

Segunda
edición

GUÍA PRÁCTICA para el manejo de fármacos inmunosupresores y terapias biológicas en enfermedades autoinmunes

DIRECTORES:

Francisco Román López Andreu

José Miguel Gómez Verdú

Salvador Valero Cifuentes

Segunda edición

GUÍA PRÁCTICA para el manejo de fármacos inmunosupresores y terapias biológicas en enfermedades autoinmunes

DIRECTORES:

Francisco Román López Andreu

José Miguel Gómez Verdú

Salvador Valero Cifuentes

© Francisco Román López Andreu
© José Miguel Gómez Verdú
© Salvador Valero Cifuentes
© Guía práctica para el manejo de fármacos inmunosupresores y terapias biológicas en enfermedades autoinmunes



Idea original, Diseño y Edición:
YOU & US, S.A. 2017
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:
Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-947292-8-7
DL: M-27715-2017

A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la edición e impresión de la segunda edición de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

Los autores de esta obra no han recibido honorarios por parte de GSK para la elaboración de la misma.

Primum non nocere



Índice de autores

(por orden alfabético)

Bernal Morell, Enrique

Especialista en Medicina Interna. Doctor en Medicina. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Profesor de Enfermedades Infecciosas de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

Callejo Hurtado, Victoria

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

De la Rosa Valero, Vicente David

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Egea Campoy, María de la Paz

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

García Villalba, Eva Pilar

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

García-Villalba Sánchez, Francisco

Especialista en Reumatología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Gómez Lozano, María

Médico Interno Residente de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Gómez Verdú, José Miguel

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

González Molina, María del Rocío

Especialista en Reumatología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Hernández Felices, Francisco Javier

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Hernández-Gil Sánchez, Jesús

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Laso Trillo, Juan Francisco

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

López Andreu, Francisco Román

Especialista en Medicina Interna. Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Profesor asociado de la Universidad Murcia

López Gómez, Alicia

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

López Rodríguez, Cristina

Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela. Madrid

Marín Bernabé, Carmen María

Especialista en Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Martín Cascón, Ana

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Martínez Martínez, Mónica

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Martínez Navarro, María Luisa

Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Medina Tovar, Blanca

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Melgarejo González, Ana Belén

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Muñoz Sánchez, José Andrés

Especialista en Medicina Interna. Doctor en Medicina. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Profesor asociado de la Universidad de Murcia

Pérez Pérez, Ana

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Ramírez Andreo, Antonio

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Salas García, Tania

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Sánchez Ortuño, Isabel María

Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Santo Manresa, Ángela

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Sanz Monllor, Ainara

Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Sarabia Marco, Francisco de Asís

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Sobrao López, Aránzazu

Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Valero Cifuentes, Salvador

Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Vicente Ibáñez, Joaquín

Especialista en Reumatología. Doctor en Medicina. Jefe de Sección de Reumatología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Profesor asociado de la Universidad Murcia

Villalón Pla, Marino Jesús

Especialista en Reumatología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Prólogo

Durante las últimas dos décadas el manejo de las enfermedades autoinmunes sistémicas ha experimentado un gran avance, que se traduce en una mejora del pronóstico vital de estos pacientes. En particular, la aparición de los tratamientos biológicos ha ampliado el potencial del arsenal terapéutico que ofrecían los antiguos inmunosupresores. No obstante, estos fármacos, unidos a los anteriores, suponen que los profesionales dedicados a este grupo de patologías deban abarcar y retener gran cantidad de saberes, para garantizar un empleo efectivo y seguro de los mismos.

Con esta guía práctica pretendemos ofrecer una herramienta útil y de uso fácil para médicos que atienden a pacientes sometidos este tipo de terapias. No es un manual exhaustivo, pues para ello habría que comenzar abordando cada una de estas patologías y las situaciones complejas que pueden derivarse de las mismas. Sin embargo, a pesar de esta limitación creemos que ofrece un auxilio rápido para situaciones cotidianas –como atención en consultas– en las que el clínico precisa confirmar o recordar datos, que almacena en su memoria junto a otra extensa información.

En ella, supervisada por profesionales experimentados en su manejo, disponemos de aclaraciones sencillas sobre tipos de presentaciones, precauciones y evaluación previa al inicio del tratamiento, posología y pautas de administración, complicaciones y seguimiento de los pacientes y los efectos de los fármacos.

