



Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER

Carlos Rodríguez Lozano

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de octubre de 2010

Aceptado el 3 de noviembre de 2010

On-line el 3 de marzo de 2011

Palabras clave:

Terapia biológica

Seguridad

Registro

BIOBADASER

R E S U M E N

El estudio de la seguridad a largo plazo de las terapias biológicas ha sido posible gracias a la creación de distintos registros nacionales. Éstos han permitido resolver varias de las dudas iniciales sobre seguridad derivadas de ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis. El problema principal asociado al uso de las terapias biológicas es un aumento moderado en el riesgo de infecciones graves con respecto al observado con las terapias convencionales. Sin embargo, este riesgo puede reducirse con las medidas preventivas adecuadas. No parece existir un mayor riesgo de cáncer ni de mortalidad. Estos efectos adversos y otros menos frecuentes como la inducción paradójica de psoriasis, la enfermedad desmielinizante o las reacciones relacionadas con la administración, han sido ampliamente estudiados en el registro español BIOBADASER. En el presente artículo se repasa el estado actual de la seguridad de las terapias biológicas, con mención especial a las aportaciones de BIOBADASER sobre este tema.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Safety of biological therapies: new data from BIOBADASER

A B S T R A C T

The study of the long-term safety of biological therapies has been made possible because of the creation of several national registries. These have resolved some of the safety-derived doubts from the initial clinical trials, observational studies and meta-analyses. The main problem associated with biological therapy use is a moderate increase in the risk of serious infections when compared to conventional therapies. However, this risk can be reduced with adequate preventative measures. It seems that there is neither an increased risk of cancer nor elevated mortality with the use of biological drugs. These adverse events, along with others such as paradoxical induction of psoriasis, demyelinating diseases and administration-related reactions, have been studied in BIOBADASER, the Spanish Registry of Biological Therapies. This paper reviews the safety of biological agents with a special focus on BIOBADASER studies

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Key words:

Biological therapy

Safety

Registry

BIOBADASER

Introducción

El pronóstico de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica (APs) o la artritis idiopática juvenil (AIJ) ha mejorado considerablemente en la última década con el uso de las terapias biológicas. En la actualidad se dispone de 9 fármacos biológicos, con estructuras y mecanismos de acción diferentes (anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión) que han ampliado las posibilidades terapéuticas ante el fallo primario o secundario a cualquiera de los mismos. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada de forma homogénea en ensayos clínicos (EC) y estudios observacionales (EO).

El uso de las terapias biológicas genera inquietud debido al desconocimiento sobre los efectos a largo plazo del bloqueo o inhibición persistente de citocinas o sus receptores (TNF, IL-1, IL-6R) o de células (linfocitos B y C) que desempeñan un papel primordial en los mecanismos inmunitarios de defensa contra la infección o contra el cáncer. Existe una amplia literatura sobre seguridad que, a diferencia de la de eficacia, aporta datos en muchos casos heterogéneos cuando no contradictorios. Esto puede deberse a los numerosos factores de confusión existentes, no siempre fáciles de identificar y de realizar las correcciones oportunas. Un factor frecuente en EO es la confusión por indicación, que se genera cuando una indicación para tratar es en sí misma un factor de riesgo para el desenlace que se quiere investigar, por ejemplo, la severidad de la AR, o bien la confusión por contraindicación, que ocurre cuando una contraindicación para tratar con terapias biológicas, por ejemplo, una alta comorbilidad, también es un factor de riesgo que influye en la aparición de toxicidad. Otro factor que se debe tener en cuenta es

Correo electrónico: crodlz@gobiernodecanarias.org

el de las propias fuentes de datos. Los EC y estudios de extensión, EO y metaanálisis proporcionan una información relevante pero también tienen sus limitaciones: seguimiento corto y condiciones ideales no representativas de la práctica real en los EC, posible sesgo de indicación o canalización en EO o bien sesgo de publicación en los metaanálisis.

