

## CONSEJOS AL PACIENTE EN RELACIÓN CON LOS BIOLÓGICOS

### a) Fármacos biológicos e inmunosupresión

Los fármacos biológicos son sustancias activas que se han obtenido a partir de una fuente biológica, como cultivos celulares. Estos fármacos se caracterizan por tanto por su forma de obtención, siendo la biotecnología y la ingeniería genética la base y no la síntesis química. Eso quiere decir que un medicamento biológico se define como todo el proceso de elaboración y obtención y no solo a la sustancia en sí como en los convencionales. Se han convertido en una pieza indispensable en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que nos atañen.

Son, al fin y al cabo, sustancias que modifican la respuesta del sistema inmune, lo que quiere decir que los pacientes tratados con estos fármacos deben, de alguna manera, considerarse como pacientes inmunodeprimidos, que podrían presentar un riesgo superior a la media de sufrir infecciones. Esto tampoco es que sea exactamente así, ya que en la epidemia de Covid, por ejemplo, se puso de manifiesto que los pacientes tratados con este tipo de fármacos biológicos ni contrajeron con más frecuencia la enfermedad ni en caso de contraerla se trató de formas más graves.

En el registro español de reacciones adversas a las terapias biológicas (BIOBADASER) está registrada una mayor incidencia de infecciones, pero sobre todo combinados con dosis altas de corticoides, en el uso concomitante con inmunosupresores y en algunas patologías como la diabetes.

Es importante no asociar dos fármacos biológicos ya que se ve incrementado el riesgo de infecciones sin, generalmente, un aumento de eficacia. A su vez, es aconsejable no iniciar estas terapias en pacientes con infecciones activas, crónicas o localizadas hasta que éstas estén resueltas. Debido a ello se considera obligado excluir la existencia de TBC activa o latente en todo paciente que vaya a recibir tratamiento biológico, así como descartar la posibilidad de desarrollo de neumonitis u otras infecciones respiratorias. Se debe tener en cuenta pacientes provenientes de zonas endémicas por la posible activación de infecciones poco corrientes en nuestro medio como brucelosis, estrongiloidosis, ... Y también se debe realizar una serología del VHA, VHB, VHC, VIH y en ocasiones del virus de la varicela zóster (VVZ) y citomegalovirus (CMV), y descartar la presencia del VPH, sobre todo las cepas oncogénicas.

Antecedentes de infección de prótesis articular no retirada es una contraindicación para terapia biológica. Antes de iniciarla, se debe realizar cirugía con eliminación radical de la infección y, si está indicado, nuevo reemplazo protésico. Atención también a úlceras por presión con posibles infecciones subclínicas.

En nuestra consulta es fundamental, al menos, comprobar que tenga hecho un Mantoux y la serología del VHA y VHB.

#### b) ¿Qué hacer en caso de infección?

Distintas referencias destacan el inicio del tratamiento biológico como el periodo de mayor riesgo de infección. El incremento del riesgo de infecciones abarca todos los agentes causales; bacterias, virus, y hongos, centrándose habitualmente en los oportunistas y/o latentes que no han sido detectados en el cribado. En caso de producirse, el diagnóstico y tratamiento precoces son fundamentales. El biológico debe retirarse, pudiendo reiniciarse una vez tratada y resuelta la infección. Siempre nos estamos refiriendo a infecciones graves, no estamos hablando de resfriados ni otras infecciones leves

#### c) ¿Qué hacer en caso de cirugía?

El uso de fármacos biológicos se ha asociado de forma clásica a retraso en la cicatrización y a un incremento del riesgo de infecciones en el ámbito periperatorio. A pesar de esto no existe un consenso claro ya que en otros estudios no se observa. De todas maneras, y de forma general, se recomienda interrumpir la terapia biológica antes de una cirugía mayor programada. El tiempo de lavado previo dependerá de la vida media de cada fármaco

En todos los casos se debe reiniciar una vez que la cicatrización sea satisfactoria y no haya evidencia de infección.