Para finalizar, nos gustaría agradecer su colaboración a todos los profesionales que han participado en su elaboración, así como a nuestros pacientes por su estímulo y comprensión.

Francisco Román López Andreu
José Miguel Gómez Verdú
Salvador Valero Cifuentes



Abreviaturas

6-MP	6-mercaptopurina
6-TGN	6-tioguanina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AHAI	Anemia hemolítica autoinmune
AIJ	Artritis idiopática juvenil
AIJp	Artritis idiopática juvenil poliarticular
AIJs	Artritis idiopática juvenil sistémica
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
Anti-ADN	Anticuerpos anti-ADN
Anti-HBc	Anticuerpos anti-core del VHB
APs	Artritis psoriásica
AR	Artritis reumatoide
AV	Aurículo-ventricular
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BSA	<i>Body surface area</i>
CAPS	<i>Cryopyrin associated periodic syndromes</i>
CICr	Aclaramiento de creatinina
CU	Colitis ulcerosa
DLQI	<i>Dermatology life quality index</i>
EA	Espondilitis anquilosante
EAS	Enfermedades autoinmunes sistémicas
EC	Enfermedad de Crohn
ECG	Electrocardiograma
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EM	Esclerosis múltiple

EMCD	Esclerosis múltiple clínicamente definida
EMPP	Esclerosis múltiple primaria progresiva
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente
EMSP	Esclerosis múltiple secundaria progresiva
ENA	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo/ <i>Extractable nuclear antigen antibodies</i>
FAME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMF	Fiebre mediterránea familiar
HBsAg	Antígeno de superficie o Australia del VHB
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFN	Interferón
IGRA	<i>Interferon gamma release assay</i>
IL	Interleucina
im	Intramuscular
iv	Intravenoso/a
LES	Lupus eritematoso sistémico
LHRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
MESNA	2-marcaptoetano-sulfato sódico
MPA	Ácido micofenólico/ <i>Mycophenolic acid</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PASI	<i>Psoriasis area severity index</i>
PCR	Proteína C reactiva/ <i>Polymerase chain reaction</i>
PGA	<i>Physicians's global assessment</i>
PPD	<i>Purified protein derivative</i>
PRES	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
PTI	Trombocitopenia inmune primaria o Púrpura trombocitopénica inmune
PTT	Púrpura trombocitopénica trombótica
PUVA	Psolarenos con radiación ultravioleta

RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
sc	Subcutánea
SELENA	<i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment</i>
SF	Suero fisiológico
SG	Suero glucosado
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SIADH	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
TNF-α	<i>Tumoral necrosis factor alpha</i>
TPMT	Tiopurina metiltransferasa
TRAPS	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome</i>
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
VCM	Volumen corpuscular medio
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	Virus herpes simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
vo	Vía oral
VPH	Virus del papiloma humano
VSG	Velocidad de sedimentación globular
VVZ	Virus varicela zóster



Índice

ÍNDICE DE AUTORES	5
PRÓLOGO	9
ABREVIATURAS	11
INMUNOSUPRESORES	17
<i>Acetato de glatirámero</i>	19
<i>Azatioprina</i>	23
<i>Ciclofosfamida</i>	27
<i>Ciclosporina</i>	31
<i>Dimetilfumarato</i>	37
<i>Fingolimod</i>	41
<i>Interferón beta</i>	45
<i>Leflunomida</i>	49
<i>Metotrexato</i>	53
<i>Micofenolato</i>	59
<i>Tacrolimus</i>	63
<i>Talidomida</i>	69
<i>Teriflunomida</i>	73
TERAPIAS BIOLÓGICAS	77
<i>Abatacept</i>	79
<i>Adalimumab</i>	83
<i>Alemtuzumab</i>	87
<i>Anakinra</i>	91
<i>Belimumab</i>	95
<i>Canakinumab</i>	99

<i>Certolizumab</i>	103
<i>Etanercept</i>	107
<i>Golimumab</i>	113
<i>Infliximab</i>	117
<i>Natalizumab</i>	123
<i>Omalizumab</i>	127
<i>Rituximab</i>	133
<i>Secukinumab</i>	139
<i>Tocilizumab</i>	143
<i>Ustekinumab</i>	147
<i>Vedolizumab</i>	151
OTROS FÁRMACOS	155
<i>Inmunoglobulinas</i>	157
CAPÍTULOS ESPECIALES	161
<i>Cribado y tratamiento de la infección tuberculosa</i>	163
<i>Precauciones en la infección crónica por el virus de la hepatitis B</i>	169
<i>Fármacos inmunosupresores y embarazo</i>	173