Con la finalidad de conocer la seguridad a largo plazo de las terapias biológicas han ido creándose registros, muchos de ellos auspiciados por las sociedades científicas de reumatología, que se basan en el seguimiento prospectivo de pacientes que reciben fármacos biológicos en práctica clínica habitual. En el año 2000, la Sociedad Española de Reumatología (SER) tuvo la iniciativa de crear BIOBADASER, el registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas¹ con el objetivo de detectar y cuantificar riesgos de efectos adversos relevantes o inesperados. Inicialmente, se recibía la información de 100 centros y a partir de 2006 se restringió a 14 centros (BIOBADASER 2) con la intención de mejorar la fiabilidad de los datos recogidos. En 2007 se creó BIOBADAMÉRICA, el Registro Panamericano y en 2008 BIOBADADERM, el Registro para Enfermedades Dermatológicas. La cohorte de AR de BIOBADASER se compara con la cohorte EMECAR, que consta de 789 pacientes diagnosticados de AR y seguidos desde 1999 hasta 2005. Recientemente, EULAR ha recomendado los puntos importantes a considerar para homogenizar la recogida, análisis y comunicación de los datos de seguridad entre todos los registros². El paso del tiempo nos ha dado una visión global del balance eficacia/toxicidad de los fármacos biológicos y ha permitido resolver varias de las dudas iniciales. El objetivo del presente artículo es repasar el estado actual de la seguridad de las terapias biológicas y, en concreto, las últimas aportaciones de BIOBADASER sobre este tema.

Seguridad de las terapias biológicas

Infección

El uso de fármacos biológicos conlleva un incremento en el riesgo de infecciones. La prevalencia de infecciones graves en EC

y EO se sitúa entre el 4 y el 13%, con una incidencia de alrededor de 5/100 pacientes y año (p-a). Las localizaciones más frecuentes son las vías aéreas, incluidos neumonía, piel y partes blandas y en tracto urinario. De los tres metaanálisis publicados basados en EC en AR, sólo uno encontró un aumento significativo del riesgo relativo de infección grave en pacientes expuestos frente a los no expuestos a anti-TNF α (tabla 1) pero este primer metaanálisis estaba basado en tratamientos con IFX y ADA solamente, y no ajustado a algunos factores de confusión. Hay coincidencia en que los pacientes con dosis más altas, en especial de IFX, tenían más riesgo y que éste disminuía con la duración del ECA. Un metaanálisis reciente basado en EO sobre AR mostró casi un 40% de aumento del riesgo en pacientes que reciben anti-TNF α . Por contra, un metaanálisis en pacientes con EA mostró un riesgo absoluto bajo para infección grave que no aumentaba con anti-TNF α . Los datos derivados de registros demuestran, en general, un incremento de entre el 20 y 40% del riesgo de infecciones graves en pacientes expuestos a anti-TNF α (tabla 1), especialmente en los primeros meses de tratamiento. En BIOBADASER, las tasas de infección son más altas en los pacientes que reciben anti-TNF α en conjunto y en especial con IFX, si bien sin diferencias significativas con la población no expuesta de EMECAR (RR ajustado 1,57; IC del 95%, 0,92-2,67). Los factores de riesgo asociados a infección grave son: edad superior a 65 años, diagnóstico de AR, comorbilidad (insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar intersticial), el uso de corticoides y el uso de IFX. También se encontró un mayor riesgo en los primeros meses de exposición.

En lo referente a infecciones víricas, se ha descrito tanto en el registro alemán RABBITT como en BIOBADASER, un incremento moderado del riesgo de infección por el virus de la varicela zóster, si bien la tasa de hospitalización por infecciones herpéticas es baja³. En relación con el virus de la hepatitis C parece existir un riesgo muy bajo de reactivación, aunque se recomienda monitorizar la carga viral y las transaminasas. Sin embargo, el riesgo de reactivación de la hepatitis B en pacientes estables tras el uso de anti-TNF α es más alto, en especial con IFX y en presencia de pacientes con HBsAg positivo, sin Ac o con ADN viral elevado no tanto en portadores crónicos asintomáticos. En pacientes con antecedentes

