanismos de acción y la monitorización de cada fármaco.

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

El uso de terapias biológicas está indicado en aquellos pacientes con patología inflamatoria con una mala respuesta, desarrollo de efectos secundarios o intolerancia a fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

Hay varios fármacos con características, posología y administración diferentes. De hecho, se pueden administrar por vía subcutánea, intravenosa y ya se están investigando fármacos por vía oral. Son fármacos de elevado precio, puesto que su fabricación es compleja.

Hoy en día están en desarrollo varias TB, por lo que la actualización sobre este tema ha de ser continua.

Por ello, en este capítulo se exponen las TB disponibles hasta la fecha de la edición de este libro.

Los fármacos biológicos tienen una nomenclatura definida.

Las primeras letras son elegidas por el promotor, las siguientes informan de la patología para la cual se desarrolló y la parte final del nombre guarda relación con la estructura del fármaco ([Cuadro 1](#)):

Cuadro 1. Nomenclatura de las terapias biológicas

PREFIJO	RAÍZ	SUFijo	TIPO DE MOLÉCULA	ORIGEN	EJEMPLO
XYZ– (elegidos por el promotor)	–lim–*	–cept	Receptor de fusión	Humano	Etanercept
	–li–*	–omab	Monoclonal	Murino	--
	–l–*	–ximab	Monoclonal	Químérico	Infliximab
	–cir–**	–zumab	Monoclonal	Humanizado	Tocilizumab
	–tu–***	–umab	Monoclonal	Humano	Adalimumab

* Desarrollado en un inicio para las enfermedades inflamatorias

** Desarrollado en un inicio para las enfermedades cardiovasculares

*** Desarrollado en un inicio para la enfermedad neoplásica o tumoral

Fuente: Fernández-Nebro (2014)

Cuadro 2. Clasificación de las terapias biológicas

DIANA TERAPÉUTICA	FÁRMACO	INDICACIÓN OFICIAL
Antagonistas del TNF-a	Etanercept	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas, psoriasis pediátrica
Antagonistas del TNF-a	Infliximab	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn del adulto y pediátrica, colitis ulcerosa del adulto y pediátrica
Antagonistas del TNF-a	Adalimumab	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn del adulto y pediátrica, colitis ulcerosa
Antagonistas del TNF-a	Golimumab	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa
Antagonistas del TNF-a	Certolizumab pegol	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondiloartropatía axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica
Agonistas del receptor de la IL-1	Anakinra	Artritis reumatoide
Agonistas del receptor de la IL-1	Canakinumab	Síndromes periódicos asociados a la criopirina, artritis idiopática juvenil sistémica, gota artrítica
TERAPIAS ANTILINFOCITOS B		
Depleción de linfocitos B	Rituximab	Linfoma no Hodgkin, leucemia linfática crónica, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangetitis y poliangeitis microscópica
Inhibición de los linfocitos B	Belimumab	Lupus eritematoso sistémico (LES)
MODULACIÓN DE LOS LINFOCITOS		
Bloqueo de la coestimulación	Abatacept	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular
Antagonista del receptor de la IL-6	Tocilizumab	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, artritis idiopática juvenil poliarticular
Antagonista de la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23	Ustekinumab	Psoriasis en placas, artritis psoriásica

IL: interleucina

TNF: factor de necrosis tumoral

Fuente: Fernández-Nebro (2014)

- CEPT: indica la unión a un receptor (p. ej.: etanercept).
- MAB: indica que es un anticuerpo monoclonal.
- XIMAB: indica que es anticuerpo monoclonal químérico (p. ej.: infliximab).
- UMAB: indica que es un anticuerpo monoclonal humanizado (p. ej.: adalimumab).

La clasificación de las TB se basa en su mecanismo de acción ([Cuadro 2](#)).

Terapias anti-TNF

Su objetivo es inhibir selectivamente la molécula TNF, bien bloqueando dicha molécula (como el infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) o su receptor (etanercept), lo que produce la detención del proceso inflamatorio.

