

Protocolos de tratamiento intravenoso en reumatología

S. Muñoz Gil, JM Senabre Gallego, J. Ivorra Cortés, J.A. Román Ivorra, J. J. Alegre Sancho, E. Beltrán Catalán, I. Chalmeta Verdejo, N. Fernández Llanio. Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Las características de los pacientes y las enfermedades reumatológicas hacen que a menudo sea necesario recurrir a la vía intravenosa, por utilizar fármacos más rápidos o eficaces, minimizar los riesgos gastrointestinales o aumentar el intervalo entre dosis. Evidentemente la vía parenteral implica algunos inconvenientes y es necesario disponer de instalaciones y personal adecuado para monitorizar y minimizar los potenciales efectos adversos. En algunos casos la duración de las infusiones permitirá administrarlas en hospital de día y en otros será necesaria hospitalización ordinaria.

En el siguiente capítulo queremos ofrecer la información necesaria para administrar estos tratamientos, aportando datos actualizados sobre las indicaciones, posología, normas de infusión y efectos adversos de las infusiones intravenosas de metilprednisolona, ciclofosfamida, infliximab, rituximab, abatacept, bifosfonatos (ibandronato, zoledronato, pamidronato), prostaglandinas (iloprost, alprostadil) e inmunoglobulinas.

BOLUS DE METILPREDNISOLONA ENDOVENOSA
(Solu Moderin® 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g; Urbason soluble® 8 mg, 20 mg, 40 mg, 250 mg)

Introducción

Los glucocorticoides siguen ocupando un lugar importante en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Suprimen la respuesta inflamatoria interfiriendo en la síntesis de prostaglandinas e inhiben más selectivamente la vía de la COX-2. Producen inmunosupresión a nivel celular más que humoral, con disminución de la acción de monocitos y macrófagos y de la producción de citoquinas (IL1, IL2, TNF α)⁽¹⁾.

Indicaciones

La administración del tratamiento glucocorticoide endovenoso se reserva para la enfermedad activa con compromiso vital, el fallo de otras terapéuticas y la reactivación de la enfermedad tratada con corticoides orales⁽²⁾.

La administración de corticoides en pulsos (> 250mg de prednisona o equivalente durante uno o varios días): en enfermedades reumáticas graves y/o que comprometan órganos vitales y la vida⁽³⁾.

Precauciones antes de la administración

Se deberá realizar una evaluación previa al tratamiento (tabla 1) y valorar la relación riesgo/beneficio para el paciente, evitando su utilización si la enfermedad puede ser controlada por otros fármacos de menor toxicidad⁽¹⁾.

Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se estimará su duración y dosis con vista a elegir el preparado más idóneo, evaluar dosis equivalentes y características farmacodinámicas.

Las contraindicaciones relativas para el tratamiento con glucocorticoides son la osteoporosis grave y complicada, la diabetes mal controlada, la psicosis grave, la infección activa y los pacientes con inmunodeficiencia⁽¹⁾. Se descartará la infección o contacto con tuberculosis, mediante la realización de una radiografía de tórax y el Mantoux con Booster. En caso de radiografía de tórax sin alteraciones pero con Mantoux o Booster positivo, se iniciará tratamiento profiláctico para tuberculosis con Isoniazida 300 mg oral asociado a piridoxina 10 mg/día durante 6 meses⁽⁴⁾.

La administración repetida durante el embarazo eleva el riesgo de una insuficiencia suprarrenal en niños recién nacidos.

El uso concomitante de corticosteroides y diuréticos no ahorradores de potasio, como las tiazidas o la furosemida, provoca una pérdida excesiva de potasio, así como con la anfotericina B o el tratamiento broncodilatador con xantinas o agonistas beta2. Los corticosteroides alteran la respuesta a los anticoagulantes y aumentan los requerimientos de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos⁽⁵⁾.

Por lo tanto, se aconseja descartar infección activa previo al inicio del tratamiento con pulsoterapia, así como la realización de electrocardiograma y un control analítico con hemograma, ionograma y glucemia previo a la administración de cada una de las dosis. Al tercer día, se puede valorar la no realización de analítica si en los 2 días previos el ionograma era normal (niveles séricos de potasio).

Tabla 1: **Evaluación previa antes del inicio del tratamiento con glucocorticoides**⁽¹⁾

- Diagnóstico de certeza de la enfermedad
- Cuantificación de la gravedad de la enfermedad
- Plantear la duración, dosis y tipo de glucocorticoide a utilizar
- Descartar una infección activa previa, en especial la tuberculosis (radiografía de tórax y Mantoux) e infecciones por gérmenes oportunistas en pacientes con tratamiento inmunosupresor concomitante
- Valorar si existe una intolerancia a la glucosa o antecedentes de diabetes mellitus gestacional.
- Intentar identificar signos de osteoporosis en pacientes de alto riesgo (radiografía de columna o densitometría ósea en posmenopáusicas, pacientes de edad avanzada y pacientes con actividad física muy limitada)
- Signos de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de alteraciones psicológicas graves

Forma de administración

La dosis dependerá de la afección para la cual estén indicados, de acuerdo a la gravedad, pronóstico y duración de la enfermedad, así como la respuesta o tolerancia del paciente⁽⁶⁾. Éstos se administran habitualmente por vía endovenosa en caso de administración de dosis masivas en forma de pulsoterapia con 6-metilprednisolona (prednisolona 5 mg equivale a metilprednisolona 4 mg).

Metilprednisolona

Es un corticoide de acción intermedia similar a la prednisolona, con menor efecto mineralcorticoide que ésta, no requiere metabolización hepática. Se administra en forma de succinato sódico de metilprednisolona en dosis de 250- 1000 mg cada 24 horas i.v. en 250 cc de suero salino 0.9% y/o glucosado 5% durante 3-5 días. Cuando la dosis es menor de 250 mg se administra al menos en 5 minutos, y cuando la dosis es mayor de 250 mg se administra en más de 30 minutos⁽⁶⁾. El efecto de la pulsoterapia es máximo y muy rápido pero de corta duración. Tiene la ventaja de no suprimir el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, por lo que se puede suspender bruscamente. Es preciso monitorizar la tensión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiograma y glucemia al inicio, a la hora y a las 2 horas de la administración de la pulsoterapia.

Tabla 2: **Efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides**⁽¹⁾

Oculares: catarata subcapsular posterior, glaucoma (aumento presión intraocular), desprendimiento de retina y exoftalmos

Cardiovasculares: dislipemia, arteriosclerosis precoz, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes predispuestos (retención hidrosalina) y alcalosis hipocalémica.

Gastrointestinales: dispepsia, esofagitis, úlcera péptica y hemorragia digestiva (con administración simultánea de AINEs), pancreatitis, perforación intestinal e hígado graso

Endocrino-metabólicos: síndrome de Cushing, supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, impotencia, trastornos menstruales, retraso del crecimiento, intolerancia a la glucosa, coma hiperosmolar, hiperlipemia, balance nitrogenado negativo, hipocaliemia, hipocalcemia, retención de sodio, alcalosis metabólica e insuficiencia suprarrenal secundaria

Musculoesqueléticos: miopatía, cierre de epífisis óseas en niños, osteoporosis (fracturas) y osteonecrosis aséptica

Neuropsiquiátricas: hipertensión endocraneal benigna (seudotumor cerebral), convulsiones, alteraciones del humor y de la personalidad (hipomanía, depresión), deterioro de la memoria (con el empleo pulsátil de metilprednisolona i.v.), acatisia, insomnio y psicosis

Dermatológicos: acné, hirsutismo, fragilidad capilar, adelgazamiento cutáneo, estrías violáceas atróficas, retraso de curación de las heridas y síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (inmediatamente después del inicio del tratamiento)

Alteraciones del sistema defensivo del huésped: retraso de la hipersensibilidad retardada y alteraciones de los mecanismos de defensa con susceptibilidad de desarrollar infecciones (reactivación de tuberculosis, infecciones oportunistas, Herpes-Zóster)

Precauciones tras la administración

Es conveniente realizar una analítica post-infusional con hemograma y bioquímica con iones.

En los pacientes tratados con dosis elevadas prolongadas y con pulsoterapia el efecto terapéutico es mayor, pero los efectos secundarios son más frecuentes y de mayor gravedad (tabla 2)⁽¹⁾.

En ocasiones se ha observado la presencia de arritmias cardíacas y/o colapso circulatorio en

caso de administración rápida. Con menor frecuencia se ha detectado bradicardia durante o después de la administración de la pulsoterapia sin relación con el tiempo de su administración. La metilprednisolona tiene una probabilidad ligeramente menor que la prednisolona de inducir retención de agua y sodio⁽²⁾.

Se debe controlar e intentar evitar los efectos adversos más frecuentes, siendo conveniente instaurar tratamiento específico para cada caso. Los efectos secundarios más importantes del tratamiento prolongado son la osteoporosis, la susceptibilidad a infecciones y los endocrino-metabólicos (tabla 2)⁽²⁾.

CICLOFOSFAMIDA IV

(Genoxal® 200mg, 1 g)

Introducción

La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Es el agente alquilante más utilizado en las enfermedades reumáticas. Es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticos para ser citotóxico. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo siendo citotóxico sobre las células en división, interfiriendo en la proliferación celular, y también en reposo, provocando la muerte de la célula⁽⁷⁾. Su acción terapéutica se ejerce a través de la citotoxicidad sobre elementos inmunes y por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, con variación según la dosis, ruta y momento de administración. Su excreción se lleva a cabo principalmente por vía renal.