Tabla 1
Riesgo de infecciones graves con el uso de fármacos antagonistas del TNF

	Enfermedad	RR	IC del 95%		Referencias
Metaanálisis de ensayos clínicos (EC)					
Anti-TNF α (IFX, ADA) versus FAME	AR	2,0*	1,3	3,1	Bongartz et al. JAMA 2006
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME	AR	1,2	0,9	1,6	Leombruno et al. Ann Rheum Dis 2009
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME	AR	1,4	0,8	2,2	Alonso-Ruiz et al. BMC Musculoskeletal Dis 2008
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus AINE	EA	0,4	-0,8	1,6	Fouque-Aubert et al. Ann Rheum Dis 2010
Metaanálisis de estudios observacionales (EO)					
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME	AR	1,4*	1,2	1,6	Bernatsky et al. J Rheumatol 2010
Registros					
<i>RABBITT (Alemania)</i>					
IFX versus 2.º FAME	AR	2,1	0,8	5,5	Listing et al. Arth Rheum, 2005
ETN versus 2.º FAME		2,2	0,9	5,4	
<i>ARTIS (Suecia)</i>					
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME 1.º año	AR	1,4*	1,2	1,7	Asklung et al. Ann Rheum Dis 2007
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME 2.º año		1,1	0,9	1,5	
<i>CORRONA (USA)</i>					
Anti-TNF α versus MTX	AR	1,2*	1,05	1,32	Greenberg et al. Ann Rheum Dis 2009
Anti-TNF α versus otros FAME no MTX		1,5*	1,3	1,8	
<i>BRSBR (UK)</i>					
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME	AR	1,03	0,9	1,8	Dixon et al. Arth Rheum 2006
Infecciones cutáneas y en partes blandas		4,3*	1,06	17,2	
Primeros 90 días		4,6*	1,8	11,9	Dixon et al. Arth Rheum 2007
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME		1,2*	1,1	1,5	Galloway et al. Rheumatol 2010
<i>BIOBADASER (España)</i>					
Anti-TNF α (IFX, ADA, ETN) versus FAME	AR	1,57	0,9	2,7	Carmona et al. Informe BIOBADASER 2010
IFX versus FAME		2,1*	1,2	3,7	
ADA versus FAME		1,9	0,95	3,9	
ETN versus FAME		0,9	0,4	2,0	

de hepatitis B se recomienda el uso concomitante de antivirales, si bien hay que destacar un porcentaje creciente de resistencia a lamiduvina.

Se han comunicado numerosos casos de infecciones por gérmenes oportunistas, incluidos hongos e infecciones bacterianas no habituales. En BIOBADASER se ha encontrado un aumento del riesgo de listeriosis⁴, lo que obliga a extremar medidas preventivas en relación con el consumo de lácteos no pasteurizados y un aumento relativo en las bacteriemias por *Salmonella no typhi*, aunque no en la incidencia global de salmonelosis⁵. Pero, sin duda, la infección donde la aportación de BIOBADASER ha sido fundamental es la tuberculosis (TBC). En el año 2000 se detectó en los pacientes españoles tratados con anti-TNF α una alta incidencia de TBC en comparación con lo esperado en la población general (RR de entre 11 y 20 con respecto a las AR no expuestas)⁶, incluidas formas extrapulmonares y diseminadas en el 65% de los casos. La alerta generó que se dictaran en marzo de 2002 las recomendaciones oficiales sobre prevención de la TBC latente en pacientes que iniciaban anti-TNF α , con las que se consiguió una reducción del 80% de nuevos casos⁷. La validez de estas recomendaciones fue ratificada posteriormente al comprobar un riesgo 7 veces mayor de TBC si no se cumplían las mismas⁸. Estas y otras medidas preventivas útiles en pacientes que van a recibir terapias biológicas se muestran en la tabla 2.

En relación con el uso de terapias biológicas en indicaciones no aprobadas, una revisión reciente de los casos de BIOBADASER demuestra aumento del riesgo de infección en enfermedades de base inmunológica, con un perfil similar a la AR, y menor riesgo en otras artropatías crónicas, similar al encontrado en espondiloartropatías⁹.

No se dispone aún en BIOBADASER de estudios de seguridad sobre infecciones a largo plazo con fármacos biológicos no antagonistas del TNF.

Cáncer

Los metaanálisis publicados ofrecen resultados discordantes (tabla 3) probablemente debido a problemas metodológicos. Sin embargo, registros como el National Data Bank for Rheumatic Diseases, el registro sueco ARTIS o el registro francés RATIO, no han mostrado en general un aumento del riesgo de cáncer, incluido el linfoma, en pacientes expuestos a anti-TNF α en relación con ninguna de las poblaciones de comparación a lo largo de los años de tratamiento acumulado. En el registro RATIO se encontró un mayor riesgo relativo con los anticuerpos monoclonales que con la proteína de fusión (tabla 3). En BIOBADASER, un análisis del seguimiento de 4.694 pacientes (15.662 p-a) con una mediana de exposición de 3,1 años, mostró 81 nuevos cánceres, con una incidencia similar entre los tres fármacos (IR 5,8/1000 p-a, en AR) y tendencia a disminuir después de los 4 primeros meses. Se observó un RR ajustado de 0,48 (IC del 95%, 0,09-2,45) en pacientes expuestos a anti-TNF α frente a los no expuestos y una tasa de incidencia estandarizada con respecto a la población general de un 34% inferior a la esperada. Sin embargo, es preciso tener precaución en pacientes con factores de riesgo tales como historia previa de cáncer (IRR 26,4), personas mayores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en los tratados con glucocorticoides.