INMUNOSUPRESORES



Acetato de glatirámero

Ainara Sanz Monllor, María Luisa Martínez Navarro

DESCRIPCIÓN

Oligopéptido mezcla de 4 aminoácidos, antigénicamente similar a proteína básica de mielina. El mecanismo de acción no está completamente dilucidado. Se cree que actúa a través de su unión al complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2, compitiendo con otros antígenos de mielina por su presentación a los linfocitos T, así induce una respuesta supresora de los linfocitos T *hel-per* tipo 2 y favorece la expresión de citoquinas antiinflamatorias.

NOMBRE COMERCIAL

Copaxone[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las indicaciones como fármaco modificador de la enfermedad son:

- Tratamiento de pacientes de edad igual o superior a 16 años que han sufrido un síndrome clínico aislado y tienen alto riesgo de desarrollo de Esclerosis Múltiple clínicamente definida (EMCD) (RM cerebral potenciada en T2 con al menos dos lesiones), excluyendo previamente diagnósticos alternativos.
- Tratamiento de primera línea para reducir la frecuencia de brotes y discapacidad en pacientes con edad igual o superior a 16 años, con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con deambulación autónoma (EDSS $\leq 5,5$), que hayan tenido al menos dos brotes durante los dos años anteriores.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad al producto o al manitol.
- Epilepsia grave refractaria.
- Depresión mayor o ideación suicida.
- Alteraciones analíticas (hemoglobina $< 9,4$ g/dl, leucocitos $< 3 \times 10^9/l$, plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, creatinina $> 2,04$ mg/dl, transaminasas tres veces por encima del límite superior de la normalidad, bilirrubina dos veces por encima del límite superior de la normalidad).

- Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) o secundaria (EMSP).
- Formas benignas (>10 años de evolución con EDSS 0-1 en periodos interbrotes).
- No debe utilizarse en población pediátrica menor de 12 años.

PRESENTACIÓN

Jeringa precargada de 20 mg (1 ml) para inyección subcutánea.

PREMEDICACIÓN

No es necesaria.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día vía subcutánea.

Los pacientes deben estar supervisados por un profesional sanitario la primera vez que se autoinyectan, y durante los 30 minutos siguientes. El lugar de autoinyección debe ir rotando entre abdomen, brazos, caderas y muslos dado el riesgo de efectos adversos locales (irritación, dolor, induración).

Se debe advertir al paciente la posibilidad de aparición de la reacción inmediata postinyección que consiste en uno o más de los siguientes síntomas a los pocos minutos de la administración del tratamiento: rubefacción, dolor torácico, disnea, palpitaciones. Suelen ser autolimitados y de breve duración. En caso de aparición de un efecto adverso grave, el paciente debe abandonar el tratamiento y ponerse en contacto con su médico.

SITUACIONES ESPECIALES

En pacientes con **alteraciones cardíacas**, se recomienda realizar un seguimiento regular.

En los pacientes con **insuficiencia renal**, debe monitorizarse la función renal durante el tratamiento. No precisa ajuste de dosis en **insuficiencia hepática**.

Está contraindicado durante el **embarazo**, pero sin necesidad de periodo de lavado preconcepcional. Se debe valorar interrumpir la **lactancia** o el tratamiento, tras considerar el balance riesgo-beneficio de ambos. Es improbable que afecte a la **fertilidad** humana a las dosis empleadas.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Solicitar previo inicio de tratamiento, analítica con hemograma, bioquímica con perfil hepático, función renal y hormonas tiroideas. Se recomienda repetir los análisis al mes, a los 3 y a los 6 meses; posteriormente se repetirá semestralmente.

El paciente debe ser revisado al mes, a los 3 meses, a los 6 meses del inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 meses.