Indicaciones

- La ciclofosfamida constituye la medicación más ampliamente usada en el tratamiento de la nefritis lúpica, junto con los corticosteroides⁽⁷⁾.
- Puede administrarse en la artritis reumatoide grave con complicaciones extraarticulares como neuropatías, úlceras cutáneas resistentes, enfermedad intersticial pulmonar o vasculitis necrotizante⁽⁸⁾.
- Otras indicaciones incluyen las vasculitis sistémicas primarias asociadas a ANCA⁽⁷⁾.

Precauciones antes de la administración

Antes de iniciar el tratamiento con ciclofosfamida, se debe descartar cualquier infección activa, así como contacto con enfermedad tuberculosa

(Mantoux con Booster). Los pacientes con historia de infecciones recientes por varicela zoster, herpes simple u otras infecciones víricas tienen un mayor riesgo de reactivación de las mismas al recibir el tratamiento⁷. Algunos autores recomiendan realizar profilaxis cuando los linfocitos CD4 se encuentran por debajo de 300/mm³⁽⁷⁾.

Está contraindicada en situaciones de hipersensibilidad a la misma. No se aconseja la administración de vacunas de virus vivos durante el tratamiento ni las dos semanas previas al inicio del mismo, así como tampoco el contacto con personas que hayan recibido recientemente la vacuna oral del poliovirus (transmisión aérea).

Debe descartarse el embarazo en el momento del inicio del tratamiento por ser un fármaco teratógeno, así como durante el mismo aconsejándose la utilización de contraceptivos. Se debe informar al paciente de la toxicidad gonadal cuando se utilizan dosis prolongadas. La ciclofosfamida se excreta en leche materna, por lo que está contraindicada en periodo de lactancia⁽⁸⁾.

El paciente deberá ingerir grandes cantidades de líquido al día (7-12 vasos/ 3 litros durante las siguientes 48 horas tras el tratamiento) durante la administración del tratamiento y tras éste, y vaciar frecuentemente la vejiga para evitar la toxicidad vesical del fármaco. Se aconseja la hidratación endovenosa previo a la administración de ciclofosfamida i.v.⁽⁸⁾.

Previamente a la administración de la ciclofosfamida se realizará un hemograma para descartar leucopenia-neutropenia y trombopenia, así como una bioquímica con función renal y hepática para descartar afectación renal y/o hepática que podrían contraindicar la administración de la misma o la modificación de la dosis.

Algunos de los fármacos que pueden causar interacciones con la ciclofosfamida endovenosa son los barbitúricos y la doxorrubicina. Los barbitúricos pueden aumentar la toxicidad de ciclofosfamida al estimular su metabolismo hepático. En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida. Además, se ha informado que la ciclofosfamida puede potenciar la cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina⁽⁹⁾.

Forma de administración

La utilización de pulsos de ciclofosfamida reduce la dosis acumulada de esta medicación y expone a los pacientes a una toxicidad potencial por períodos de tiempo más cortos que cuando se usa en su forma oral⁽⁸⁾.

Tabla 3: **Protocolo de administración de ciclofosfamida endovenosa (8-9 horas)**

- 1) Hidratación previo al tratamiento durante 4 horas: Suero glucosalino 500 cc/6horas durante las 3 primeras horas (3000 cc) y 1000 cc durante la última hora
- 2) Pauta antiemética de primera elección durante 15 minutos: Ondansetron 8 mg + Dexametasona 8 mg + Cloruro sodio 50 cc
- 3) Pauta antiemética alternativa durante 15 minutos: Granisetron 3 mg + Dexametason 8 mg + Cloruro sodio 50 cc
- 4) Antídoto durante 15 minutos: Mesna 100 mg/m² + Cloruro sodio 50 ml
- 5) Antineoplásico durante 30 minutos: Ciclofosfamida 1000 mg + Cloruro sodio 250 cc.
- 6) Antídoto durante 2 horas: Mesna 200 mg/m² + Cloruro sodio 100 cc
- 7) Pauta antiemética alternativa durante 15 minutos: Granisetron 3 mg + Cloruro sodio 50 cc
- 8) Hidratación tras tratamiento: Suero glucosalino 1000 cc en 1 hora

Aunque no existe una pauta establecida para el tratamiento con ciclofosfamida endovenosa en bolos, la dosis inicial oscila entre 500-750 mg/m² de superficie corporal, siendo la dosis total por bolo de 0.5 a 2.5 gramos y su administración en intervalos de una semana a un mes durante los 3-6 primeros meses, y posteriormente de cada 3 meses durante 1-2 años (dosis máximas 1.5 g/mes). El ajuste de dosis se hará en función de la actividad de la enfermedad y de la toxicidad hematológica. Se realizará un ajuste de la siguiente dosis de ciclofosfamida en función de los resultados obtenidos en el hemograma a los 15 días. Si los leucocitos se encuentran entre 3000-5000, en el siguiente pulso se administrará la misma dosis. Si los leucocitos son menos de 3000, se disminuye el pulso a 500 mg/m². Si los leucocitos se encuentran por encima de 5000, puede aumentarse la dosis a 1000 mg/m²(9). Es necesario también ajustar la dosis en relación con la función renal(7).

Junto con la administración de ciclofosfamida es necesario asegurar una adecuada hidratación para prevenir la cistitis hemorrágica y para diluir los metabolitos de ciclofosfamida y todos los desechos celulares producidos por los efectos citotóxicos del fármaco (tabla 3)(9).

Precauciones tras la administración

Es recomendable realizar a los 7-14 días del bolus un hemograma y un análisis de orina con examen microscópico(8).

Tabla 4: **Reacciones adversas tras la administración de ciclofosfamida**(1)

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Hematológicas: es la principal reacción adversa de la ciclofosfamida. Por su toxicidad medular se manifiesta como pancitopenia con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia. La leucopenia alcanza su máximo a los 7-10 días desde el tratamiento, recuperándose después entre 18-25 días
- Infecciones oportunistas: en ocasiones pueden ser graves
- Gastrointestinales: incluyen anorexia y náuseas o vómitos. La emesis es más probable después de dosis endovenosas elevadas y suele aparecer a las 8 horas de la administración, manteniéndose varios días después. Menos frecuentes son dolor abdominal, diarrea, ulceraciones de la mucosa oral o colitis hemorrágica
- Urinarias: cistitis hemorrágica. Puede producirse después de una única dosis elevada o como resultado de un tratamiento prolongado. La toxicidad de la ciclofosfamida sobre la vejiga se atribuye a los efectos irritantes de uno de los metabolitos, la acroleína, sobre la mucosa
- Trastornos gonadales: Puede ocasionar infertilidad. Las mujeres tratadas con ciclofosfamida pueden cesar de menstruar. Una vez suspendida la medicación, estas funciones se suelen recuperar
- Dermatológicas: la ciclofosfamida puede ocasionar alopecia reversible y fragilidad capilar
- Pulmonares: se han comunicado casos de neumonitis intersticial que pueden ser fatales
- Cardiotoxicidad: los principales efectos ocurrieron con dosis altas de ciclofosfamida y fueron miocarditis, necrosis miocárdica difusa y pericarditis.
- Neoplasias: en los 5 primeros años de tratamiento no se ha visto mayor incidencia de enfermedades malignas. Sin embargo, se objetiva un aumento de éstas en el período entre los 5-15 años desde el comienzo del tratamiento, afectando a tracto urinario, piel y médula ósea (aumento del riesgo de linfomas y leucemias). El riesgo de neoplasias parece ser proporcional a la dosis acumulada, aumentando considerablemente con dosis mayores de 30 gramos

La ciclofosfamida tiene un intervalo terapéutico muy bajo, por lo que es frecuente que la dosis terapéutica ocasione síntomas de toxicidad. Puede aparecer toxicidad aguda como náuseas y vómitos (4-12 horas de su administración), reten-

ción hídrica e hiponatremia⁽⁸⁾. Algunos de los efectos secundarios que pueden aparecer con la administración de ciclofosfamida se muestran en la tabla 4⁽⁷⁾.

INFLIXIMAB

(Remicade® 100mg)⁽¹⁰⁾

Introducción

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino⁽¹¹⁾. Administrado endovenoso tiene una distribución predominantemente dentro del compartimento vascular. Las vías de eliminación no se han caracterizado. No se observan diferencias relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución del fármaco.

Su mecanismo de acción consiste en la unión y neutralización del factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF α), tanto a la forma homotrimérica transmembrana como a la monomérica, logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediante la formación de complejos inmunes infliximab-TNF α que son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como la IL-6 y la proteína C reactiva.

Indicaciones

Artritis Reumatoide

En combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- Pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAMES.

Espondilitis anquilosante

Indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en pacientes que presentan síntomas axiales graves, incremento en los marcadores serológicos de la actividad inflamatoria y que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional (FAMES).

Artritis psoriásica

Indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos

modificadores de la enfermedad no ha sido adecuada. Deberá administrarse en combinación con metotrexato o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado el éste.

Precauciones antes de la administración

La administración de infliximab se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Las perfusiones deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes se les debe entregar una hoja informativa de posibles efectos adversos y la tarjeta de alerta especial, así como una hoja informativa para el médico de atención primaria y otras especialidades (urgencias). El paciente debe firmar el consentimiento informado previo a la administración del fármaco.

Las contraindicaciones absolutas para su administración son la hipersensibilidad al fármaco o proteínas murinas, el embarazo y la lactancia, la sepsis o infección activa crónica o localizada (sepsis, abscesos e infecciones oportunistas), con especial atención a la posible infección o contacto con tuberculosis, y los antecedentes personales de insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA).

Se tendrá precaución en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, recomendando que se evite la exposición a factores de riesgo potenciales para las mismas. Se han observado infecciones por tuberculosis, bacterianas, fúngicas invasivas y otras oportunistas, en algunos casos con desenlace fatal. No se recomienda la combinación con anakinra ni con otros fármacos biológicos por el aumento en el número de infecciones graves.