En niños, hay una evidencia insuficiente sobre el posible riesgo incrementado con respecto a la población general pediátrica, ya que no se conoce el riesgo basal de cáncer en pacientes con AIJ ni la influencia de los tratamientos como MTX o corticoides.

Mortalidad

Una correcta supresión de la actividad inflamatoria y por tanto, reducción de la severidad de la AR, podría incrementar la

supervivencia de los pacientes. De hecho, en el registro sueco se observó una reducción de mortalidad en pacientes tratados con anti-TNF α , en especial en mujeres (HR=0,52; IC del 95%, 0,33-0,82)¹⁰ y en el registro británico (BSRBR) el tratamiento con anti-TNF α no se asoció con aumento, aunque tampoco con disminución de la mortalidad (HR=0,86; IC del 95%, 0,64-1,16)¹¹. En BIOBADASER, la tasa de mortalidad en pacientes con AR tratados con anti-TNF α no es mayor que la esperada en la población general e incluso un 68% menor que la observada en pacientes con AR no tratados con anti-TNF α ¹². El seguimiento más reciente de BIOBADASER sigue mostrando los mismos resultados con una tasa de mortalidad relativa ajustada para edad, sexo y duración de la enfermedad de 0,35 (IC del 95%, 0,23-0,54) y una tasa de mortalidad estandarizada a la población general de 0,4 (IC del 95%, 0,3-0,5). Los efectos adversos mortales más frecuentes fueron las infecciones (34%), las enfermedades cardíacas (23%), las enfermedades respiratorias (12%) y las neoplasias (10%).

Manifestaciones relacionadas con la administración

En BIOBADASER, las reacciones relacionadas con la administración ocurrieron en el 6,3% de los pacientes con una incidencia de 18 casos/1.000 p-a (IC del 95%, 16-20), siendo la frecuencia mayor con IFX que con ETN y ADA, así como en la AR y en mujeres. Motivaron la suspensión del fármaco en el 64% de los casos. Es destacable el hecho de que en más del 20% de los casos estas reacciones ocurrieron al cabo de más de 15 meses del inicio del tratamiento¹³.

Inducción de autoinmunidad

La inducción de anticuerpos neutralizantes se ha observado fundamentalmente con los fármacos de origen quimérico IFX y RTX (HACA), en menor grado con los fármacos de origen humano como ADA, pero no con los receptores solubles. La presencia de dichos anticuerpos puede provocar un mayor número de reacciones a la infusión y podría influir en la pérdida o disminución de la eficacia y necesidad de aumentar la dosis. El uso concomitante de MTX parece reducir la frecuencia de los mismos. La inducción de autoanticuerpos es un efecto descrito con frecuencia variable (ANA: 8-62%; anti-ADN: 15%) según el fármaco o la enfermedad de base. Más raramente se han descrito enfermedades autoinmunitarias (síndromes lupus-like [0,2%], vasculitis, en especial leucocitoclásticas y uveítis autoinmunitarias) en relación temporal con la exposición al fármaco, que se resuelven por lo general al suspenderlo.