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia. Los fármacos anti-TNF se clasifican a su vez en dos grupos:

- Anticuerpos monoclonales.
- Antagonistas del receptor soluble.

Anticuerpos monoclonales

Se denominan monoclonales porque están dirigidos específicamente a una sola clona celular. A este grupo pertenecen:

Infliximab

Anticuerpo monoclonal químérico (presenta componentes murinos y humanos) contra el TNF. La fracción murina es la que provoca en algunos pacientes, con el paso del tiempo, la pérdida de eficacia al desarrollar anticuerpos contra dicha fracción. Fue la primera TB en comercializarse en España, por lo tanto, es el fármaco que tiene más experiencia clínica. Su administración es por vía intravenosa durante dos horas, con una pauta de 3-5 mg/kg cada 6-8 semanas.

En pacientes que han tolerado al menos tres perfusiones iniciales de dos horas se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante una hora (ficha técnica EMA). Está aprobado su uso en varias patologías reumáticas, entre ellas, artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y enfermedad de Crohn.

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humanizado. Su administración es de 40 mg subcutánea cada dos semanas. Está aprobado su uso en AR, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn.

Golimumab

Anticuerpo monoclonal humanizado. Su administración es de 50 mg subcutánea mensual. Está aprobado su uso en AR, espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs).

Certolizumab pegol

Es un anticuerpo humanizado unido a un polietilenenglicol cuya función es evitar el desarrollo de resistencias a esta molécula a largo plazo. Su administración es de 400 mg (administrados en inyecciones de 200 mg) subcutánea la semana 0, semana 2, semana 4 y, posteriormente, cada 15 días. Está aprobado su uso en AR, enfermedad de Crohn.

Antagonistas del receptor soluble

Su acción está basada en una molécula capaz de unirse al receptor de superficie celular, evitando la señalización y la activación transmembrana e intracitoplasmática de la cadena inflamatoria. El prototipo de esta acción farmacológica es el etanercept, proteína de fusión que bloquea el receptor TNF inhibiendo la habilidad de las citoquinas en la interacción con los receptores de superficie celular. Su administración es de 50 mg subcutánea semanal. Su uso está aprobado en AR, EA, APs, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

Depleción de células B

Las células B son las responsables de la presentación de antígenos, desencadenantes de la respuesta autoinmunitaria y, por tanto, inflamatoria. El rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico (murino y humano) cuya función es la deplección de las células B con la expresión en su superficie CD20, que determina que es una célula B, de un estadio más inicial, antes de que estas se diferencien en células plasmáticas. Al bloquear estas células iniciales pre-B, no se diferencian en células presentadoras de antígeno.

Se administra por vía intravenosa en ciclos de dos perfusiones de 1 g con periodicidad quincenal o

cuatro perfusiones semanales de 375 mg/m^2 , y posteriormente la repetición del ciclo es variable, pero por regla general es cada seis meses.

Previo a su administración precisa premedicación con paracetamol, antihistamínico y 100 mg de metilprednisolona o similar con el objetivo de reducir la aparición de reacciones infusionales.

La primera infusión se ha de iniciar a ritmo de 50 mg/h con un incremento cada 30 min de 50 mg/h hasta un máximo de 40 mg/h (ocho pasos). En caso de reacción infusional leve a lo largo del tratamiento (irritación de garganta con sensación de sofoco, dolor orofaríngeo, cefalea, náuseas, hipotensión, hipertensión), se reducirá el ritmo de infusión al ritmo anterior previo al inicio de los síntomas.

La segunda infusión y sucesivas (si no ha habido reacciones infusionales previas) se inicia a un ritmo de 100 mg/h con un incremento cada 30 min de 100 mg/h hasta un máximo de 400 mg/h (cuatro pasos). En caso de reacción infusional, se procederá como en la primera infusión.