Por otro lado, hay que prestar especial atención a la aparición de posibles **complicaciones** del tratamiento: reacciones en el lugar de inyección, reacción inmediata postinyección, infecciones, depresión, ansiedad, aumento de peso, neoplasma cutáneo benigno, linfadenopatía, temblor, trastornos oculares, hipertransaminasemia, náuseas, vómitos y artralgias.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No hay datos disponibles sobre posibles interacciones. Se ha observado una incidencia elevada de reacciones en el lugar de la inyección en pacientes con toma concomitante de acetato de glatirámero y corticoides.

Se debe tener especial precaución con el uso de fármacos que se unen a proteínas plasmáticas, ya que el acetato de glatirámero tiene la capacidad teórica de afectar a la distribución de dichos fármacos.

DURACIÓN

Indefinida salvo intolerancia o efectos adversos intolerables. Valorar su suspensión si a los 6 meses del inicio presenta algún brote.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

En los ensayos clínicos en pacientes con EM que recibieron este fármaco, se observó una reducción significativa en el número de recaídas en comparación con placebo. En pacientes con EMRR, ha demostrado mejoría en los parámetros de imagen por RM, sin embargo no ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la progresión de discapacidad en estos pacientes. No existe evidencia de que su uso tenga un efecto sobre la duración o gravedad de la recaída.

En los ensayos clínicos con pacientes con síndrome clínico aislado con alto riesgo de progresión a EMCD que recibieron este fármaco, se objetivó un retraso en la conversión a EMCD así como una disminución en el número y volumen de las lesiones en T2 de RM.

Bibliografía

Ficha técnica de Copaxone®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf [acceso 21 de abril de 2015].

Criterios de utilización de Copaxone (Acetato de glatirámero) para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Ministerio de sanidad y consumo. Disponible en:

http://em.sen.es/adjuntos/11_06_15_431.pdf [acceso 21 Abril de 2015].

La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, Gandini A, Longobardi A, Weinstock-Guttman B, Vaona A. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD009333.

Azatioprina

Mónica Martínez Martínez, Francisco de Asís Sarabia Marco

DESCRIPCIÓN

Derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), antimetabolito análogo de las purinas de acción lenta.

NOMBRE COMERCIAL

Imurel[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En el campo de las enfermedades autoinmunes es utilizado en gran variedad de situaciones ante respuesta insuficiente a corticoides o como ahorrador de éstos (enfermedad inflamatoria intestinal moderada-grave, esclerosis múltiple remitente recurrente, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hepatitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, trombopenia inmune primaria o algunas enfermedades dermatológicas, etc). Además, se emplea en la prevención del rechazo en trasplantados (asociado a otros inmunosupresores).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al producto o a su metabolito.
- Niveles basales de tiopurina metiltransferasa (TPMT) <5 U/ml.

Usar cuidadosamente en pacientes con gota (ver apartado *Medicación concomitante*) y/o infecciones bacterianas. En pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan se recomienda no emplear azatioprina, debido a que su metabolismo está alterado.

PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos de película de 50 mg. Viales de polvo liofilizado de 50 mg.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

Es recomendable su administración durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales, los comprimidos no deben ser divididos y sólo está indicado vía intravenosa cuando la vía oral no sea posible, debiendo suspenderse tan pronto como pueda tolerarse vía oral.

La dosis en ambas vías de administración es equivalente, depende de la patología a tratar y debe ajustarse según las necesidades clínicas y la tolerancia:

- **Dosis inicial**
1-2,5 mg/kg/día vo (dosis única o repartida) o iv.
- **Aumento de dosis**
Aumento progresivo de 0,5 mg/kg/día.
- **Dosis máxima**
3 mg/kg/día.
- **Dosis según niveles TPMT**
Si de inicio disponemos de niveles de la enzima metabolizadora, podemos calcular la dosis directamente. Si <5 U/ml: uso contraindicado; 5,1-13,7 U/ml: 0,5 mg/kg/día; 13,8-18 U/ml: 1,5 mg/kg/día; 18,1-26 U/ml: 2,5 mg/kg/día; 26,1-40 U/ml: 3 mg/kg/día.
- **Pauta práctica**
Podemos comenzar por 50 mg diarios vo e ir incrementando 50 mg quincenales según tolerancia digestiva y hematológica, en una o varias tomas, hasta conseguir los objetivos terapéuticos o dosis máximas de 200 mg.

Los viales de 50 mg deben reconstituirse con 5 ml de agua estéril para inyección, obteniendo una concentración de 10 mg/ml. Agitar hasta conseguir disolución completa. Para administración mediante infusión intravenosa, las soluciones reconstituidas deben diluirse con SF al 0.9% o SG al 5%.