Toxicidad cutánea

Es relativamente frecuente la aparición de dermatitis eczematosa y erupciones liquenoides. En los últimos años se han descrito casos de inducción de novo o de exacerbación de una psoriasis ya existente como reacción paradójica de las terapias biológicas, aun sin una explicación clara, salvo el posible desequilibrio entre TNF α e interferón (IFN) alfa. La incidencia en AR varía entre 1,04 (IC del 95%, 0,67-1,54) en el registro BSRBR¹⁴ y 3,0 (IC del 95%, 1,4-6,4)/1.000 p-a en BIOBADASER, donde se ha descrito una IRR de pacientes expuestos a anti-TNF α frente a los no expuestos de 1,57 (IC del 95%, 0,38-6,58). Suelen predominar las formas de psoriasis pustuloso palmo-plantar (56%) y de psoriasis en placas. Se ha descrito con los tres fármacos anti-TNF α , si bien en el registro británico se ha encontrado un mayor riesgo con ADA¹⁴. No se conocen los factores predisponentes. Las lesiones pueden resolverse en más de la mitad de los casos sin suspender el fármaco, aunque si persisten o son extensas se aconseja la retirada del mismo y uso de tratamiento tópico, retinoides, metotrexato o ciclosporina según la gravedad de las lesiones¹⁵.

Tabla 2
Recomendaciones sobre seguridad en pacientes con terapias biológicas.

Recomendaciones	Resultado	Acción	Observaciones
<i>Previas a la administración de TB</i>			
Vigilar contraindicaciones	Infección activa, cáncer, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardiaca grave, citopenia grave, embarazo	No iniciar TB	Si prótesis articular infectada, cirugía de eliminación. Asegurar curación previa al inicio de TB
Análítica general, incluyendo lípidos Prevención de TBC latente	Si H ² de contacto de riesgo, Rx de tórax (+), Mantoux/Booster \geq 5 mm	Iniciar isoniacida 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), 9 meses. No iniciar TB hasta pasado 1 mes	Si alergia, rifampicina 10 mg/kg/día (máx. 600 mg) 4 meses
Serología VHB, VHC, VIH (si factores de riesgo)	VHB (+) si Ac (-) o aumento ADN viral VHC (+) VIH (+)	No iniciar. Si TB imprescindible, usar antivirales Monitorizar transaminasas y carga viral Individualizar según inmunosupresión/carga viral	Posibilidad de resistencia a lamiduvina
<i>Vacunas</i>			
Rutinarias	Repaso del calendario vacunal: tétanos, difteria, tos ferina, poliomielitis, triple vírica: sarampión, rubéola, parotiditis	Completar vacunaciones en niños si es posible antes del inicio de TB	Triple vírica: virus vivos
Específicas Otras	Obligatorias: Neumococo e Influenza Virus del papiloma humano, Varicela/zoster	Vacunar al menos 15 días antes del inicio de TB Vacunar según indicación aceptada Individualizar casos según riesgo/beneficio	Recomendable, Hepatitis B Varicela/zoster: virus vivos
<i>Durante el tratamiento con TB</i>			
Vigilancia clínica y analítica rutinaria	Detección de infección Detección de enfermedad desmielinizante, cáncer o agravamiento de insuficiencia cardiaca	Suspender temporalmente la TB y tratamiento adecuado de la infección. Identificar germen Suspender definitivamente la TB	Reanudar tras comprobar curación
Tratamientos concomitantes	Corticoides	No usar > 10 mg/día de prednisona o equivalentes	Evitar bolos intravenosos
Comorbilidad	Otros inmunosupresores Diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva, tabaquismo, alcoholismo, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia renal	No emplear o bien, dosis mínima eficaz Control estricto de comorbilidades	Vigilancia de úlceras o heridas cutáneas crónicas
Intervención quirúrgica	Cirugía menor	Evitar tabaco y alcohol Profilaxis antibiótica ante procedimientos invasivos: Amoxicilina 2 g 1 h antes Suspensión temporal, previa y hasta cierre de herida quirúrgica (10-14 días)	Si alergia, claritromicina 500 mg
Embarazo	Cirugía mayor	Valorar individualmente la suspensión de la TB	Según vidas medias No evidencia suficiente
Viajes	Si zonas de riesgo de infección	Medidas preventivas según endemismos locales	No vacunas con virus vivos
Prevención de infecciones oportunistas	<i>Listeria</i> <i>Pneumocistis jirovecii</i>	No ingerir leche o lácteos no pasteurizados Clotrimoxazol (800/160 mg) 3 veces por semana	Especialmente si prednisona > 20 mg/día o ciclofosfamida Profilaxis 2. ^a con fluconazol
Vacunas	Criptococo	Evitar contagio con excrementos de pájaros Gripe, anual. Neumococo, cada 5 años	Evitar vacunas con virus vivos