En pacientes portadores crónicos de la hepatitis B, se deberá evaluar y controlar adecuadamente antes del inicio y durante el tratamiento con infliximab por una posible reactivación del virus.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab se debe evaluar la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva (latente) con una detallada historia clínica con antecedentes personales de TBC o posible contacto, y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se realizará la prueba cutánea de la tuberculina (Mantoux con Booster) y radiografía de tórax, anotándolo en la tarjeta de alerta para el paciente. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con infliximab. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva se debe iniciar un

Tabla 5: **Prueba de la tuberculina**⁽³⁾

- 1) Antes de iniciar el tratamiento con un tratamiento biológico o inmunosupresor, es necesario realizar todas las pruebas y exámenes necesarios para diagnosticar una tuberculosis latente. Se considerará que la prueba cutánea de tuberculina ha dado un resultado positivo a partir de una induración mayor o igual a 5 mm
- 2) En caso de obtenerse un resultado negativo en la prueba cutánea de tuberculina, ésta se repetirá transcurrida una semana ("booster"). La lectura de esta segunda prueba se considerará resultado válido
- 3) Se administrará quimioprofilaxis en cualquiera de las situaciones siguientes:
 - Mantoux positivo (>5mm) en la primera o segunda prueba
 - Mantoux negativo (<5mm) en ambas pruebas y placa de tórax con lesiones sugestivas de infección tuberculosa
 - Mantoux negativo (<5mm) en ambas pruebas, placa de tórax normal, pero el paciente refiere contacto estrecho con un paciente diagnóstico de tuberculosis activa
- 4) La profilaxis con isoniazida se administrará durante 9 meses y no se realizará tratamiento con el fármaco inmunosupresor o biológico hasta que el paciente haya recibido un mes de quimioprofilaxis

tratamiento profiláctico para la misma con Isoniazida 300 mg/día (asociado a vitamina B6) durante 9 meses y al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento con infliximab, considerándose cuidadosamente el beneficio/riesgo de la terapia con infliximab (tabla 5)⁽¹²⁾.

Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasias, así como en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Se revisará el riesgo y los beneficios para los pacientes con displasia de nuevo diagnóstico y se considerará de forma individualizada la interrupción de la terapia.

En pacientes con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición, se considerará cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con infliximab antes del inicio de la terapia.

Tabla 6: **Protocolo de administración de infliximab en infusión corta**⁽⁴⁾

- 1) Exclusión de pacientes con antecedentes de alergias o reacciones infusionales. Obtener vía venosa
- 2) Monitorización de constantes vitales
- 3) Cálculo de la dosis de infliximab según el peso del paciente. Preparación de la infusión
- 4) Monitorización de constantes vitales cada 30 minutos durante la infusión:
 - Primera hora infusión: infusión de 10 ml en 15 minutos. Aumentar la infusión 125-300 ml/h hasta completar la primera hora
 - Alternativa: 100 ml/h en 15 minutos, 300 ml/h en 45 minutos

No se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo ni durante la lactancia (no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con infliximab). Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab.

Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes con antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

No hay datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismo vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, por lo que no se recomienda la administración concomitante de éstas. Se recomienda la vacunación para la gripe y neumococo previo a la administración del tratamiento.

Por lo tanto, se aconseja la realización de una radiografía de tórax, un Mantoux con Booster, un electrocardiograma y unas serologías víricas (VHB, VHC, VIH) a todo que vaya a iniciar el tratamiento con infliximab, así como un test de embarazo a las pacientes en edad fértil.

Forma de administración

La ampolla de 100 mg de infliximab se administra diluida en 250 cc de solución para perfusión 0.9% de cloruro sódico por vía intravenosa en adultos > 18 años en todas las indicaciones aprobadas.

Tabla 7: **Manejo de reacciones infusionales durante el tratamiento con infliximab**⁽⁴⁾

Definición

- Reacciones infusionales no leves: caída de la presión arterial diastólica < 20 mmHg con /sin náuseas y con/sin otros síntomas como cefalea.
- Reacciones infusionales severas: caída de la presión arterial diastólica > 20 mmHg, con/sin broncoespasmo y con/sin rash.
- Reacción anafiláctica: prurito, urticaria, angioedema, distrés respiratoria, hipotensión y/o dolor abdominal inmediatamente o en las primeras 24 horas tras la infusión.

Manejo

- Sin reacciones infusionales: observación durante 1 hora tras la finalización de la administración.
- Reacciones infusionales leves: disminuir o interrumpir la infusión al menos 30 minutos, manteniendo la vía venosa y la hidratación del paciente, y valorar la necesidad de administrar hidrocortisona 100 mg intravenosa, antihistamínicos y/o paracetamol. Una vez resuelta la reacción, reanudar la infusión a menor velocidad. Para las siguientes infusiones, considerar la velocidad de la infusión y el pre-tratamiento con hidrocortisona 100 mg intravenosos y/o antihistamínicos.
- Reacciones infusionales severas, reacción anafiláctica y en reacciones infusionales leves que no se resuelven con las medidas anteriores o empeoran: interrumpir la infusión y mantener la vía venosa y la hidratación del paciente. Administrar hidrocortisona 100 mg intravenoso, antihistamínicos y, si es necesario, broncodilatadores, adrenalina y/o oxígeno. Si empeoramiento, interrupción del tratamiento con infliximab. Para las siguientes infusiones, considerar la velocidad de la infusión y el pre-tratamiento con hidrocortisona 100 mg intravenosos y/o antihistamínicos.

Previo a la administración de cada una de las dosis valoraremos clínicamente al paciente para descartar síntomas y/o signos de infección, así como un recuento articular (articulaciones dolorosas y tumefactas), escala visual analógica del dolor, evaluación global del paciente y del médico. Además realizaremos un control analítico con hemograma, bioquímica con función hepática y renal, sedimento de orina y aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), Factor reumatoide, ANAs y anti-DNAs.

Tabla 8: **Reacciones adversas de infliximab en notificaciones de post-comercialización**⁽¹⁾

(Frecuentes: >1/100,<1/10; poco frecuente: >1/1000,<1/100; raras: >1/10000; muy raras: <1/10000, incluidos casos aislados)

Infecciones e infestaciones

- Raros: infecciones oportunistas (tuberculosis, micobacteriosis atípicas, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis)
- Muy raros: Salmonelosis, reactivación de la hepatitis B

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

- Raros: linfoma de células T hepatoesplénico (pacientes adolescentes y adultos jóvenes con E. Crohn), linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin y E. Hodgkin)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Raros: Pancitopenia
- Muy raros: Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmunológico

- Poco frecuentes: reacciones anafilácticas
- Raros: shock anafiláctico, enfermedad del suero, vasculitis

Trastornos del sistema nervioso

- Raros: Enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple y neuritis óptica); sdr. Guillain-Barré, neuropatías, insensibilidad, hormigueo, crisis convulsivas
- Muy raros: mielitis transversa

Trastornos cardíacos

- Raros: empeoramiento de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca de nueva aparición
- Muy raros: derrame pericárdico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Raros: neumonitis intersticial/fibrosis

Trastornos gastrointestinales

- Raros: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

- Raros: hepatitis
- Muy raros: daño hepatocelular, ictericia, fallo hepático, hepatitis autoinmune

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Raros: vasculitis (principalmente cutánea).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión

Artritis Reumatoide

Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Pacientes no tratados previamente con infliximab: 3 mg/Kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/Kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

En pacientes con artritis reumatoide seleccionados cuidadosamente que han tolerado 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab y que están en tratamiento concomitante con metotrexato, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora (tabla 6)⁽¹³⁾. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta parcial se puede aumentar la dosis del FAME asociado y/o adelantar la dosis a 6 semanas. Si la respuesta es inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1.5mg/kg, hasta una dosis máxima de 7.5mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. Tras la retirada del tratamiento, si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. Reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de toma del fármaco menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de fármaco de más de 16 semanas.

Espondilitis anquilosante

Se administra a dosis de 5mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. No se

ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Artritis psoriásica

La dosis utilizada es de 5mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. La seguridad y eficacia de la readministración que no sea cada 8 semanas no se ha establecido.

Si se producen reacciones agudas durante la perfusión, ésta se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia (adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial). Los anticuerpos frente a infliximab que se pueden desarrollar se han asociado a un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión y a una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de infliximab.

Precauciones tras la administración

A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la misma. El manejo de las mismas se muestra en la tabla 7⁽¹³⁾.

En los estudios clínicos realizados, se observan reacciones adversas en el 57 % de los pacientes con infliximab respecto al 36 % en placebo. Aproximadamente un 3% tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos adversos (principalmente disnea, urticaria, cefaleas).

1) Reacciones más frecuentes (1-10%). Cefalea, vértigo, mareo, hipertensión, enrojecimiento facial, fatiga, dolor torácico, infecciones del tracto respiratorio y tracto urinario, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, rash, prurito, urticaria, aumento de sudoración, sequedad cutánea, reacciones relacionadas con la infusión.

2) Reacciones relacionadas con la infusión de infliximab en 19 %, respecto 8 % en el grupo placebo.

3) Infecciones: 26 % infliximab, 16 % placebo. Infecciones graves alrededor del 4 % tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo.

4) Anticuerpos humanos antiquméricos (HACA). Los pacientes que presentan estos anticuerpos son más susceptibles de experimentar reacciones infusionales, aunque esto disminuye cuando se administra conjuntamente con metrotexate.

5) Anticuerpos antinucleares (ANA). Los pacientes con ANA positivos aumentaron de 43 % a 57%. Aproximadamente un 17 % de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-dsDNA. En 2 pacientes se objetivó un síndrome lupus-like y 6 pacientes desarrollaron neoplasia, pero no se ha determinado que exista una asociación con el tratamiento.

