

## Valoración previa a la inmunosupresión farmacológica en Reumatología

### (Pre-assessment of pharmacological immunosuppression in Rheumatology)

José Díaz-Coto,<sup>1</sup> Erick Molina-Guevara,<sup>1</sup> Ligia Chaverri-Oreamuno,<sup>1</sup> Pablo Monge-Zeledón,<sup>1</sup> Juan Contreras-Arias,<sup>1</sup>  
Mónica Méndez-Ceciliano,<sup>1</sup> Álvaro Avilés-Montoya,<sup>2</sup> María-Paz León-Bratti<sup>3</sup>

#### Resumen

En los últimos 15 años se han desarrollado terapias y esquemas terapéuticos para inducir la remisión a la gran mayoría de enfermedades reumatológicas. La mejoría clínica lograda se consigue a expensas de una inmunosupresión más agresiva y específica, lo que conlleva un aumento en el riesgo de infecciones. La principal causa de muerte de las enfermedades autoinmunes, en los primeros 5 años de evolución, es la infección secundaria a la inmunosupresión. El objetivo del presente trabajo fue elaborar un documento de consenso con el afán de reducir este riesgo, basado en la mejor evidencia médica disponible, utilizando los recursos disponibles en el hospital para disminuir la morbimortalidad de los pacientes que reciben estas terapias. Contar con un documento de consenso permitirá minimizar los efectos secundarios y mejorar la acción terapéutica, con mayores oportunidades de remisión y una más adecuada utilización del recurso institucional.

**Descriptores:** agentes biológicos, inmunosupresión, protocolos, enfermedad reumática, tratamiento, profilaxis.

#### Abstract

In the last 15 years therapies and therapeutic schemes have been developed to induce remission to the vast majority of rheumatologic diseases. The clinical improvement achieved is at the cost of a more aggressive and specific immunosuppression, which leads to an increase in the risk of infections. The main cause of death of autoimmune diseases in the first 5 years of evolution is infection secondary to immunosuppression. The objective of the present study was to develop a consensus document with the aim of reducing this risk of infection, based on the best available medical evidence, using the resources available in our hospital to reduce the morbidity and mortality of patients receiving these therapies. Having a consensus document will allow us to minimize side effects and improve therapeutic action with greater opportunities for referral and better utilization of institutional resources.

**Keywords:** Biological agents, immunosuppression, protocols, rheumatic disease, treatment, prophylaxis.

**Fecha recibido:** 08 de febrero de 2017

**Fecha aprobado:** 16 de agosto de 2017

#### Afiliación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología,

<sup>2</sup>Servicio de Infectología, <sup>3</sup>División

de Inmunología, Departamento

de Medicina, Hospital México,

Caja Costarricense de Seguro

Social.

✉ jdiazhm@ccss.sa.cr

En los últimos 15 años se han desarrollado terapias y esquemas terapéuticos para inducir la remisión a la gran mayoría de enfermedades reumatológicas. La mejoría clínica lograda se consigue a expensas de una inmunosupresión más agresiva y específica. La principal causa de muerte de las enfermedades autoinmunes, en los primeros 5 años de evolución, es la infección secundaria a la inmunosupresión.

Durante años, los registros internacionales han recabado las complicaciones del uso de estas nuevas armas terapéuticas. En nuestro país, no se cuenta con bases de datos que permitan identificar los riesgos inherentes a la población. Sin embargo, la información de otros países posibilita tomar las medidas necesarias para reducir al mínimo los riesgos y efectos secundarios de las terapias biológicas.

Actualmente se dispone de varias terapias biológicas autorizadas en el país, y de uso institucional en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), con indicaciones para la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil. Entre estas se incluyen: infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y tocilizumab.

La gestión del riesgo en el uso de medicamentos es una parte muy significativa de la farmacovigilancia, la cual se puede definir como la actividad de salud pública que tiene por objetivos la identificación, la cuantificación, la evaluación y la prevención de los riesgos de los medicamentos, una vez comercializados y utilizados en los pacientes.