Durante la infusión se ha de monitorizar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca cada 30 minutos, coincidiendo, si es posible, con el incremento de ritmo, y hasta 30 minutos después de finalizada la administración.

Está indicado su uso en el tratamiento de la AR, vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, LES con afectación renal. Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

Inhibición de IL-1

Hay dos fármacos que bloquean la IL-1: anakinra y canakinumab. Debido a su relativamente reciente comercialización y al elevado precio de canakinumab, está más extendido el uso de anakinra.

Anakinra está aprobado para AR pero su eficacia es menor respecto a los inhibidores del TNF. Su

administración es diaria subcutánea a dosis fija de 100 mg. Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

Por su parte, el canakinumab está indicado en patología reumática para gota artrítica y enfermedad de Still. Su administración es subcutánea. En la enfermedad de Still se administra a dosis de 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg) al mes, mientras que en gota, a dosis de 150 mg cada 12 semanas. Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

Inhibición de IL-6

La citoquina IL-6 produce fisiológicamente la activación de varias células implicadas en la cascada inflamatoria, como los linfocitos T y B, macrófagos y osteoclastos. Es a su vez responsable de la respuesta de fase aguda a nivel hepático.

Tocilizumab es un anticuerpo humanizado frente a la IL-6. Su administración es por vía subcutánea o intravenosa. La pauta intravenosa es de 8 mg/kg en infusión de una hora de duración con periodicidad mensual. La dosis subcutánea es una dosis fija de 162 mg una vez por semana. Su uso está indicado en AR. Está contraindicado su empleo durante el embarazo y la lactancia.

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del receptor IL-6. Es de reciente aprobación. Solo está indicado para AR. Su administración es subcutánea a dosis de 200 mg cada 15 días. En caso de aparición de efectos adversos, puede reducirse la dosis a 150 mg cada 15 días. Los más frecuentes son: neutropenia, aumento de transaminasas, infecciones respiratorias y urinarias, eritema en el lugar de la inyección.

Ambos fármacos provocan una inhibición de la respuesta de fase aguda a nivel hepático, por lo que la producción de proteína C reactiva (PCR) se ve inhibida durante el tratamiento. Este hecho produce el no aumento de PCR en presencia de in-

flamación o procesos infecciosos durante el tratamiento con inhibidores de la IL-6.

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

Bloqueo de la coestimulación del linfocito T

Abatacept es una proteína de fusión que inhibe selectivamente la coestimulación de células T. Se administra bien por vía intravenosa o por vía subcutánea.

La dosis intravenosa depende del peso (500 mg si < 60 kg; 750 mg para pesos entre 60 y 100 kg; 1.000 mg si > 100 kg) y se administra durante 30 minutos una vez al mes. La presentación subcutánea es una dosis fija de 125 mg a la semana.

Está indicado su uso en AR. Asimismo, su uso está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Inhibidores JAK

Los inhibidores de la enzima Janus Kinasa (jakinibs) inhiben la kinasa intracelular JAK, lo que permite la inhibición de linfocitos T. Hay cuatro enzimas JAK conocidas: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Las citoquinas dependientes de la actividad enzimática JAK se han visto implicadas en la patogénesis de numerosas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Son de reciente autorización. Los primeros jakinib aprobados para AR son el tofacitinib (inhibidor, fundamentalmente, de JAK3) y el baricitinib (inhibidor de JAK1 y JAK2) (Yamaoka, 2016). Por el momento solo está aprobado su uso en AR. Su mayor ventaja es que son los primeros TB de administración oral.

Tofacitinib se administra por vía oral a dosis de 5 mg dos veces al día. Sus efectos adversos más frecuentes son: cefalea, infecciones, náuseas, diarrea e hipertensión arterial (HTA). Está contraindicado su empleo durante el embarazo y la lactancia.