En los pacientes que desarrollan leucopenia o trombocitopenia durante el tratamiento, la dosis debe reducirse un 50% y, si a pesar de ello persiste la citopenia, el fármaco debe suspenderse.

SITUACIONES ESPECIALES

Precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal** (75% de la dosis si ClCr 10-50 ml/min; 50% si ClCr <10 ml/min). En personas de **edad avanzada** y en pacientes con **insuficiencia hepática** se recomienda el uso de las dosis más bajas dentro del rango normal.

En **mujeres y varones fértiles**, dada su teratogenicidad, deben aconsejarse precauciones contraceptivas en el caso de que cualquier miembro de la pareja reciba azatioprina. Existe una amplia experiencia de uso durante el **embarazo** y hay un amplio consenso entre los expertos de que no se debe interrumpir su administración durante el embarazo. Se aconseja no iniciarlo, si no es imprescindible, durante el mismo por las posibles complicaciones derivadas de su toxicidad a otros niveles. Su empleo está contraindicado durante la **lactancia**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar al tratamiento debemos disponer de una bioquímica completa (bioquímica general, ácido úrico y enzimas hepáticas), hemograma y orina básica. Además, debemos descartar la presencia de infecciones activas, prestando especial atención al cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*).

El paciente debe estar correctamente vacunado, estando contraindicada, en líneas generales, la administración de **vacunas** con virus vivos atenuados.

Tras el inicio del tratamiento, se sugiere la realización de **controles analíticos** consistentes en una bioquímica hepática mensual y hemogramas **semanales**, ampliando el tiempo entre ellos según se avanza en la terapia (al menos a intervalos de 3 meses) y estrechándolo si aparece macrocitos, debiendo siempre descartar otras causas.

Pueden evaluarse la **funcionalidad de la TPMT** con la determinación de su actividad enzimática o con un estudio genético, ya que su déficit se ha relacionado con la mielosupresión asociada al uso de azatioprina y con otros efectos adversos del fármaco. Además, se han sugerido otras estrategias para monitorizar de forma individualizada y de modo más fiable la dosis de cómo cambios en el VCM (si la dosis inicial es correcta, el VCM debe aumentar 3-8 fl a los 3 meses y 6-8 fl a los 6 meses; si no se alcanza dicho aumento, incrementar la dosis en 0,5 mg/kg/día. Si el aumento es superior, reducir la dosis en igual cantidad) y la cuantificación de los valores de 6-TGN.

Hay que prestar especial atención a la aparición de **efectos adversos**, destacando por ser más frecuentes las alteraciones gastrointestinales, las infecciones y la mielosupresión.

Además, también pueden aparecer macrocitosis, hepatitis con predominio de colestasis, infertilidad, neoplasias secundarias (linfomas, cáncer de piel, sarcomas, cáncer de cérvix, etc.), erupciones cutáneas, atrofia muscular y, raramente, pancreatitis, neumonitis, etc.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Se debe evitar su uso concomitante con **alopurinol** y con **febuxostat**, dado que aumentan el riesgo de efectos adversos al disminuir la metabolización de azatioprina. Cuando sea imprescindible el uso conjunto con alopurinol se debe disminuir a un 25% de la dosis de estándar. No disponemos de suficiente experiencia combinando azatioprina y febuxostat para hacer recomendaciones en este sentido.

Se debe evitar el uso conjunto con **IECA** (posible leucopenia) o con **aminosalicilatos** (mayor toxicidad por inhibición de TPMT). Cuando sea posible, se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o mielosupresores tales como penicilamina. Además, se han descrito alteraciones hematológicas graves con el uso combinado de azatioprina y **co-trimoxazol**. Por último, la azatioprina disminuye el efecto anticoagulante de la **warfarina**.

DURACIÓN

Al ser un fármaco de acción lenta el efecto terapéutico puede aparecer después de tres meses o más en algunos pacientes. La duración del tratamiento depende de la patología tratada, pero en líneas generales, puede emplearse con seguridad de forma indefinida. No obstante, la continuidad del tratamiento debe reconsiderarse tras diez años de terapia continuada ya que aumenta el riesgo de aparición de neoplasias.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

La determinación de la actividad de la TPMT está recomendada por la FDA antes del inicio del tratamiento; sin embargo, está por demostrar si esta estrategia es coste-efectiva y si debe, definitivamente, aplicarse sistemáticamente en todos los pacientes previamente al uso de azatioprina, ya que no evita la necesidad de realizar controles analíticos rutinarios, al no identificar a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave.