En los últimos años, con el uso de las terapias biológicas y fármacos como la ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, entre otros, se ha identificado una serie de riesgos asociados a estos. Algunos son riesgos identificados como importantes, es decir, aquellos en los que existe una evidencia adecuada de la asociación con el medicamento, y son muy relevantes para la salud del paciente, como por ejemplo: la alta incidencia de reactivación de tuberculosis con el uso de anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), o el aumento en la incidencia de herpes zoster asociada a tofacinib, según se describe en los estudios de aprobación. Otros son riesgos potenciales importantes, como: neutropenias, infecciones por agentes infecciosos oportunistas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades desmielinizantes y cáncer. También conviene indicar que no se dispone de información relevante suficiente para muchos de estos anticuerpos monoclonales en algunos casos concretos, como en las denominadas situaciones especiales (embarazo y lactancia).

El uso de las terapias biológicas, en pacientes con antecedentes de infecciones de repetición o con alto riesgo de desarrollar una infección, es poco recomendable, o requiere una evaluación adecuada del riesgo contra el beneficio esperado, y una máxima vigilancia. También se tiene claramente establecido que no se debe comenzar un tratamiento con estos anticuerpos si existe una infección activa, sistémica o localizada.

Ante el aumento de la población inmigrante, y de acuerdo con su procedencia geográfica, se recomienda valorar la posible

reactivación de infecciones poco habituales en el entorno, pero prevalentes en su lugar de origen.

La evidencia científica actual establece que es obligatorio excluir en todo paciente que vaya a iniciar terapia biológica, la presencia de tuberculosis (TB) activa, o contacto reciente con enfermos con TB, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se recomienda recoger en la historia clínica los antecedentes de TB y contactos recientes con pacientes con TB, y que se realice una radiografía de tórax para descartar TB activa o signos radiográficos concordantes con una infección tuberculosa antigua, así como una prueba cutánea de la tuberculosis (PPD), para evaluar por infección latente.

Antes de empezar un tratamiento biológico se debe tener en cuenta la historia de tumores neoplasias malignas. Cuando existe un antecedente de cáncer sólido conviene valorar su biología y comportamiento, discutiendo con el oncólogo y con el paciente sobre el riesgo de recidiva. No se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa.

Luego de analizar toda la información científica sobre los riesgos relacionados con la terapia inmunosupresora en general, y con agentes biológicos en forma específica, se decidió protocolizar la evaluación y manejo que se debe brindar a los casos, previos a la prescripción de estas.

El objetivo del presente trabajo fue elaborar un documento de consenso entre los servicios de Infectología, Inmunología y Reumatología, que permita unificar criterios con respecto al manejo previo a la inmunosupresión terapéutica farmacológica, y así optimizar los recursos de las diferentes especialidades para disminuir la morbimortalidad de los pacientes que reciben estas terapias. Contar con un documento de consenso permitirá minimizar los efectos secundarios, el riesgo de infecciones y mejorar la acción terapéutica con mayores oportunidades de remisión y una más adecuada utilización del recurso institucional.

---

## Metodología

---

Se revisó la bibliografía indexada y los registros internacionales Corona y Biobadaser. Se utilizó la metodología CASPe (critical appraisal skills programme, España, por sus siglas en inglés o Programa de habilidades de lectura crítica; <http://www.redcaspe.org/homecasp.asp>), que es un programa creado por el Instituto de Ciencias de la Salud de Oxford (Universidad de Oxford y NHS R&D) para ayudar a los “decisores” del Servicio de Salud del Reino Unido, a adquirir habilidades en la búsqueda de información y en lectura crítica de la literatura científica en salud.

Luego, cuatro reumatólogos del Servicio de Reumatología del Hospital México, con base en la revisión bibliográfica y de acuerdo con su experiencia clínica, elaboraron los enunciados fundamentales del protocolo, los cuales fueron revisados y optimizados por todos los miembros del Servicio de Reumatología. Por último, los enunciados fueron aprobados con una votación superior al 80% de los miembros presentes de los servicios de Infectología, Inmunología y Reumatología.

### Protocolo de manejo previo a uso de inmunosupresión y terapias biológicas

Los siguientes son los postulados discutidos y aprobados por un 80% de los participantes en la evaluación, y que constituyen el protocolo de manejo previo al uso de terapia.