Y siempre debe valorarse la posibilidad de un empeoramiento de la enfermedad durante el tiempo de discontinuación. Si eso ocurriera, habría que tratarlo como si fuese un brote, con corticoides generalmente.

### **Cirugía menor o superficial.**

Lo enfocamos en la consulta respecto al implante/extracción de piezas dentales por el elevado número de consultas que suelen generar. Es cierto que no hay un consenso al respecto, pero sí hay revisiones bibliográficas que ayudan al manejo.

No existe evidencia sobre la necesidad de profilaxis antibiótica por el hecho de estar en tratamiento con fármacos biológicos, pero tampoco está de más. En cuanto al antibiótico es suficiente con una dosis de 2g de amoxicilina una hora antes de la intervención o clindamicina 600 mg en alérgicos.

En caso de procesos de cirugía dental complicada como extracciones múltiples, cirugía periodontal, implantes, etcétera, se recomienda tratar el proceso como una cirugía no superficial y valorar discontinuar el fármaco biológico de acuerdo con lo anteriormente mencionado.

### d) Vacunas durante el tratamiento

De forma general, las medidas para la vacunación son las siguientes:

- Las vacunas recomendadas son las del calendario normal y, específicamente, las de la gripe y neumococo. También está indicada la vacunación frente al virus de la hepatitis B y la varicela. Según la enfermedad de base o comorbilidad, se debe valorar la administración de otras vacunas.
- Se recomienda revisar y completar si fuera necesario el calendario de vacunación antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.
- Como regla general, se aconseja evitar vacunas con gérmenes vivos **atenuados** mientras esté en tratamiento. La vacunación con estas vacunas debe completarse como mínimo 4 semanas antes del inicio. Una vez finalizado el tratamiento, la vacuna está contraindicada hasta que hayan transcurrido entre 3 y 6 meses.
- Las vacunas a partir de microorganismos muertos o **inactivadas** no están contraindicadas, pero es probable que no se desarrolle una respuesta inmune adecuada. Por ello, lo más conveniente es administrarlas al menos 2 semanas antes del inicio o a partir de 3 meses después de su finalización. En caso de tener que administrar una vacuna inactivada durante el tratamiento con estos fármacos se recomienda hacerlo en la mitad del ciclo (por ejemplo, si un fármaco se administra cada 14 días, vacunarse el día 7).

Vacunas víricas	Atenuadas	<b>Varicela</b> , fiebre amarilla, polio oral, sarampión, rubéola y parotiditis
	Inactivadas	<b>Gripe, hepatitis B</b> , hepatitis A, rabia, polio parenteral
Vacunas bacterianas	Atenuadas	BCG, tifoidea oral, cólera oral
	Inactivadas	Difteria, tétanos, tosferina, meningococo, <b>neumococo</b> , Haemophilus influenzae, tifoidea parenteral, cólera parenteral.

#### e) En cuanto a la administración subcutánea

La mayoría de los biológicos utilizados en el tratamiento de estas patologías siguen una vía de administración subcutánea. A raíz de esto, una de las preguntas más frecuentes que nos preguntan los pacientes es acerca de cómo llevar a cabo una correcta administración subcutánea. Para ello se aconseja seguir los siguientes pasos:

1. Preparar la medicación. Se aconseja disponer de un espacio limpio donde dejar la jeringa a temperatura ambiente 20-30 minutos para atemperar. Con esto se evitan molestias en el momento de la administración causadas por la inyección de un líquido frío. Hay que incidir que no se deben utilizar fuentes de calor para acelerar el proceso en ningún caso.
2. Elegir la zona de inyección. Las mejores zonas son aquellas en las que la piel es blanda y suave y se encuentran lejos de articulaciones, nervios o huesos. Por ejemplo, el abdomen (evitando el área de 5 cm que rodea el ombligo), brazo, muslo o nalgas. Se recomienda alternar el punto de inyección. En la **figura 1** se resumen las zonas recomendadas de inyección. No se aconseja utilizar en zonas infectadas, con hematomas, heridas, etc.
3. Desinfectar la zona donde vaya a inyectarse.
4. Momento de la inyección: Coger un pellizco para asegurar la administración que sea subcutánea y, en el caso de **jeringas**, introducir la aguja en su totalidad formando un ángulo de 45° e inyectar de forma lenta y constante **Figura 2**. En el caso de **plumas** presionar el sistema de pluma contra la zona de administración y pulsar el botón de