Bibliografía

- Ficha técnica de Imurel®, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/50043/FT_50043.pdf [acceso 24 de abril de 2015].
- Rodríguez Pastore MI, Albarrán Hernández F, Gorroño M, Álvarez-Mon M. [Clinical tolerance to high doses intravenous azathioprine in patients with autoimmune diseases]. *Med Clin (Barc)*. 2003 Mar 22;120(10): 397-9.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. [Individualized therapy with azathioprine or 6-mercaptopurine by monitoring thiopurine methyl-transferase (TPMT) activity]. *Rev Clin Esp*. 2002 Oct;202(10):555-62.

Ciclofosfamida

José Miguel Gómez Verdú, Cristina López Rodríguez

DESCRIPCIÓN

Agente alquilante de la familia de las mostazas nitrogenadas.

NOMBRE COMERCIAL

Genoxal[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En el campo de las enfermedades autoinmunes es utilizado en gran variedad de situaciones (nefritis y otras manifestaciones del lupus, neumopatía intersticial de esclerosis sistémica y otras entidades, vasculitis con afectación de órgano diana, miopatías inflamatorias, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, etc.). Como agente citotóxico también es empleado en el tratamiento de múltiples procesos neoplásicos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al producto.
- De forma prolongada en porfiria, depresión medular grave y cistitis hemorrágica.

PRESENTACIÓN

Comprimidos de 50 mg. Viales de polvo liofilizado de 200 mg y 1 g.

PREMEDICACIÓN

El paciente debe estar bien hidratado (3 L de agua al día, evitar retención urinaria), por lo que puede ser necesario infundir 1 L de SF al 0,9% iv en la hora previa para forzar la diuresis. La administración previa iv de MESNA disminuye la toxicidad de vías urinarias, sobre todo en dosis altas (Dosis de MESNA = Dosis de ciclofosfamida x 0,2); posteriormente repetir la dosis vo (disuelto en zumo o leche) a las 4 y 8 horas.

Además, puede provocar náuseas, por lo que se recomienda administrar previamente 4 mg de ondasetrón iv.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada depende de la vía de administración:

- Oral: 1-2,5 mg/kg/día.
- Intravenosa: se han establecido distintas pautas para el tratamiento de la nefritis lúpica, que se emplean por analogía en otras entidades, siendo las más aceptadas las siguientes:
 - *National Institutes of Health* (NIH): 0,5-1,5 g/m² (máximo 1,5 g) al mes durante 6 meses.
 - *Euro-Lupus*: 500 mg cada 15 días hasta completar un total de 6 infusiones. Una variante de ésta con buenos resultados es la empleada en el Hospital de Cruces (Barakaldo, Vizcaya).

Los viales de 200 mg y 1 g deben reconstituirse con 10 ml y 50 ml de agua para inyección, respectivamente, obteniendo una concentración de 20 mg/ml. Agitar hasta conseguir una solución completa y dejar unos minutos de reposo posterior. En caso de no conseguir una disolución completa, se puede diluir en 100-1.000 ml de SF al 0,9%. Desechar si se aprecian partículas en suspensión o cambios de coloración.

Se administra a temperatura ambiente en perfusión durante 30 minutos para dosis <1 g o 2 horas para dosis >1 g.

Incompatible para administración por la misma vía con **anfotericina B liposomal** y **granisetron**.

Por otro lado, es importante que los comprimidos se manipulen con guantes y se mantenga una adecuada higiene oral cuando se administra por esta vía.

SITUACIONES ESPECIALES

Precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal** (75% de la dosis si CICr 10-50 ml/min; 50% si CICr <10 ml/min. En pautas iv como Euro-Lupus puede no aplicarse tal reducción) o **hepática** (75% de la dosis si bilirrubina 3-5 mg/dl, no administrar si bilirrubina >5 mg/dl). Es un fármaco dializable, por lo que debe administrarse tras la **diálisis**.