6) Hipersensibilidad retardada: Se observó en un estudio de 40 pacientes, de los cuales un 25% de pacientes que habían tomado infliximab por enfermedad de Chron presentó reacciones de hipersensibilidad retardada cuando nuevamente fueron tratados con infliximab después de 2 o 4 años. No se ha observado cuando el intervalo entre suspensión y readministración es menor de 14 semanas, por ello infliximab se puede readministrar en las 14 semanas después de la última perfusión, después de este tiempo se desconoce el riesgo de hipersensibilidad tardía.

7) Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En estudios clínicos se detectaron 5 linfomas y 24 neoplasias que no fueron linfomas en 5706 pacientes tratados con infliximab. En el seguimiento de seguridad a 5 años se notificaron 5 casos de linfoma y 38 de neoplasias en 6234 pacientes. Desde 1998 hasta agosto del 2005 se han notificado 1909 casos de neoplasias, entre los que había 347 casos de linfomas, con una exposición estimada de 1909041 pacientes año desde la primera exposición.

8) Insuficiencia cardíaca: Se observó una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10mg/kg. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida, alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

9) Acontecimientos hepatobiliares: En ensayos clínicos se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST (ALT más frecuente que AST) en pacientes que recibían infliximab, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes inmunosupresores, la mayoría de ellas transitorias y sin progresión a daño hepático severo (elevaciones ALT > 5 veces el límite superior de la normalidad en el 1%).

Los acontecimientos adversos notificados tras la comercialización del infliximab se muestran en la tabla 8⁽¹⁰⁾.

RITUXIMAB

(Mabthera® 500 mg)⁽¹⁴⁾

Introducción

Rituximab, también conocido como anti-CD20 o IDEC.C2B, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética. El anticuerpo es una inmunoglobulina IgG1 kappa que contiene secuencias variables de cadenas ligera y pesadas murínicas y secuencias de regiones constantes humanas. Se dirige selectivamente a un subgrupo de linfocitos B que expresan CD20, por lo que no afecta a las células pluriptenciales, pro-B y plasmáticas. Produce una depleción de los linfocitos B periféricos de la circulación por tres mecanismos diferentes: lisis del linfocito B mediada por el complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y mediante la inducción de apoptosis o muerte celular programada in vivo.

Indicaciones

Rituximab, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide grave que han obtenido una respuesta insuficiente o no han tolerado otros FARME, incluido uno o más tratamientos con inhibidores TNF.

Precauciones antes de la administración

Se administrará bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia y en un entorno donde se disponga de inmediato de medios de reanimación. Deben estar disponibles fármacos y medidas de tratamiento de soporte (noradrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides, líquidos i.v., vasopresores, oxígeno, broncodilatadores, paracetamol y otros) que se administrarán según esté indicado médicamente en caso de una reacción durante la infusión.

Las contraindicaciones absolutas son:

1) Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del preparado o a las proteínas murinas.

2) Infecciones activas, graves y/o inmunodeficiencia grave.

3) Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) o cardiopatía no controlada grave.

Tabla 9: **Protocolo infusión del Rituximab**⁽³⁾

Primera Infusión (tiempo mínimo 4 h y 15 min):		Segunda Infusión (tiempo mínimo 3 h y 30 min):	
Tiempo (minutos)	Velocidad de infusión (ml/h)	Tiempo (minutos)	Velocidad de infusión (ml/h)
0-30	12	0-30	24
31-60	24	31-60	50
61-90	38	61-90	75
91-120	50	91-120	88
121-150	62	121-150	100
151-180	75	151-180	100
181-210	88	181-95	100
211-240	100		
241-255	100		

Se valorará cuidadosamente la administración de rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves. Se debe descartar la infección tuberculosa activa o el contacto con tuberculosis, adoptando las medidas terapéuticas o profilácticas en cada caso si fuera necesario de forma similar a otros tratamientos biológicos (tabla 5)⁽¹²⁾.

En pacientes con antecedentes conocidos de episodios cardíacos, antes del tratamiento con rituximab debe considerarse el riesgo de una complicación cardiovascular como consecuencia de una reacción a la infusión. Es preciso monitorizar cuidadosamente a los pacientes con cardiopatías o neumopatías preexistentes o antecedentes de acontecimientos adversos cardiopulmonares clínicamente significativos.

No debe administrarse en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes ancianos > 65 años.

Treinta minutos antes de cada infusión es preciso administrar premedicación intravenosa (metilprednisolona 100 mg + paracetamol 1 g + dexclorfeniramina 5 mg + cloruro sódico 50 cc), para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión. Dado que durante la infusión puede darse hipotensión, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento antihipertensivo durante 12 horas antes del tratamiento.

Durante el tratamiento con Rituximab se puede continuar con el tratamiento base de glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. No está recomendado el uso concomitante con otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide.

Los pacientes que estén siendo considerados para el tratamiento con Rituximab deberán cumplir la vacunación de los adultos contra las enfermedades infecciosas según las directrices locales/nacionales. Éstas deberán finalizar por lo menos cuatro semanas antes de la primera administración de Rituximab. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a pacientes con depleción de linfocitos B.

Rituximab no debería administrarse en una mujer embarazada, ya que la IgG atraviesa la barrera placentaria pudiendo provocar en el feto depleción de células B, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento, las mujeres en edad fértil deberían utilizar métodos contraceptivos eficaces. Tampoco las mujeres tratadas con Rituximab deberían amamantar a sus hijos durante el tratamiento ni durante los 12 meses siguientes, ya que la IgG materna se elimina en la leche aunque se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna.

Por lo tanto, previo a la administración del tratamiento se realizará una radiografía de tórax, Mantoux con Booster, electrocardiograma, prueba de embarazo en mujeres en edad fértil, hemograma, bioquímica con función hepática y renal, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina y de forma opcional las inmunoglobulinas y las poblaciones linfocitarias CD19.

Forma de administración

En Artritis reumatoide, el Rituximab se administra en ciclos de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento consta de dos infusiones i.v. de 1000mg, diluidas en cloruro sódico 0.9% ó dextrosa al 5% en agua (concentración calculada de rituximab 1-4 mg/ml), separadas por dos semanas (tabla 9)⁽¹⁵⁾.

Primera infusión de cada ciclo

El ritmo inicial recomendado es de 50mg/hora. Después de los 30 primeros minutos, puede aumentarse en incrementos de 50mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.

Segunda infusión de cada ciclo

Si el paciente tolera bien la primera infusión, las dosis ulteriores de Rituximab pueden infundirse a un ritmo inicial de 100mg/h y aumentarse en incrementos de 100mg/h a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.

Se debe realizar una monitorización de constantes durante la infusión de Rituximab (tensión arterial, temperatura axilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) cada 15 minutos durante la primera hora y posteriormente cada hora.

En pacientes que desarrollan reacciones a la infusión (sobre todo disnea grave, broncoespasmo o hipoxia) se interrumpirá de inmediato la infusión y no se reiniciará hasta la resolución completa de todos los síntomas. Acto seguido puede reanudarse, inicialmente a una tasa no mayor del 50% del ritmo previo. Si reaparecen las mismas reacciones adversas graves, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse caso por caso. Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión suelen responder a una disminución del ritmo. Éste puede aumentarse cuando se resuelvan los síntomas.

Precauciones tras la administración

Se ha demostrado que los ciclos ulteriores son eficaces, siendo preciso basar la necesidad de éstos en la actividad de la enfermedad. Todavía está en investigación el intervalo óptimo entre ciclos, probablemente situado entre 24-48 semanas.

Se monitorizarán los pacientes clínica y analíticamente mediante hemograma, bioquímica con función renal y hepática, aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), y de forma opcional las inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias CD19.

Los datos obtenidos a partir de 1039 pacientes con Artritis reumatoide expuestos a Rituximab indican que en general es bien tolerado. La mayor parte de efectos adversos son de intensidad leve o moderada.

La incidencia de reacciones a la infusión, que se relacionan con la liberación de citoquinas y/o mediadores químicos, disminuye con las infusiones posteriores, siendo la mayoría de ellas de intensidad leve o moderada. La premedicación con glucocorticoides i.v. reduce tanto la incidencia como la gravedad de las reacciones a la infusión.

Tabla 10: **Reacciones adversas graves del Rituximab en notificaciones post-comercialización**

(No frecuentes >1/1000, <1/100; Escasas > 1/10000, <1/1000; Muy escasas <1/10000)

Trastornos hematológicos y linfáticos

- Escasas: neutropenia tardía
- Muy escasas: pancitopenia, anemia aplásica, aumento transitorio de los niveles de IgM

Sistema cardiovascular

- Escasas: reacciones cardíacas graves
- Muy escasas: fallo cardíaco, infarto de miocardio

Trastornos del oído y del laberinto

- Muy escasas: pérdida auditiva

Trastornos oculares

- Muy escasas: pérdida de visión grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Muy escasas: fallo multiorgánico

Trastornos del sistema inmune

- Nada frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión
- Escasas: anafilaxis
- Muy escasas: síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero, reactivación de hepatitis B

Trastornos del sistema nervioso

- Muy escasas: neuropatía craneal, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, pérdida de otros sentidos

Trastornos renales y urinarios

- Muy escasas: fallo renal

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Escasas: broncoespasmo
- Muy escasas: fallo respiratorio, infiltrados pulmonares, neumonitis intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Muy escasas: reacciones cutáneas bullosas graves, necrosis epidérmica tóxica

Trastornos vasculares

- Muy escasas: vasculitis (principalmente cutánea), vasculitis leucocitoclástica

En los ensayos clínicos, la incidencia observada de infecciones y procesos malignos después de la exposición a Rituximab se encontró en los límites predecibles para una población con un perfil similar de edad y sexo. La tasa de infecciones graves no parece aumentar con los ciclos ulteriores. No se han descrito casos de tuberculosis o enfermedades linfoproliferativas. No obstante, los fármacos

inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas y debido a la experiencia limitada con ciclos repetidos de tratamiento, están en curso evaluaciones de la tolerancia a largo plazo. Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento.