La dosis de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Los efectos adversos más frecuentes son: aumento del colesterol LDL, náuseas, infecciones respiratorias, incremento de infecciones por herpes zoster, trombocitosis, aumento de transaminasas. También está contraindicado su empleo durante el embarazo y la lactancia.

Al producir cierta inhibición de IL-6, la expresión de PCR está también interferida durante el tratamiento con jakinibs, de modo que en presencia de infecciones o inflamación sistémica no se verá aumentado el valor de la PCR.

Terapias anti-BLyS

El *B lymphocyte stimulator* (BLyS) es una citoquina que prolonga la supervivencia y estimula la proliferación de células B cuando se une a su receptor específico. Está aumentado en pacientes con LES activo, en el líquido sinovial de la AR y en las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Belimumab es un agente anti-BLyS que previene la interacción del BLyS con sus tres receptores, produciendo una depleción de células B activadas y naïve (Fernández-Nebro, 2014). Su administración es de 10 mg/kg intravenosa los días 0, 14 y 28, y después cada cuatro semanas. Está indicado su uso en pacientes con LES activo y contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Inhibidores de la IL-17A

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleuquina 17^a. Su uso está indicado en artritis psoriásica, psoriasis en placas y espondilitis anquilosante. Se administra por vía subcutánea a dosis de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3, 4 y, posteriormente, mensual. Los efectos adversos más frecuentes son: infecciones de vías respiratorias altas, herpes oral, rinorrea, diarrea. Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (Ficha técnica EMA).

Inhibidores de la IL 12/23

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti interleuquina IL-12/23 totalmente humano. Está indicado su uso para artritis psoriásica, psoriasis en placas. En artritis psoriásica se administra por vía subcutánea con una dosis inicial de 45 mg, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En pacientes con peso superior a 100 kg se puede utilizar una dosis de 90 mg. Los efectos adversos más frecuentes son: infecciones de vías respiratorias altas, cefalea, mareo, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, mialgias, artralgias, eritema en el lugar de la inyección (ficha técnica EMA).

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)

Apremilast inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La inhibición de PDE4 disminuye la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la expresión de TNF alfa, IL-23, IL-17, y un aumento de IL-10, que son los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios que están implicados en la artritis psoriásica y en la psoriasis.

Se trata de un fármaco de reciente comercialización. Está indicado su uso en artritis psoriásica y psoriasis con intolerancia o respuesta inadecuada a FAME. Se administra por vía oral a dosis de 30 mg dos veces al día, por la mañana y por la tarde. Precisa de un escalado inicial de la dosis con el fin de disminuir los efectos adversos gastrointestinales: durante la primera semana de tratamiento se inicia dosis de 10 mg cada 12 horas, incrementando progresivamente la dosis añadiendo 10 mg a la dosis previa, preferentemente por la noche, hasta alcanzar la dosis final de 30 mg mañana y noche.

- Día 1: 10 mg.
- Día 2: 10 mg mañana y noche.
- Día 3: 10 mg mañana y 20 mg noche.
- Día 4: 20 mg mañana y noche.
- Día 5: 20 mg mañana y 30 mg noche.
- Día 6 y sucesivos: 30 mg mañana y noche.

Apremilast se asocia con un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos como insomnio y depresión. Se han observado casos de ideación y comportamiento suicida, incluido el suicidio en paciente con antecedentes de depresión, por lo que hay que estar alerta a la aparición de cambios del estado de ánimo durante el tratamiento.

La pérdida de peso de hasta un 10% también es común, por lo que se ha de monitorizar el peso de los pacientes. La administración concomitante con el inductor enzimático del citocromo P450 (rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) no está recomendada puesto que disminuye la eficacia de apremilast.

Las reacciones adversas más frecuentes son: insomnio, depresión, cefalea, fatiga, diarrea, náuseas y vómitos, disminución del apetito, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de espalda (ficha técnica EMA, 2015).