En los pacientes que van a usar terapias biológicas o inmunosupresión se deben aplicar los siguientes pasos:

1. **Historia clínica y examen físico:** realizar en las citas previas y consignar claramente los siguientes datos: antecedentes de infecciones a repetición, historia de citopenias, cáncer, historia de enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV (por clínica y solicitar ecocardiograma para corroboración), presencia de tos y expectoración por 2 semanas (sintomático respiratorio), cualquier dato de infección activa. En las mujeres, anotar la fecha del último periodo menstrual.
2. **Educación para el paciente:** se debe brindar información a todos los pacientes sobre de la enfermedad, su tratamiento, riesgos y beneficios, y las responsabilidades que el uso de los tratamientos conllevan.
3. **Mujeres:** Todas las mujeres en edad reproductiva deben recibir consejería preconcepcional en la consulta reumatológica de embarazo con riesgo.
4. **Laboratorios:** solicitar y anotar los resultados de los siguientes exámenes de laboratorio:
  - a. Hemograma completo
  - b. Velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva
  - c. Nitrógeno ureico y creatinina
  - d. Examen general de orina
  - e. Transaminasas y fosfatasa alcalina
  - f. Perfil lipídico
  - g. Glicemia
  - h. Prueba percutánea de derivado proteico purificado (PPD)
  - i. Subunidad beta de gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG), en toda mujer en edad reproductiva.
5. **PPD:** solicitar una prueba de PPD a todos los pacientes antes del inicio de tratamiento; según el resultado se tomarán las siguientes conductas, si:
  - a. PPD  $\geq$  5 mm, debe recibir tratamiento con Isoniacida 300 mg vía oral por día por 6 meses, y esperar al menos 1 mes antes del inicio de la terapia inmunosupresora.
  - b. PPD  $\geq$  5 mm, en pacientes que requieren terapia biológica en forma inmediata, recibir tratamiento con Isoniacida 300 mg vía oral por día y Rifampicina 300 mg por día por 3 meses. El paciente puede recibir el tratamiento biológico en forma inmediata.
6. **Radiografía de tórax:** solicitar y valorar en todos los pacientes previo al inicio del tratamiento.
7. **Espútos por bacilos ácido alcohol resistentes:** solicitar en todos los pacientes sintomáticos respiratorios.
8. **Serología y pruebas virales:**
  - a. Virus de inmunodeficiencia humana  
Si el resultado de la prueba es positivo, no se iniciará terapia biológica hasta que el paciente no sea valorado por la clínica de VIH, se hayan realizado los estudios

de estadiaje y el caso sea contrarreferido al Servicio de Reumatología.

- b. Hepatitis C y hepatitis B  
Si el resultado de la prueba es positivo, no se iniciará terapia biológica hasta ser valorado por el Servicio de Gastroenterología y contrarreferido al de Reumatología.
  - c. Citomegalovirus: se solicitará serología y carga viral por citomegalovirus
  - d. Epstein-Barr virus
  - e. Parvovirus B19
9. **Vacunación:** se revisará el esquema de vacunación a todos los pacientes. A quienes no porten el carné de vacunación se les solicitará anticuerpos vacunales de sarampión, rubeola, tétanos, IgG de hepatitis A, antiHBs y serología por varicela zoster.
    - a. A todos los pacientes se les solicitará completar el esquema de vacunación siguiendo las recomendaciones del Programa Nacional de Vacunación.
    - b. Todos los pacientes recibirán vacuna de influenza en forma anual.
    - c. Vacuna contra neumococo:
      - i. Vacuna conjugada contra neumococo 13 valente (PCV13): se colocará a todos los pacientes que nunca hayan recibido una vacuna contra neumococo o tengan más de un año de haber recibido la vacuna polisacárida 23 valente para neumococo (PPSV23). Al menos ocho semanas después de recibir la PCV13, los pacientes recibirán una dosis de PPSV23.
  10. **Antiparasitarios:** todo paciente, previo a la inducción al uso de terapias biológicas o inmunosupresión, recibirá albendazol 400 mg por día por 5 días, e Ivermectina 12 mg inmediatamente y, a los 8 días. Además, todos los pacientes serán tamizados por enfermedad parasitaria cada 6 meses.
  11. **Consultas de seguimiento:** los pacientes tratados con terapias biológicas o inmunosupresión contarán con los siguientes laboratorios para su adecuada valoración en sus citas de seguimiento médico:
    - a. Hemograma
    - b. Velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva
    - c. Nitrógeno ureico y creatinina
    - d. Examen general de orina
    - e. Transaminasas y fosfatasa alcalina
    - f. Perfil lipídico
    - g. Glicemia.