A partir de los datos preliminares, la tasa de infecciones graves observada en pacientes tratados con inhibidores TNF después de Rituximab parece coincidir con la incidencia descrita para el uso de novo de estos fármacos en pacientes con Artritis reumatoide. No hay datos suficientes en los estudios clínicos para valorar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF) tras la terapia con Rituximab.

La concentración de inmunoglobulinas (principalmente IgM) tiene tendencia a disminuir después del tratamiento con Rituximab, aunque en general permanece en los límites normales durante las 24 semanas. Puede observarse una variación individual pero no se ha detectado una relación entre unas concentraciones séricas bajas y un mayor riesgo de infección. La inmunidad adquirida queda conservada.

Algunos pacientes después del primer ciclo de tratamiento han desarrollado anticuerpos antiquirómicos humanos (HACA), que puede asociarse con un empeoramiento en la perfusión o con reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes.

Las reacciones adversas graves observadas durante los programas post-comercialización se muestran en la tabla 10.

ABATACEPT

(Orencia® 250mg)⁽¹⁶⁾

Introducción

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante.

Abatacept modula selectivamente la señal coestimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28, mediante su unión específica a CD80 y CD86.

Indicaciones

Abatacept, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reuma-

Tabla 11: **Dosis de abatacept según peso del paciente**

Peso del paciente	Dosis	Número viales
< 60 kg	500mg	2
> 60 kg hasta < 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

toide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejora de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Precauciones antes de la administración

Las contraindicaciones absolutas para la administración de abatacept son la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes y las infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas. No se observó aumento de tuberculosis en los ensayos controlados, sin embargo los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento para iniciar la quimioprofilaxis con isoniazida, similar a las recomendaciones para otro tratamiento biológicos (tabla 5)⁽¹²⁾. Puede, además, existir una reactivación de hepatitis B durante el mismo.

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con el tratamiento con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción.

En pacientes ancianos (mayores de 65 años) no se requiere ajuste de dosis, sin embargo, debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en este grupo de población en general, se debe tener precaución durante el tratamiento.

No existe experiencia en niños ni adolescentes, así como en pacientes embarazadas y durante la lactancia. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento, así como evitar la lactancia durante ese periodo de tiempo. No existen estudios sobre el posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana.

No se recomienda su uso en combinación con agentes bloqueantes del TNF debido al aumento de infecciones en general y de infecciones graves en

comparación con los pacientes tratados con bloqueantes del TNF y placebo. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia del abatacept en asociación con anakinra o rituximab.

Se tendrá precaución en la administración del tratamiento en pacientes con procesos autoinmunes, como enfermedades desmielinizantes, por el riesgo teórico de empeoramiento de los mismos.

Se llevará precaución con los pacientes que requieren una ingesta controlada de sodio, debido a que el preparado de abatacept contiene 1.5 mmol (34.5 mg) de sodio por dosis máxima de 4 viales (0.375 mmol ó 8.625 mg de sodio por vial).

Por lo tanto, se aconseja la realización de un control analítico con hemograma, función renal, ionograma, función hepática, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina, un test de embarazo a las pacientes en edad fértil así como una radiografía de tórax, un Mantoux con Booster y serología viral (VHB, VHC, VIH) a todo paciente que vaya a iniciar el tratamiento con abatacept.

Forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Cada vial de 250 mg de abatacept se reconstituye con 10 cc de agua para preparaciones inyectables, y seguidamente se diluye hasta 100 ml con cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%).

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMES, corticosteroides, salicatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos.

En adultos se administra como perfusión intravenosa de 30 minutos a la dosis que se especifica en la tabla 11. No se necesita ajuste de dosis en pacientes ancianos. Tras la administración inicial, se administrará 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas. Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se deben considerar los posibles beneficios de continuar el tratamiento, los riesgos conocidos y potenciales, y las alternativas terapéuticas.

Previo a la administración de cada una de las dosis valoraremos clínicamente al paciente para descartar síntomas y/o signos de infección, así como un recuento articular (articulaciones dolorosas y tumefactas), escala visual analógica del dolor, evaluación global del paciente y del médico. Además realizaremos un control analítico con hemograma, bioquímica con glucemia, función hepática, renal e iones séricos, sedimento

de orina y aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), Factor reumatoide, ANAs y anti-DNAs.

Precauciones tras la administración

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas al medicamento en un 52.2% de los pacientes tratados con abatacept (tabla 12). La proporción de éstos que suspendieron el tratamiento por esta causa fue del 3.4%. Se produjo una interrupción del tratamiento debido a una reacción aguda relacionada con la perfusión en un 0.4% de los pacientes que recibían abatacept.

Los pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas al medicamento con más frecuencia que los tratados con placebo (51.4% frente al 47.1%, respectivamente), como reagudización EPOC y bronquitis, por lo que la monitorización de estos pacientes durante y tras el tratamiento con abatacept convendría que fuera más rigurosa.

El preparado de abatacept contiene maltosa, por lo que puede dar lugar a falsas lecturas de glucosa elevada en sangre el día de la perfusión con los sistemas de control basados en la Glucosa Deshidrogenada Pirroloquiolinequinona (GDH PQQ). Se debe aconsejar a los pacientes que requieran control glucémico que utilicen métodos como la prueba de la Glucosa Deshidrogenada Nicotina Adenina Dinucleotido (GDH NAD), la Glucosa Oxidasa, o la Glucosa Hexokinasa.

Se desconoce el posible papel de abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos. El número de neoplasias observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo fue coherente con lo esperado en la población con artritis reumatoide ajustada por edad y sexo.

BIFOSFONATOS

(Bonviva[®], Aclasta[®], Aredia[®])

Propiedades físico-químicas

Los bifosfonatos (BP) son análogos del pirofosfato en los que el átomo central de oxígeno se sustituye por un átomo de carbono con dos nuevos radicales. Al igual que el pirofosfato tienen una fuerte afinidad por el hueso. La potencia de acción proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común, y la presencia de compuestos nitrogenados en ellas parece conferir mayor actividad, dividiendo los BP en compuestos aminados y no aminados. Hasta la

Tabla 12: **Reacciones adversas del abatacept en ensayos controlados con placebo**

(muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>10000, <1000); muy raras (<1/10000))

Exploraciones complementarias:

- Frecuentes: aumento de presión arterial, aumento de transaminasas.
- Poco frecuentes: descenso presión arterial, aumento de peso.

Trastornos cardíacos:

- Poco frecuentes: taquicardia, bradicardia, palpitaciones.

Trastornos de sangre y sistema linfático:

- Poco frecuentes: trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos de sistema nervioso.

- Muy frecuentes: cefaleas.
- Frecuentes: mareos.
- Poco frecuentes: parestesias.

Trastornos oculares:

- Poco frecuentes: conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.

Trastornos del oído y laberinto:

- Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Frecuentes: tos.

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia.
- Poco frecuentes: gastritis, úlceras bucales, estomatitis aftosa.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

- Frecuentes: erupción cutánea (incluyendo dermatitis).

- Poco frecuentes: aumento de tendencia a la aparición de cardenales, alopecia, piel seca.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

- Poco frecuentes: artralgia, dolor en las extremidades.

Infecciones e infestaciones:

- Frecuentes: infección de vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de vías urinarias, herpes simple, infección de vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis), rinitis.

- Poco frecuentes: infección dental, úlceras cutáneas infectadas, onicomicosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos):

- Poco frecuentes: carcinoma de células basales.

Trastornos vasculares:

- Frecuentes: hipertensión, rubor.
- Poco frecuentes: hipotensión, sofocos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

- Frecuentes: fatiga, astenia.
- Poco frecuentes: síndrome pseudogripal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Poco frecuentes: amenorrea.

Trastornos psiquiátricos:

- Poco frecuentes: depresión, ansiedad.

actualidad los BP con un grupo amino al final de la cadena y los cíclicos que contienen un átomo de N en el anillo son los más activos.

Mecanismo de acción

Los BP son inhibidores de la acción osteoclástica en el ciclo de remodelado óseo, tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes como por favorecer la apoptosis de osteoclastos maduros. Los principales mecanismos de acción son dos: los BP más antiguos y menos potentes como el etidronato y el clodronato son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de la ATP. Sin embargo los BP más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintetasa (FPP), una enzima de la síntesis del colesterol a partir del mevalonato. Éstos BP que contienen nitrógeno suprimen indirectamente el proceso de geranil geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica. Además se han ido describiendo otras acciones

en relación al reclutamiento de osteoblastos, a la inhibición de la apoptosis de osteocitos, y a la producción de osteoprotegerina.

Los BP comparten una absorción muy baja por vía oral (1-2%), y aún menor si no se toman en ayunas, una vida media plasmática cercana a 1 hora, pero con una incorporación ósea estable de aproximadamente el 20% de la dosis absorbida. Sin embargo la vida media ósea es superior a los 10 años. Los BP se eliminan por vía urinaria, y la insuficiencia renal establecida puede alterar el propio metabolismo del fármaco y empeorar la función renal previa.

Ibandronato

Es un BP nitrogenado, con una cadena OH en la posición R1 y un átomo de nitrógeno terciario. Se ha demostrado que es 2, 10 y 50 veces más potente que risedronato, alendronato y pamidronato, respectivamente, y 500 veces más potente que el BP no nitrogenado clodronato.