Tabla 3

Riesgo de cáncer con el uso de fármacos antagonistas del TNF en pacientes con AR

	Enfermedad	RR	IC del 95%		Referencias
Metaanálisis de ensayos clínicos (EC)					
<i>Anti-TNFα (IFX, ADA) versus FAME</i>	AR	3,3*	1,2	9,1	Bongartz et al. JAMA 2006
Si dosis altas		4,3*	1,6	11,8	
Si dosis bajas		1,4	0,3	5,7	
<i>Anti-TNFα (IFX, ADA, ETN) versus FAME</i>	AR				Leombruno et al. Ann Rheum Dis 2009
Linfoma		1,26	0,52	3,06	
Cáncer cutáneo no melanoma		1,27	0,67	2,42	
Cáncer no cutáneo y melanoma		1,31	0,69	2,48	
Registros					
<i>NDBA (USA)</i>	AR				Wolfe et al. Arthritis Rheum. 2007
Linfoma anti-TNF α versus FAME		1,0	0,6	1,8	
<i>ARTIS (Suecia)</i>	AR				Askling et al. Arthritis Rheum. 2009
Cáncer anti-TNF α versus FAME		1,0	0,86	1,15	
<i>RATIO (Francia)</i>	AR, EA, APs Crohn, Sjogren				Mariette X et al. Ann Rheum Dis. 2010
Linfoma IFX versus ETN		4,7*	1,3	17,7	
Linfoma ADA versus ETN		4,1*	1,4	12,5	
<i>BIOBADASER (España)</i>	AR				Carmona L et al. Semin Arthr Rheum 2010
Cáncer anti-TNF α versus FAME		0,48	0,09	2,45	

Enfermedades desmielinizantes

No se conoce con seguridad si existe una relación causa-efecto, pero el riesgo de aparición de enfermedades desmielinizantes con el uso de terapias biológicas se incrementa en un 30%¹⁶. La incidencia es baja, entre 0,3 y 0,6 por cada 1.000 p-a de exposición. En BIOBADASER, tras un seguimiento en 9.256 pacientes (21.425 p-a) se han comunicado 9 casos, por lo que la tasa de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con anti-TNF α no fue superior a la esperada en población general¹⁷. Las terapias biológicas están contraindicadas en pacientes con esclerosis múltiple y han de emplearse con precaución si existen antecedentes familiares.

Otros efectos adversos

Los anti-TNF α están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada pero se pueden emplear con precaución en grados más leves (clases I-II de la New York Heart Association). Sin embargo, tampoco está clara la relación causa-efecto en pacientes con enfermedades reumáticas. En el registro alemán RABBIT se observó un 40% de incremento en el riesgo de IC en los pacientes con AR y DAS 28 más alto, pero no hubo diferencias significativas en pacientes expuestos a anti-TNF α frente a los tratados con FAME (HR = 1,66; IC del 95%, 0,67-4,10)¹⁸. Algo parecido ocurre con el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). En el registro BSRBR, los pacientes que recibían anti-TNF α tuvieron un riesgo global de IAM similar al de los pacientes con FAME (IRR: 1,44; IC del 95%, 0,56-3,67), riesgo que se redujo considerablemente en los pacientes respondedores a anti-TNF α frente a los no respondedores (IRR: 0,36; IC del 95%, 0,19-0,69)¹⁹. Por tanto, es probable que la mejoría en la severidad de la enfermedad con anti-TNF α sea la causante de la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR. Se requieren más estudios para definir el efecto de los anti-TNF α en la enfermedad pulmonar. Se han descrito comunicaciones aisladas de beneficio en asma bronquial, enfermedad pulmonar intersticial o sarcoidosis y, por otra parte, el efecto paradójico de la aparición de sarcoidosis o fibrosis pulmonar como efecto secundario²⁰. Las alteraciones de las transaminasas hepáticas son relativamente infrecuentes con el uso de anti-TNF α y no conllevan riesgo de progresión a insuficiencia hepática. En algunos estudios se han descrito alteraciones en el perfil lipídico con el uso de los fármacos anti-TNF α y de TCZ. La tendencia observada es elevación leve de colesterol total, HDL y triglicéridos sin cambios en el cociente ApoB/ApoA1, en el índice aterogénico ni repercusión en la

frecuencia de eventos cardiovasculares²¹. Con el uso de TCZ se ha descrito además la aparición de neutropenia transitoria.