inyección. Es recomendable contar hasta 10 para asegurar que todo el volumen se ha inyectado y no retirar el sistema antes de que finalice la inyección. Todo esto es importante hacerlo con tranquilidad, sin prisas.

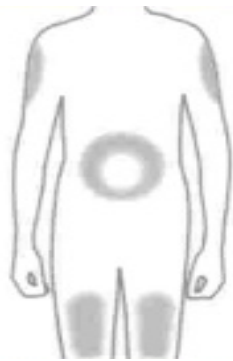


Figura 1: Zonas de administración subcutánea recomendadas.



Figura 2: Administración subcutánea con jeringa.

#### f) Embarazo y lactancia

Este tipo de enfermedades no obligan a evitar el embarazo. Dos tercios de las mujeres experimentan incluso durante el mismo una mejoría transitoria de la enfermedad. Pero sí es verdad que la crianza y el cuidado de un recién nacido exigen un esfuerzo físico considerable que puede aumentar las molestias de la paciente en los meses siguientes al parto (en algunos sitios recomiendan un intervalo de 4 años entre embarazos). Se puede usar cualquier método anticonceptivo consensuado con sus médicos.

Por lo general no son enfermedades hereditarias. Los familiares de primer grado tienen un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar la enfermedad, pero no lo suficientemente importante como para desaconsejar tener descendencia.

En cuanto a los tratamientos durante dicho período:

FAME: Contraindicados MTX, leflunomida y sulfasalazina. Se usarán analgésicos o antipalúdicos (cloroquina, hidroxiclороquina), y ciclosporina en AP.

En cuanto a los corticoides sistémicos se deben usar sólo en brotes, evitando dexametasona en el primer trimestre.

Los inhibidores del TNF podrían ser administrados a mujeres durante el embarazo ya que hay bastante experiencia, aunque el único que se puede usar libremente según ficha técnica es certolizumab pegol. El resto están contraindicados durante el embarazo y la lactancia: anakinra, rituximab, abatacept, anti IL-6, anti IL-12,23, anti IL-17 o los orales.

En cualquier caso, el hijo de una madre que hubiera recibido terapia biológica en el segundo y tercer trimestre de gestación se tratará como inmunodeprimido. En estos casos se recomienda no administrar la vacuna del rotavirus ni vacunas vivas atenuadas hasta que hayan transcurrido al menos 6 meses desde el parto y 12 meses desde la última dosis de fármaco administrada durante el embarazo.

## g) Coexistencia de otras patologías de nuestras consultas

### Hepatitis b

- Si serología negativa: valorar vacunación
- Si hepatitis pasada (AgHBs NEG; Ac Anti-HBs NEG; Ac Anti-HBc POS) se permite biológico monitorizando carga viral cada 6-12 meses
- Si Ag HBs positivo: consultar con hepatólogo para terapia antiviral 2-4 semanas antes y hasta 6 meses después del biológico.

Ningún problema en pacientes infectados de VHC.

### Tuberculosis

**TBC latente:** Tratamiento preventivo con isoniazida durante 9 meses.

**TBC activa:** Se aconseja diferir el tratamiento hasta concluir la fase aguda de tratamiento (2 meses).

### VIH

La terapia biológica se permite en pacientes con CD4 >200 mm<sup>3</sup>, aunque en casos que no lleguen a esa cifra hay que valorar el beneficio/riesgo.

### Enfermedades desmielinizantes

Aunque no sea una contraindicación absoluta, no se aconsejan los anti-TNF.