Acido zoledrónico

Es un derivado imidazólico con dos átomos de nitrógeno en su anillo. Es un BP de tercera generación con una potencia antirresortiva 120 veces superior a la del pamidronato.

Pamidronato

Es un BP aminado de segunda generación. Su potencia antiresortiva es 4-20 veces superior al etidronato.

Indicaciones^{(17),(18),(19)}

La administración intravenosa de BP puede presentar ventajas respecto a la vía oral en algún tipo determinado de pacientes:

- 1) Pacientes que no toleran o no pueden deglutir los BP orales: dolencia gastrointestinal alta previa grave o relacionada con el tratamiento.
- 2) Pacientes con trastornos esofágicos que demoran el vaciado esofágico y a los que los BP orales están contraindicados.
- 3) Pacientes encamados o que por algún otro motivo no puedan cumplir las exigencias posturales estrictas de las pautas orales.
- 4) Pacientes con función cognitiva pobre que tengan dificultad para cumplir las recomendaciones o programación de dosificación.
- 5) Pacientes con múltiples medicaciones orales concomitantes, con dificultad para cumplir las recomendaciones o programación de dosificación.

Ibandronato intravenoso (Bonviva®)

- Osteoporosis (OP) en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (baja densidad de masa ósea -DMO-, edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal). Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales. La eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

Ácido zoledrónico (Aclasta®)

- Enfermedad ósea de Paget (EP).
- Osteoporosis (OP) en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (pendiente de aprobación).
- Hipercalcemia inducida por tumor.

Pamidronato (Aredia®)

- Enfermedad ósea de Paget (EP).
- Hipercalcemia inducida por tumor.
- Lesiones osteolíticas y dolor óseo de las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama o el mieloma múltiple.

Tabla 13: **Reacciones adversas con ibandronato (ensayos BM16550 y MF 4411)**

Frecuentes (>1/100, < 1/10)

- Gastrointestinales: gastritis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento
- Musculoesqueléticos: dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia, dolor de espalda
- TGenerales: gripe (síntomas pseudogripales relacionados con la primera dosis), fatiga
- Sistema nervioso: dolor de cabeza
- Piel: rash

Poco frecuentes (>1/100, >1/1000)

- Musculoesqueléticos: dolor óseo.
- Generales y alteraciones lugar administración: astenia, reacciones en el lugar de la inyección
- Alts. Vasculares: flebitis/tromboflebitis.

Raras (>1/1000, <1/10000)

- Sistema inmunológico: reacciones hipersensibilidad
- Piel y tejido subcutáneo: angioedema, hinchazón facial/edema, urticaria

Contraindicaciones

- 1) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Aclasta®: manitol, citrato de sodio; Aredia®: manitol, ácido fosfórico).
- 2) Hipocalcemia preexistente (calcio total menor de 8,5 mg/100ml).
- 3) Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes, especialmente a los que reciben tratamiento con diuréticos. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina 30 ml/min.
- 4) Niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- 5) Embarazo y lactancia. Los estudios en animales con BP intravenosos han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones. Se desconoce el riesgo en seres humanos. El pamidronato pasa a la leche materna, y se desconoce si el ibandronato y el ácido zoledrónico se excretan en la leche materna. Se desaconseja el uso de BP intravenosos en el embarazo y la lactancia.
- 6) No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada, ni en pacientes con edad avanzada (65 años).

Precauciones antes de la administración

Solicitar antes de la infusión y 15 días después: bioquímica hemática con calcio, proteínas, creatinina y aclaramiento de creatinina. Calcular acla-

ramiento de creatinina según la fórmula de Crockcroft y Gault*. En pacientes con OP, si es posible, solicitar marcadores de remodelado óseo basales y a los 6 meses para monitorización del tratamiento.

Forma de administración

- Paciente en planta u hospital de día. Monitorización cardiovascular (tensión arterial y frecuencia cardiaca antes, durante y después de la infusión).
- Ningún BP intravenoso debe ser administrado por vía intra-arterial o para-venosa ya que podría causar daño en los tejidos. Para minimizar las reacciones locales en el punto de perfusión, la cánula debe introducirse con precaución en una vena suficientemente grande.
- Cuando el producto se administre a través de una vía intravenosa ya existente, o en la dilución del pamidronato, sólo se deben utilizar soluciones salinas isotónicas o soluciones de glucosa al 5%. Esto es aplicable también a las soluciones utilizadas para enjuagar la aguja y otros dispositivos. No se deben mezclar con soluciones que contengan calcio o con otros medicamentos de administración intravenosa.

Ibandronato (Bonviva®)

- Presentación: jeringa precargada de 3 ml de ibandronato, 1mg/ml.
- Administración intravenosa de 3 mg de ácido ibandronico durante 15-30 segundos, cada 3 meses.

Acido zoledrónico (Aclasta®)

- Presentación: frasco de 5 mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución acuosa para un único uso. Se presenta en forma de solución lista para administrar, que no necesita reconstitución. El frasco sin abrir no requiere condiciones especiales de conservación y debe estar a temperatura ambiente antes de su administración.
- La dosis recomendada es una perfusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución acuosa, administrada con un sistema de perfusión con toma de aire a una velocidad constante, en un tiempo de perfusión no inferior a 15 min.
- Enfermedad de Paget: una perfusión intravenosa única de 5 mg (Aclasta®), no se dispone de datos específicos respecto a la repetición del tratamiento. Tras un único tratamiento de la EP con ácido zoledrónico, se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores.

- OP postmenopáusica: una perfusión intravenosa de 5 mg (Aclasta®) administrada una vez al año.
- Hipercalcemia asociada al cáncer: una dosis única de 4 mg (Zometa®) administrada mediante perfusión intravenosa durante 15 min, y para disminuir las lesiones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso, a una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas.

Pamidronato (Aredia®)

- Presentación: viales de 15, 30 y 90 mg de pamidronato de sodio en polvo y disolvente para solución para perfusión. La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente. No obstante, desde el punto de vista microbiológico, es preferible utilizar el producto inmediatamente después de la dilución.
- Administrar en perfusión lenta, nunca como inyección en bolo. Se recomienda una velocidad de perfusión de 15 mg/h, sin exceder nunca los 60 mg/h (1 mg/min), y una concentración máxima de pamidronato en la solución de 90 mg/250 mL. En pacientes con deterioro renal leve o moderado (aclaramiento de creatinina 30-90 ml/min) la velocidad de perfusión no debe superar los 90 mg/4h.
 - Enfermedad de Paget: la pauta posológica es de 30 mg, una vez por semana durante seis semanas (dosis total de 180 mg) o 30 mg en la primera semana y luego 60 mg cada dos semanas (dosis total de 210 mg). Estos ciclos de tratamiento pueden repetirse cada seis meses. La dosis total puede incrementarse en caso necesario hasta un máximo de 360 mg. En EP moderada la aplicación de una única dosis de 60 mg suele ser efectiva.
 - Hipercalcemia inducida por tumor se utiliza en función de la concentración sérica de calcio, de 15 a 60 mg en una sola infusión o en varias durante 2-4 días. 90 mg como máximo en cada ciclo de tratamiento.
 - Lesiones osteolíticas y dolor óseo de las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama o el mieloma múltiple la dosis es de 90 mg administrados como perfusión única cada cuatro semanas (o cada 3 semanas para que coincida con la quimioterapia del cáncer de mama).

Efectos secundarios

Hipocalcemia

Es necesario asegurar que el paciente recibe un aporte adecuado de calcio y vitamina D (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día en pacientes con EP), durante al menos 10 días después de la administración y es recomendable man-

tenerlo durante seis meses después de la misma. Es conveniente informar a los pacientes sobre los síntomas de hipocalcemia, especialmente durante el periodo de riesgo (10 días siguientes a la administración): parestias en dedos y región perioral, reflejos hiperactivos, espasmo carpopedal, signo de Chvostek (espasmo facial al percudir el nervio facial) y signo de Trousseau (espasmo doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito de tensión arterial). En los casos graves se observan opistótonos, tetania y convulsiones generales.

Síntomas pseudogripales

Los síntomas que se han asociado más frecuentemente a la administración endovenosa de BP, y que normalmente aparecen durante los tres días siguientes a su administración y la mayoría se resuelven durante los días posteriores al inicio del evento: síntomas pseudogripales, fiebre, cefalea, náuseas, dolor óseo, mialgia y artralgia. Su aparición se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de ácido zoledrónico.

Reacciones locales

En el lugar de inyección pueden aparecer reacciones en la piel como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor.

Osteonecrosis de mandíbula

De forma poco frecuente se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula, principalmente asociada a procedimientos dentales y predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico⁽²⁰⁾. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones de comorbilidad (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). En aquellos pacientes con algún factor de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, higiene dental pobre), es recomendable un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con zoledronato. Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar durante el tratamiento los procesos dentales invasivos.

Fibrilación auricular

En pacientes tratados con ácido zoledrónico para OP postmenopáusica se han observado casos de ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular). Actualmente se desconoce si existe relación causal.

PROSTAGLANDINAS

(Ilomedin[®], Sugiran[®])

Definición

Las prostaglandinas son mediadores biológicos derivados de los fosfolípidos de membrana que se denominan eicosanoides e incluyen: prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, y leucotrienos. Son ácidos grasos no saturados de 20 carbonos con un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales cuyo esqueleto básico es el ácido prostanóico. Las prostaglandinas se diferencian entre sí por las sustituciones en el anillo ciclopentano.

Mecanismo de acción

Las prostaglandinas se sintetizan en el organismo principalmente a partir del ácido araquidónico por acción de las ciclooxigenasas. Actúan sobre receptores de membrana acoplados a proteínas G y a través de diferentes segundos mensajeros como el AMPc y Ca²⁺.