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia. A pesar de la eficacia de las terapias biológicas, en ocasiones no se alcanzan los objetivos de remisión o disminución de la actividad inflamatoria debido a:

- Fallo primario del fármaco, es decir, ineficacia desde el inicio de la administración del fármaco.
- Fallo secundario del fármaco, es decir, que este fue eficaz para el control de la actividad de la enfermedad durante un periodo de tiempo pero posteriormente dejó de serlo.
- Desarrollo de comorbilidades o efectos secundarios a lo largo del tratamiento.

Este hecho obliga a un cambio de terapia biológica y/o de diana terapéutica. Debido al elevado coste y

riesgo de efectos adversos de las TB es necesario saber de manera precoz si el fármaco es eficaz o no para mantener, modificar dosis o suspender el mismo.

La monitorización de la eficacia de las TB mediante seguimiento analítico, evaluación de actividad de la enfermedad y detección precoz de efectos adversos puede ser llevada a cabo en la consulta de enfermería por enfermeras/os previamente formadas, junto con el médico responsable.

Gómez et al. (2011) presentan las principales características de las TB (canakinumab, secukinumab, ustekinumab, jakinibs, sarilumab, apremilast), que se destacan en el **Cuadro 3** y que no incluyen los fármacos de reciente autorización.

Por ello también es importante tener en cuenta las recomendaciones EULAR para el manejo de artritis reumatoideas con FAME y TB de más reciente publicación (Smolen et al., 2017), en las que se incluyen los fármacos de reciente aprobación y comercialización.

Cuadro 3. Características de las terapias biológicas de reciente aprobación*

PRINCIPIO ACTIVO	MECANISMO DE ACCIÓN	POSOLOGÍA	INDICACIÓN	EVENTOS ADVERSOS
Canakinumab	Inhibidor IL-1	Still: 4 mg/kg (máx. 300 mg) mensual vía subcutánea (SC) Gota artrítica: 150 mg cada 12 semanas vía SC	• Enfermedad de Still • Gota artrítica	Ver anakinra
Secukinumab	Inhibidor IL-17A	300 mg la semana 0, 1, 2, 3, 4 y, posteriormente, mensual vía SC	• APs • EA • Psoriasis	• Infecciones de vías respiratorias altas • Herpes oral • Rinitis • Diarrea
Ustekinumab	Inhibidor IL-12/23	45 mg en la semana 0, 4 y posteriormente cada 12 semanas por vía SC. En pacientes con más de 100 kg se administra 90 mg por vía SC	• APs • Psoriasis	• Infecciones de vías respiratorias altas • Cefalea • Mareo • Dolor orofaríngeo, gastrointestinales • Prurito • Mialgias, artralgias • Eritema en el lugar de la inyección
Sarilumab	Inhibidor del receptor IL-6	200 mg cada 15 días por vía SC	AR	Ver tocilizumab
Tofacitinib	Inhibidor de JAK3	5 mg dos veces al día por vía oral	AR	• Cefalea • Infecciones • Náuseas, diarrea • HTA
Baricitinib	Inhibidor de JAK 1 y JAK 2	4 mg una vez al día por vía oral	AR	• Aumento del colesterol LDL • Náuseas • Infecciones respiratorias • Aumento de infecciones por herpes zóster • Trombocitosis • Incremento de transaminasas
Apremilast	Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)	30 mg dos veces al día con escalado inicial, por vía oral	• APs • Psoriasis	• Insomnio, depresión • Cefalea • Diarrea, náuseas y vómitos, disminución del apetito • Infecciones del tracto respiratorio superior • Fatiga, dolor de espalda

* Los fármacos denosumab, teriparatide y hormona paratiroidea se detallan en el Capítulo 7 “Osteoporosis”

ACTUACIONES PREVIAS Y MONITORIZACIÓN

Se aconseja seguir las recomendaciones del Consenso SER sobre gestión de riesgo del tratamiento con TB en enfermedades reumáticas (Gómez et al., 2011).