Riesgo en el embarazo

La evidencia es aún escasa, por lo que no hay efectos teratógenos claramente establecidos con ningún fármaco biológico²². Se han comunicado casos aislados de malformaciones pertenecientes al espectro del síndrome VATERL (anomalías vertebrales, atresia esofágica y anal, alteraciones renales y defectos preaxiales de miembros superiores como la polidactilia), en relación con el uso de anti-TNF α , si bien está por definir la magnitud del riesgo. En BIOBADASER, en 2006, no se comunicaron malformaciones en ninguno de los 7 embarazos a término registrados. Se recomienda suspender la TB durante el embarazo y en cualquier caso valorar casos individuales, evitando su utilización al menos durante el primer trimestre y lactancia.

Conclusiones

La preocupación principal derivada del uso de terapias biológicas es el aumento del riesgo de infecciones graves, que con respecto a terapias convencionales es moderado en magnitud relativa y pequeño en términos absolutos. El riesgo disminuye al extremar las medidas preventivas para la infección, especialmente las vacunaciones, la prevención de TBC y evitar los tratamientos concomitantes con glucocorticoides. No parece existir un mayor riesgo de cáncer ni de mortalidad e incluso algunos datos avalan una reducción de ésta, relacionada entre otras causas con el beneficio cardiovascular que conlleva el control adecuado de la inflamación crónica. La capacidad de inducción de autoanticuerpos no se traduce en general en riesgo de enfermedad autoinmunitaria clínicamente relevante. Es tranquilizador saber que no ha aparecido a lo largo del tiempo ningún nuevo efecto adverso que no hubiera sido ya detectado en los EC iniciales con anti-TNF α , por lo que se espera que ocurra lo mismo con los fármacos de introducción más reciente. Por último, es preciso ponderar la magnitud del riesgo de reacciones adversas menos graves, como la inducción de psoriasis paradójico, efectos adversos infrecuentes como la enfermedad desmielinizante, establecer el riesgo real en embarazos, el riesgo a largo plazo de los nuevos fármacos biológicos o el derivado de la exposición múltiple a los mismos. Para ello se requiere, si duda, la colaboración adecuada entre investigadores de los distintos registros nacionales entre los que BIOBADASER seguirá teniendo un papel muy relevante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Dra. Loreto Carmona, por la valiosa aportación de datos de BIOBADASER, y al Dr. Antonio Naranjo, por la ayuda en la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:292-99.
- Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1596-602.
- García-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, Roselló R, Hernández MV, Gómez-Reino JJ, et al., BIOBADASER 2.0 Study Group. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1751-5.
- Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernández-Llanio N, Giménez-Ubeda E, Muñoz-Fernández S, Ortiz A, et al., for the Biobadaser group. *Listeria monocytogenes* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:854-9.
- Peña-Sagredo JL, Fariñas MC, Perez-Zafrilla B, Cruz-Valenciano A, Crespo M, Joven-Ibañez B, et al., for the BIOBADASER and EMECAR Groups. Non-typhi *Salmonella* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:920-5.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, on behalf of the BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
- Gomez-Reino JJ, 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.
- Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ, on behalf of the BIOBADASER 2.0 Study Group. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:85-92.
- Jacobsson L, Turesson C, Nilsson JA, Petersson I, Lindqvist E, Saxne T, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:670-5.
- Lunt M, Watson KD, Dixon WG, The BSRBR Control Centre Consortium, Symmons D and Hyrich K on behalf of the BSR Biologics Register. No evidence of association between anti-TNF treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62:3145-53.
- Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al., BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:880-5.
- Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, Carmona L, Grupo de Estudio BIOBADASER. Reacciones adversas relacionadas con la administración de inhibidores del TNF. Análisis de un registro de terapias biológicas *Reumatol Clin*. 2008;4:90-5.
- Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; BSRBR. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor a therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register *Ann Rheum Dis*. 2009;68:209-15.
- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233-40.
- Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1691-3.
- Fernández-Espartero MC, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gómez-Reino JJ, et al., the BIOBADASER Study Group. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a Pharmacovigilance Database, and a Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:330-7.
- Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, Zink A. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58:667-77.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, et al., British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905-12.
- Khasnis AA, Calabrese LH. Tumor necrosis factor inhibitors and lung disease: a paradox of efficacy and risk. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:147-63.
- Pollono EN, López-Olivo MA, López JA, Suárez-Almanzor ME. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:947-55.
- Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2009;61:587-92.