- Iloprost: es un análogo sintético de la prostaciclina I2, más estable y con una vida media más larga (20 a 30 minutos) que el resto de prostaglandinas. Tiene acción vasodilatadora y antiagregante, y se emplea por vía endovenosa en situaciones caracterizadas por vasoespasmo periférico grave.
- Alprostadil: es una prostaglandina E1, sustancia que se encuentra de forma fisiológica en nuestro organismo. Al igual que otras prostaglandinas posee acción vasodilatadora y relajante de la musculatura lisa. Se utiliza en pediatría para mantener permeable el ductus arteriosus en neonatos con cardiopatía congénita hasta la realización de cirugía correctora y en urología para el diagnóstico y tratamiento de la impotencia por disfunción eréctil.

Acciones farmacológicas

- Potentes vasodilatadores de la mayoría de los lechos sanguíneos.
- Inhibición de la agregación plaquetaria.
- Inhiben la liberación de neurotransmisores por el sistema nervioso autónomo.
- Inhibición funcional de los linfocitos T.
- En la circulación perinatal ayudan a mantener abierto el conducto arterioso.
- Disminuyen el volumen de la secreción gástrica, la acidez y el contenido de pepsina.
- Son mediadores en la respuesta inflamatoria.

Indicaciones⁽²¹⁾

Iloprost (Ilomedin[®])

1) Hipertensión pulmonar primaria (HP) (única indicación aprobada en España).

2) Hipertensión arterial pulmonar secundaria a conectivopatía. Se utiliza ya para pacientes en clase funcional II y III de la New York Heart Association (NYHA)⁽²²⁾, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio físico y los síntomas.

3) Fenómeno de Raynaud grave e invalidante que no responde a otras medidas terapéuticas.

4) Úlceras digitales relacionadas con la esclerosis sistémica⁽²³⁾.

5) Tromboangitis obliterante (Enfermedad de Buerger), en pacientes con isquemia grave de las extremidades en los casos en que no esté indicada la revascularización.

Alprostadilo (Sugiran®)

1) Arteriopatía oclusiva arterioesclerótica de miembros inferiores en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, excluyendo los pacientes candidatos a amputación (única indicación aprobada en España).

2) Fenómeno de Raynaud grave y úlceras vasculares. En los últimos años se han realizado múltiples estudios que proponen la utilización de alprostadilo endovenoso como tratamiento del Fenómeno de Raynaud grave y las úlceras vasculares, con buena respuesta clínica⁽²⁴⁾.

Contraindicaciones

1) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

2) Patologías en las que los efectos de Iloprost sobre las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragias (por ejemplo, úlcera péptica activa, traumatismo, hemorragia intracraneal), así como pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, ya que puede incrementar el riesgo hemorrágico. En la mayoría de ensayos clínicos realizados se ha suspendido la administración de antiagregantes durante el tratamiento con prostaglandinas intravenosas, con objeto de facilitar una valoración más precisa de su eficacia. En consecuencia, no se dispone de datos suficientes sobre el uso concomitante de ambas medicaciones y su administración conjunta debe, por lo tanto, excluirse.

3) Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio en los seis meses anteriores; insuficiencia cardiaca descompensada sin supervisión médica estricta; arritmias graves; episodios cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, ictus) en los 3 meses anteriores; valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.

4) Hipotensión arterial o glaucoma.

5) Hipertensión pulmonar debida a enfermedad venoclusiva.

6) Insuficiencia respiratoria crónica deberán ser excluidos del tratamiento con alprostadilo.

7) Embarazo y lactancia.

8) Tampoco deben ser administrados a pacientes con insuficiencia hepática (aumento de enzimas hepáticas a valores superiores al doble de su rango de normalidad) o con historia de enfermedad hepática. En pacientes con alteración leve de enzimas hepáticas administrar la dosis en rango inferior.

9) Los pacientes en tratamiento con fármacos hipotensores (antihipertensivos), vasodilatadores o fármacos utilizados para tratar la cardiopatía isquémica, requieren una monitorización cardiovascular estricta, ya que el tratamiento con prostaglandinas puede potenciar sus efectos.

Precauciones antes de la administración

Solicitar un hemograma, coagulación básica y una bioquímica hemática con perfil renal y hepático, así como una radiografía de tórax y un electrocardiograma basal.

Es recomendable retirar antes de la perfusión la medicación hipotensora, así como la antiagregante o anticoagulante, por los riesgos descritos anteriormente.

Forma de administración

Los pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca (edad avanzada, insuficiencia renal, edemas periféricos) deben permanecer ingresados hasta un día después del tratamiento con prostaglandinas intravenosas. En estos pacientes se recomienda que el volumen de líquido infundido no exceda de 50-100 ml al día (bomba de infusión) y que se realicen controles cardiovasculares periódicos frecuentes (tensión arterial, frecuencia cardíaca) incluyendo, en caso necesario, balance de líquidos, presión venosa central y electrocardiograma.

Iloprost (Ilomedin®)

- Presentación: ampollas de 50µg/0,5 ml de iloprost.
- Paciente ingresado en planta convencional con un médico con acceso rápido al enfermo. Dos vías periféricas cogidas y bolsas de salino y expansor de plasma disponibles.
- Perfusión endovenosa continua durante 6 horas al día. En el FR y en las úlceras digitales la duración es variable según respuesta clínica, entre 5 y 7 días consecutivos, con posibilidad de repetición de dosis. En la HP durante 4 semanas como máximo.

- El primer día se realiza titulación de la dosis, empezando por 0,5-1 ng/kg/min, incrementos de 0,25 ng/kg/min cada 40 min, hasta 2-4 ng/kg/min. Una ampolla de 50.000 ng en 0,5 ml se lleva a 250 ml con solución salina 0,9% (200 ng/ml) (Tabla 14). A partir del 2º día se comienza con la dosis máxima tolerada.
- Control de TA cada 30 minutos. Si TAS inferior a 100 mmHg se suspende perfusión hasta normotensión, reduciendo la dosis en 0,25 ng/kg/min al reiniciar. Si síntomas vasomotores menores se reducirá la dosis temporalmente en 0,25 ng/kg/min hasta resolución.

Alprostadil (Sugiran®)

- Presentación: ampollas de alprostadil- α -ciclodextrina 666,7 μ g, equivalentes a 20 μ g de alprostadil.
- Paciente en planta u hospital de día. Monitorización cardiovascular (tensión arterial y frecuencia cardiaca antes, durante y después de la infusión).
- El contenido de 2-3 ampollas se diluye en 50-250 ml de solución salina fisiológica. La dosis recomendada es de 40 μ g/12 horas (duración recomendada: dos horas) ó 60 μ g / 24 horas (duración recomendada: 2-3 horas), por infusión intravenosa.
- Tras 3 semanas de tratamiento se debe decidir si la continuación del mismo es beneficiosa para la salud del paciente. Si no ha habido respuesta terapéutica debe interrumpirse el tratamiento. El periodo de tratamiento no debe exceder las 4 semanas en total.

Efectos secundarios

Síntomas sistémicos

Ocasionalmente se observa cefalea, hipotensión, bradicardia o taquicardia, náuseas y vómitos, rubefacción y diaforesis, astenia, artromialgias, síndrome pseudogripal, trismus, parestesias o reacción febril.

Síntomas gastrointestinales

En algunos casos pueden encontrarse diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, dispepsia o elevación de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT).

Síntomas cardiovasculares

Más graves pero poco frecuentes: precipitación de insuficiencia cardíaca congestiva, síntomas anginosos, síncope, hipotensión, arritmias, coagulación intravascular diseminada.

Reacciones cutáneas

Con poca frecuencia se han observado reacciones

Tabla 14: **Ritmo de infusión de Iloprost durante el primer día**

Tiempo absoluto en minutos - Ritmo de perfusión (ml/kg/hora)(200ng/ml)			
0-30 (min.)	0,15(ml/kg/h)	120-150 (min.)	0,45(ml/kg/h)
30-60	0,225	150-180	0,525
60-90	0,3	180-210	0,6
90-120	0,375	210-240	0,675

cutáneas locales (dolor, eritema, edema y enrojecimiento a nivel de vena infundida) durante la administración. Desaparecen al disminuir la dosis o al suspender la infusión.

INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS

(Endobulin®; Flebogamma®; Gammagard®; Octagamocta®)

Propiedades y mecanismo de acción

Las inmunoglobulinas son proteínas sintetizadas por las células plasmáticas ante estímulos antigénicos, su inyección confiere una protección inmediata que dura varias semanas. Las inmunoglobulinas humanas han reemplazado a las de origen animal, que se asociaban, a menudo, con hipersensibilidad. Entre sus funciones, destacan dos: la función de anticuerpo y la función reguladora de la respuesta inmune.

Existen dos tipos de inmunoglobulinas las específicas y las inespecíficas. Las específicas protegen frente a un antígeno concreto, como la hepatitis B, la rabia, el tétanos, la varicela zóster o el citomegalovirus. Otra inmunoglobulina inespecífica, la inmunoglobulina anti-D (Rh0), previene la formación de anticuerpos por una madre Rh negativa contra las células Rh positivas del feto.

La inmunoglobulina inespecífica es la que se utiliza en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes. Es un preparado de inmunoglobulinas humanas altamente purificadas, que se obtienen de plasma de donantes sanos (entre 3.000 y 10.000). Estos preparados están constituidos principalmente por monómeros de IgG que tienen gran estabilidad y su vida media es similar a la de las inmunoglobulinas fisiológicas (aproximadamente de 4 semanas). Además, contienen escasa cantidad de IgA, IgM, CD4, CD8, moléculas HLA y algunas citocinas.

Las vías de administración son: intramuscular, subcutánea y endovenosa. La vía endovenosa es la más empleada, pues consigue niveles sanguíneos de IgG más adecuados, de una forma más rápida y mantenida, debiendo administrarse cada 3 o 4 semanas.