- Debido al mayor riesgo de tuberculosis, frecuentemente con clínica y localización atípica, en pacientes tratados con TB, en especial los antagonistas del TNF alfa, se ha de realizar un *screening* para su detección previo al inicio del tratamiento.
- El *screening* para descartar la infección por tuberculosis (TBC) comprende:
 - Historia y explorar al paciente con el fin de conocer antecedentes de contactos previos con TBC, así como descartar otras infecciones.
 - Prueba de la tuberculina o Mantoux: PPD (*Protein Purified Derived*) 1:1000 se extrae 0,1 ml y se administra por vía intradérmica en la cara interna del brazo, con formación de pápula. No aplicar tiritas tras la inoculación. Examinar a las 48-72 horas la existencia de induración y medir el diámetro de la misma.
 - Pasado ese tiempo se medirá la induración (no el eritema) y si es mayor o igual a 5 mm sería considerado positivo. Sin embargo, si este fuera negativo, debería repetirse la prueba 1-2 semanas después (Booster), puesto que un 15% de los PPD que fueron negativos pueden ser positivos en el recordatorio de la semana. Esta segunda reacción sería la válida y se consideraría igualmente que el paciente presenta infección tuberculosa latente.
- Radiografía de tórax.
- Vacunación (**Cuadro 4**): debido a la mayor predisposición a infecciones en los pacientes que reciben este tratamiento se recomienda la vacunación antigripal anual y la antineumocócica cada cinco años. La administración de vacunas vivas está contraindicada durante el tratamiento.

BIOSIMILARES

Las primeras TB fueron los inhibidores del TNF alfa (p. ej.: infliximab, etanercept) a inicios del año 2000. Al igual que sucede con cualquier fármaco, las TB están protegidas por patentes durante un periodo de tiempo. Este hecho permite a la empresa que desarrolló el fármaco ser la única con derecho para fabricar y comercializar un pro-

Cuadro 4. Tipos de vacuna y recomendación de administración

VACUNA	CLASIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN
Varicela	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
Parotiditis, rubéola, sarampión	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Polisacáridos simples	Possible
Poliomielitis	Microorganismo inactivado	Possible
Gripe	Microorganismos fraccionados	Recomendada
Gripe A (H1N1)	Subunidades	Possible
<i>Haemophilus influenzae</i> B	Conjugada	Possible
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Posibles
Hepatitis B	Recombinante	Recomendada
Virus del papiloma humano (VPH)	Recombinante	Possible
Meningococo C	Conjugada	Possible
Neumococo	Polisacáridos simples (PSC neumococo 23-V)	Recomendada
Difteria	Toxoides	Possible
Tétano	Toxoides	Possible
Tosferina	Toxoides	Possible

ducto. Una vez que la patente expira, otras empresas farmacéuticas pueden fabricar ese fármaco, siendo lo que se conoce como copia o fármaco genérico. En el caso de las TB no se pueden crear fármacos “genéricos” debido a la complejidad de las moléculas y al hecho de que se producen a partir de células vivas. En su lugar, se fabrica una molécula biológica nueva muy similar al fármaco original que se denomina terapia biosimilar.

Puesto que infliximab fue la primera TB en comercializarse, es la primera terapia que ha tenido su correspondiente terapia biosimilar, pero con el paso del tiempo y de las licencias, se irán comercializando más biosimilares. Hasta la fecha se han comercializado tres fármacos biosimilares en España basados en el principio activo infliximab y etanercept.

Todos los fármacos biosimilares han de cumplir estrictos criterios hasta su aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento, que es el organismo oficial que aprueba la comercialización sobre la base de estudios de eficacia, seguridad, actividad biológica y calidad.

Hay que enfatizar que los fármacos biosimilares no son genéricos de su fármaco de referencia, por lo que no son sustituibles (Sociedad Española de Reumatología, 2015).

La ventaja principal de las terapias biosimilares es el coste, puesto que, en principio, este es menor que la molécula de referencia.