### Conclusión

El presente es un protocolo que tiene como objetivo unificar el abordaje de los pacientes candidatos a inmunosupresión farmacológica para reducir el riesgo de infecciones y neoplasias. Fue concebido con base en la bibliografía consultada y en la experiencia de los médicos asistentes de los diferentes servicios involucrados con estos pacientes.

Las medidas recomendadas buscan detectar y prevenir los agentes infecciosos que suelen tener mayor repercusión durante la inmunosupresión farmacológica, a saber: *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovirus, hepatitis B y hepatitis C.

Se espera que la aplicación de esta guía beneficie a los pacientes que requieren recibir terapias inmunosupresoras, y contribuya a disminuir su morbimortalidad.

## Referencias

- Gomez-Reino J, Carmona L, M. Descalzo M.A. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-761.
- Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, *et al.* Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0 *Rheumatology* 2011; 50: 85-92.
- Carmona L, Gómez-Reino J, González-González R. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación a 14 de enero 2005. *Reumatol Clin* 2005; 1:95-111.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, *et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301: 737-744.

**Cuadro 1. Lista de chequeo para pacientes que van a usar terapias biológicas o inmunosupresión**

				Fecha
1	Historia clínica y examen físico	( )		_____
	a. Infecciones a repetición			
	b. Citopenias	Sí	No	
	c. Enfermedad desmielinizante	Sí	No	
	d. Cáncer	Sí	No	
	e. Insuficiencia cardíaca congestiva	Sí	No	
	f. Sintomático respiratorio	Sí	No	
	g. Fecha de última menstruación	Sí	No	_____
2	Educación: enfermedad, riesgos, beneficios, responsabilidades	( )		_____
3	Mujeres en edad reproductiva, educación preconcepcional	( )		_____
4	Laboratorios:	( )		_____
	• Hemograma, VES, PCR, NU, creatinina, examen general de orina, transaminasas y fosfatasa alcalina, perfil lipídico, glicemia.			
	• β-hCG, en toda mujer en edad reproductiva	( )		_____
5	PPD: valor de lectura: _____			
	• Si ≥ 5 mm, Isoniacida 300 mg VO x día x 6 meses, fecha de inicio _____	( )		_____
	• Si ≥ 5 mm, Isoniacida + Rifampicina VO x día x 3 meses, fecha de inicio _____	( )		_____
6	Radiografía tórax: _____	( )		_____
7	Sintomático respiratorio	Sí	No	
	• Esputo x BAAR 1	( )		_____
	• Esputo x BAAR 2	( )		_____
	• Esputo x BAAR 3	( )		_____
8	• Serología VIH _____	( )		_____
	• AntiHBS _____	( )		_____
	• Antihepatitis C _____	( )		_____
	• Serología CMV IgG _____ IgM _____	( )		_____
	• Carga viral CMV _____	( )		_____
	• Serología EBV IgG _____ IgM _____	( )		_____
	• Serología parvovirus B19 _____	( )		_____
9	Vacunación:			
	• SRP			
	• Td	( )		_____
	• Tdap	( )		_____
	• PCV 13	( )		_____
	• PPSV 23	( )		_____
	• Influenza	( )		_____
	• Varicela	( )		_____
	• Hepatitis B	( )		_____
10	Antiparasitarios:	( )		_____

## Valoración previa a inmunosupresión farmacológica / Díaz-Coto et al

- Smolen JS, Beaulieu A., Rubbert-Roth A., Ramos-Remus C, *et al*. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
- Solomon DH. The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists. *JMCP* 2007; 13 (1 Suppl): S7-S18.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, *et al*. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-1104.
- Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, *et al*. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.
- Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA* 2006; 296: 2201-2202.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, *et al*. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.
- Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008; 156; 336-341.
- Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315 - 322
- Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving Adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34: 272-279
- Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, *et al*. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: The effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 937-941
- Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112-121.
- Roll P, Rubbert-Roth A, Tony HP. [Tocilizumab. What comes after TNF-blockers in clinical routine?] *Z Rheumatol* 2010; 69: 608-617.
- Keystone EC. Safety of biologic therapies-an update. *J Rheumatol* 2005; 74: 8-12.
- Gómez-Reino J, Lozab E, Andreuc JL, Balsa A. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2011; 7: 284 – 298.