Indicaciones

Terapia de reposición

1) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de Wiskott-Aldrich

2) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

3) Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

1) Trasplante alogénico de médula ósea.

2) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas.

3) Síndrome de Guillain Barré.

4) Enfermedad de Kawasaki.

De forma empírica, en Reumatología⁽²⁵⁾, se han utilizado en diferentes enfermedades autoinmunes, como tratamiento de segunda línea:

- Lupus eritematoso sistémico⁽²⁶⁾. Para el tratamiento de las afecciones hematológicas (principalmente la trombopenia), serositis, manifestaciones cutáneas, afectación del sistema nervioso central, miocarditis y afectación pleuropulmonar. En la nefritis lúpica, en especial en la clase IV, con mejoría de la proteinuria y la bioquímica renal.
- Síndrome de Sjögren⁽²⁷⁾. En el tratamiento de las complicaciones graves como la alveolitis, glomerulonefritis y afectación del sistema nervioso central y periférico
- Dermatomiositis juvenil, polimiositis y dermatomiositis del adulto⁽²⁸⁾, miositis por cuerpos de inclusión⁽²⁹⁾, artritis crónica juvenil, síndrome antifosfolípídico, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y vasculitis de Churg-

Strauss⁽³⁰⁾, cuando fracasa el tratamiento con glucocorticoides o inmunodepresores.

Contraindicaciones

1) Hipersensibilidad a cualquier preparación de inmunoglobulina humana, especialmente en los casos de déficit de IgA, en los que el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA (uno de cada 700 individuos sanos, y más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes).

2) Embarazo y lactancia. No se ha demostrado la inocuidad de las inmunoglobulinas intravenosas para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados y por tanto debe ser administrado con precaución en mujeres embarazadas y madres lactantes. No obstante, la experiencia clínica indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido. Las inmunoglobulinas son excretadas a la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

Precauciones antes de la administración⁽³¹⁾

Solicitar analítica con hemograma, coagulación y bioquímica con glucemia y perfil renal.

En la actualidad existen 4 preparados de inmunoglobulinas endovenosas humanas aptas para su uso en enfermedades autoinmunes. Se diferencian en el contenido de Ig A, aditivos, carga osmótica, carga ácida y concentración (Tabla 15). En pacientes diabéticos es conveniente evitar aquellas con contenido alto en glucosa. En pacientes con insuficiencia renal hay que considerar la interrupción del tratamiento, o, en caso contrario se evitarán las formulaciones con pH ácido o carga osmótica elevada, en especial las que contienen sacarosa como excipiente. Se debe evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En pacientes con enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares u otros factores de riesgo vascular, deberemos de administrar las inmunoglobulinas con precaución, especialmente si se utilizan a dosis elevadas, debido al

Tabla 15: **Inmunoglobulinas intravenosas**

	Endobulin®	Flebogamma®	Gammagard®	Octagamocta®
IgA	0.038 mg/ml	≤ 0.05 mg/ml	≤ 0.0022 mg/ml	≤ 0.1 mg/ml
Aditivos	Glucosa	D-sorbitol	glucosa	maltosa
pH	6,9	5,4	6,5	n/d
Osmolar.	389 mOsm/kg	311 mOsm/kg	606 mOsm/kg	n/d
Concentr.	5%	5%	5%/10%	5%

incremento potencial de la viscosidad del plasma. Es conveniente medir la viscosidad sanguínea en pacientes de riesgo.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a los patógenos de naturaleza desconocida hasta la fecha.

Algunos efectos adversos pueden aparecer con mayor frecuencia en pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en casos poco frecuentes, cuando se cambia de marca comercial o cuando se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Forma de administración⁽⁷⁾

- Solución a temperatura ambiente o corporal al aplicarse. No se debe mezclar con otros productos.
 - Hidratación adecuada de todos los pacientes antes de iniciar la perfusión. Administrar antihistamínicos por vía parenteral como profilaxis de reacciones alérgicas.
 - Al inicio de la perfusión (30 minutos), se recomienda monitorizar la tensión arterial, frecuencia respiratoria, diuresis y los niveles de creatinina.
 - Se recomienda indicar el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.
 - Algunos efectos adversos pueden aparecer con mayor frecuencia con una velocidad de perfusión elevada. Por ello, inicialmente es recomendable una velocidad de perfusión de 0,6-1,2 ml/kg/hora durante los primeros 30 minutos. Si el paciente la tolera bien, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 2,4 ml/kg/hora.
- Enfermedad de Kawasaki: la dosis recomendada es de 1,6-2,0 g/kg dividida en 2 - 5 días o 2,0 g/kg en una dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.
- Resto de enfermedades autoinmunes reumatológicas: se administran en pulsos mensuales, cada 21-28 días, en dosis que oscilan entre los 0,4 g/Kg/día durante 5 días y 1 g/Kg/día en 2 días⁽³²⁾.

Precauciones tras la administración

Es conveniente la monitorización de los potenciales efectos adversos hasta 1 hora después de la infusión en los pacientes que reciben la primera dosis. El resto de pacientes deben ser observados al menos 20 minutos tras la administración. La diure-

sis y los niveles séricos de creatinina deben valorarse los días siguientes a la perfusión.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas endovenosas puede disminuir la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Por tanto, este tipo de vacunación se debe evitar durante el período comprendido entre 2 semanas antes y 3 meses después de su administración.

Interferencias con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulinas pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas o test de Coombs, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

Efectos secundarios⁽⁷⁾

Reacciones sistémicas

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones sistémicas (fiebre, escalofríos, cefalea, disnea, mialgias, taquicardia, hipertensión, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor lumbar). Se tratan con antihistamínicos endovenosos y/o corticoides endovenosos y/o antipiréticos.

Síntomas cardiovasculares

Con muy poca frecuencia se han observado reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ataque cardíaco, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

También han sido observados casos de meningitis aséptica reversible, anemia hemolítica/hemólisis reversible, incremento de transaminasas hepáticas y casos poco frecuentes de reacciones cutáneas pasajeras, a menudo de tipo eczematoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáliz Cáliz, R. "Glucocorticoides". Manual SER de la Enfermedades Reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. 4ª edición. 2004; 131-134.
2. González Domínguez, J; Ginés Martínez-Sánchez, F. "Glucocorticoides". Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 1996; 174-182.
3. González Domínguez, J; Martínez Sánchez, F.G. "Glucocorticoides". ReumaMecum. 2006; 36-46.
4. "Prevención de la tuberculosis". Guía de Prescripción Terapéutica 1. Información de medicamentos autorizados en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006; 308-309.

5. Sweetman, S.C. "Interacciones de los corticoides". Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª edición. 2006; 187-211.
6. Font, J., Cervera, R., Ramos-Casals, M., et al. "Glucocorticoides". Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Guías clínicas 2006. 3ª edición. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínica, Barcelona. 2006; 347-354.
7. García-Porrúa, C; Miranda-Filloy, JA; González-Gay, MA. "Fármacos antirreumáticos moduladores de enfermedad (FAME) I: metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilo, leflunomida". ReumaMecum. 2006; 47-54.
8. Irigoyen Oyarzábal, MV. "Inmunosupresores". Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 1996; 191-199.
9. Font, J., Cervera, R., Ramos-Casals, M., et al. "Inmunosupresores". Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Guías clínicas 2006. 3ª edición. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínica, Barcelona. 2006; 355-360.
10. Remicade/ Ficha técnica/ Enero 07/ 24.
11. Maymó Guarch, J; Pérez García, C; Carbonell Abelló, J. "Terapias biológicas en las enfermedades reumáticas". ReumaMecum. 2006; 71-78.
12. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Ref. 2002/01. 4 de febrero 2002. Remicade. Infliximab y riesgo de infección tuberculosa.
13. Remicade (Infliximab). Summary of Product Characteristics (SPC), dated May 30th, 2007.
14. MabThera Summary of Product Characteristics (SmPC). F Hoffman-La Roche Ltd. 2006.
15. Protocolo de infusión de Rituximab utilizado en el Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. 2007.
16. Orenca (Abatacept). Ficha técnica. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2006.
17. Aclasta®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/H-595-PI-es.pdf>
18. Aredia®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.agemed.es>.
19. Bonviva®. (Ibandronato intravenoso). Ficha técnica del producto. Roche Registration Limited. Fecha de revisión del texto: 13 de Octubre de 2006.
20. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):753-61.
21. Sugiran®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.agemed.es>.
22. Hooper MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1209-16.
23. Pope J. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane library.* 1997.
24. Pros Simón A, Beltrán Catalán E. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. En: Blanch Rubió J, Monfort Faure J. *Reumamecum.* Barcelona. Ed: Publicaciones Permanyer. 2006;121-31.
25. García Carrasco M, Vázquez Rodríguez P, Duarte de Izarte M y Shoenfeld Y. Inmunoglobulinas. En: Ramos Casals M, García Carrasco M, Rosas Gómez de Salazar J, Calvo Alén J y Front Franco J. *Enfermedades Autoinmunes sistémicas y reumatológicas.* Barcelona. Ed. Masson. 2005;834-43.
26. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 29: 321-7.
27. Arturo AS, Marcos JC, Ramos Casals M. Tratamiento de la afectación extraglandular en el síndrome de Sjögren. En: Ramos Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, et al. *Síndrome de Sjögren.* Barcelona. Ed. Masson, 2003.
28. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;46(2):467-74.
29. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology.* 2002 Jan 22;58(2):326.
30. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000 Jul;93(7):433-9.
31. Endobulin®; Flebogamma®; Gammagard®; Octagamocta®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.agemed.es>.
32. Sacher RA; IVIG Advisory Panel. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Oct;108(4 Suppl):S139-46.