RECOMENDACIONES ENFERMERAS

- Debido al amplio arsenal de TB disponibles y en ensayo clínico, los profesionales enfermeros han de estar en continua actualización con el objetivo de conocer el mecanismo de acción, modo de administración y efectos adversos de estos fármacos.
- Las TB son terapias de alto coste, su manejo ha de ser llevado a cabo por profesionales adecuadamente formados.

- Previo a la inicio de TB se ha de realizar un *screening* específico para descartar infección por TB y otras enfermedades, así como actualizar la vacunación del paciente según las recomendaciones nacionales. Nunca se administrarán vacunas vivas en pacientes en tratamiento con TB.
- Las TB se pueden administrar por vía intravenosa o subcutánea. En la actualidad, solo el abatacept y el tocilizumab tienen presentación simultánea intravenosa y subcutánea para el manejo de patología reumática.
- Antes de la administración de TB se ha de descartar la presencia de infección activa. En caso de duda, el paciente ha de contactar o notificar a su enfermera/médico de referencia.
- Las TB se administran, generalmente, junto con FAME y/o corticoides, lo cual aumenta el riesgo de infección.
- No se recomienda la combinación de TB.
- La enfermera/o previamente formada puede llevar a cabo la monitorización analítica (especialmente: hemograma, reactantes de fase aguda - PCR, VSG-, enzimas hepáticas, colesterol) que precisa cada TB.
- Las TB tienen que conservarse refrigeradas. No han de congelarse. En caso de TB de administración subcutánea, se dejarán atemperar unos minutos antes de su administración. En caso de transporte de TB se tiene que realizar con una nevera específica (cada fármaco incluye una que se entrega al paciente al inicio del tratamiento), respetando la cadena de frío.
- El principio activo de los medicamentos biológicos son proteínas, esto hace que sean muy sensible a los cambios de temperatura y que esté contraindicado agitarlas por el riesgo de desnaturización de dichas proteínas con su consecuente pérdida de eficacia.
- Para la reconstitución de TB de uso intravenoso no es necesaria la utilización de campanas de flujo laminar (de la Torre et al., 2007).
- Se requiere un equipo de infusión con un filtro estéril, apirógeno y de baja afinidad a proteínas para la administración del infliximab y del abatacept (tamaño de poro de 1,2 micras o infe-

rior) con el fin de evitar reacciones de hipersensibilidad durante la administración.

- No tiene que administrarse medicación intravenosa simultánea durante la administración de TB intravenosas.
- En caso de reacciones infusionales se manejarán según los protocolos disponibles en cada centro. Excepto el rituximab, las TB intravenosas no precisan pauta fija de premedicación si el paciente no ha presentado reacciones infusionales previas. Estas se manejan habitualmente con una dosis de antihistamínico y corticoide intravenoso.
- Las TB subcutáneas tienen diferentes tipos de presentación, tanto jeringas precargadas como dispositivos autoinyectores (**Imagen 1**). Con el fin de tener una información detallada sobre cómo llevar un correcto uso de cada dispositivo se editó el *Manual de Terapias biológicas y no biológicas subcutáneas en Reumatología para Enfermería* (Rodríguez et al., 2015), cuyo contenido es recomendable revisar.
- Los conservantes que llevan estas presentaciones pueden producir sensación dolorosa durante la inyección. Es importante enfatizar al paciente que tiene que llevar a cabo una rotación en los puntos de inyección (abdomen, muslos, glúteos o parte trasera de brazos) y que puede presentar eritema en la/s zona/s de inyección de manera inmediata o tardía.



Tipos de jeringas precargadas y dispositivos autoinyectores disponibles

- Las TB subcutáneas han de ser administradas por el paciente en su domicilio, para lo cual tienen que recibir una formación adecuada por parte de las enfermeras/os sobre la correcta utilización de los dispositivos, los posibles efectos adversos, cómo y cuándo notificar posibles incidencias relacionadas con la administración del tratamiento. Este punto es fundamental para evitar el abandono del tratamiento y la no adherencia.
- Las tasas de no adherencia a TB subcutáneas son de 14% y al parecer los pacientes son más adherentes a pautas mensuales (Calvo et al., 2017).

RESUMEN

- Las terapias biológicas (TB) han supuesto una auténtica revolución en el manejo de pacientes con patología reumática inflamatoria. Su indicación es cada vez más extensa, así como el arsenal terapéutico disponible.
- Existen TB con vía de administración oral, intravenosa y subcutánea. Cada TB tiene unas características, modo de administración y monitorización específicas, lo que obliga a una formación y actualización continua por parte de los profesionales enfermeros para el correcto uso y seguimiento al paciente. Aquellos pacientes que inicien TB por vía subcutánea han de recibir, previo al inicio del tratamiento, un entrenamiento específico para la correcta administración del fármaco.
- La enfermera/o, previamente formada y entrenada, puede llevar a cabo no solo la administración, sino también la monitorización de pacientes en tratamiento con TB en la consulta de enfermería.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G, Vázquez-Rodríguez TR, Tovar-Beltrán JV, Vela P, et al. Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May-Jun; 35(3):423-30.
- De la Torre Aboki J, Escandón Peláez S, Fernández Ogando E, García Alonso JA, Lozano Mateos MJ, Pérez Ayuso P. Documento de consenso sobre el manejo, administración y monitorización a pacientes en tratamiento con infliximab. *Metas Enferm* oct 2007; 10(8):50-5.
- European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA; c1995-2018 [cited 15 Nov 2018]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
- Feldmann M, Brennan FM, Williams RO, Cope AP, Gibbons DL, Katsikis PD, et al. Evaluation of the role of cytokines in autoimmune disease: the importance of TNF alpha in rheumatoid arthritis. *Prog Growth Factor Res*. 1992; 4(3):247-55.
- Fernández-Nebro A. Terapias biológicas. En: Sociedad Española de Reumatología (SER). Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Madrid: Elsevier España; 2014. p. 325-31.
- Ficha técnica de canakinumab [Internet]. [citado 15 nov 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf
- Ficha técnica de infliximab [Internet]. [citado 15 nov 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
- Ficha técnica de rituximab [Internet]. [citado 15 nov 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
- Ficha técnica de secukinumab [Internet]. [citado 15 nov 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
- Ficha técnica de ustekinumab [Internet]. [citado 15 nov 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
- Ficha técnica de apremilast [Internet]. [citado 15 nov 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. [Intenet] 2011 sep-oct [citado 15 nov 2018]; 7(5):284-98. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/consenso-ser-sobre-gestion-riesgo/articulo/S1699258X11001720/>
- López González R, Loza-Santamaría E. Tratamientos biológicos en enfermedades inflamatorias. *Semin Fund Esp Reumatol Cursos*. 2012; 3(1):2-5.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep; 41(9):1552-63.
- Rodríguez Arteaga E, Carbonell Jordá A, Garro Lara M, León Cabezas MJ, Fernández Sánchez S, Bilbao Cantarero A, et al. Manual de Terapias biológicas y no biológicas subcutáneas en Reumatología para Enfermería [Internet]. Grupo de Trabajo de Enfermería de la Sociedad Española de Reumatología (GETSER); 2015 [citado 15 nov 2015]. Disponible en: <http://www.svreumatologia.com/manual-de-terapias-biologicas-y-no-biologicas-subcutaneas-en-reumatologia-para-enfermeria-gteser/>

BIBLIOGRAFÍA (continuación)

- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun; 76(6):960-977.
- Sociedad Española de Reumatología (SER). Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares [Internet]. Madrid: SER; 2015 [citado 15 nov 2018]. Disponible en: <http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/Posicionamiento-Biosimilares.pdf>
- Yamaoka K. Janus Kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol.* 2016 Jun; 32:29-33.