Los **hombres y mujeres fértiles** deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante 4 meses tras finalizarlo. No debe emplearse durante el primer

trimestre del **embarazo**. Su uso durante el segundo y tercer trimestre no parece conllevar defectos congénitos, aunque esto no incluye la posibilidad de anomalías en el crecimiento físico y mental. También el uso paterno antes de la concepción, se ha asociado con un caso de anomalías cardíacas y límbicas en un feto.

Su empleo está contraindicado durante la **lactancia**. Puede afectar a la **fertilidad** masculina y femenina.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar al tratamiento debemos disponer de una bioquímica completa (función renal, iones, ácido úrico y enzimas hepáticas), hemograma y orina básica. Además, debemos descartar la presencia de infecciones activas, o tuberculosis latente (*ver capítulo 32*), y es importante conocer si existen antecedentes personales de obstrucción o anomalías de la vía urinaria.

El paciente debe estar correctamente vacunado y se ha de evitar la administración concomitante de **vacunas** con virus vivos atenuados.

Tras el inicio, se realizará seguimiento periódico antes de cada administración con las mismas determinaciones analíticas antes mencionadas, así como una anamnesis y exploración detallada para detectar posibles **efectos adversos**. Entre éstos destacamos la aplasia medular, cistitis hemorrágica, alopecia reversible, gota úrica (lisis celular), infecciones, fibrosis pulmonar, azoospermia, amenorrea, náuseas y vómitos, SIADH.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

En diversos protocolos se ha establecido la profilaxis de infección por *Pneumocystis jiroveci* mediante el empleo de **trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg** (*Seprim Forte*®) 3 días a la semana; sin embargo, cuando la dosis acumulada es inferior a 3-4,5 g puede prescindirse de ésta.

Por otro lado, dado el riesgo de infertilidad, cabe aconsejar al paciente la criopreservación de esperma o el uso de análogos de LHRH (Leuprorelina –*Procrin*®, Triptorelina –*Dcapeptyl*®–), aunque este aspecto se debe individualizar pues dicho efecto adverso está en relación con la edad y la dosis acumulada.

Disponemos de información sobre **múltiples interacciones**, sobre todo, con aquellos fármacos metabolizados por la vía del Citocromo P 450, pudiendo variar los niveles de ambos y sus efectos (prestar especial atención a los antivitaminas K). En terapia combinada, conocemos que puede potenciarse la toxicidad a distintos niveles: hemato-

lógica (IECA, natalizumab, paclitaxel, tiazidas, zidovudina), hepatotoxicidad (azatioprina), cardiotoxicidad (antraciclinas, radioterapia local, trastuzumab, citarabina, pentostatina), neumotoxicidad (amiodarona, factores estimulantes de colonias), nefrotoxicidad (anfotericina B, indometacina), neurotoxicidad (metronidazol), mucositis (inhibidores de la proteasa, busulfán), oncogenicidad (etanercept), trombofilia (tamoxifeno), metabólica (hipoglucemia con insulina).

DURACIÓN

Su toxicidad se relaciona con la dosis acumulada, por lo que se recomienda evaluar la necesidad de prolongar su uso, considerándose seguras dosis acumuladas de hasta 9 g.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

En la actualidad se siguen realizando ensayos clínicos para establecer las dosis más adecuadas en diversas patologías autoinmunes.

Bibliografía

- Ficha técnica de Genoxal®, laboratorio Baxter.
- Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus*. 2007;16(3):212-6.
- Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2015 Jan;34(1):99-105.
- Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Bocchino M, Sanduzzi Zamparelli A, Cappabianca S et al. Low-dose pulse cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD): efficacy of maintenance immunosuppression in responders and non-responders. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):437-44.
- Ruiz-Iratorza G, Danza A, Perales I, Villar I, García M, Delgado S et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):206-14.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.

Ciclosporina

Francisco Javier Hernández Felices, Francisco de Asís Sarabia Marco

DESCRIPCIÓN

Polipéptido que se aísla del hongo *Tolypocladium inflatum*, el cual se une a ciclofilinas inhibiendo la transcripción de genes que producen la activación de linfocitos T.

NOMBRE COMERCIAL

Sandimmun[®], *Sandimmun Neoral*[®] y *Ciqorin*[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En el campo de las enfermedades autoinmunes se utiliza para el tratamiento de:

- Formas graves de psoriasis, en particular del tipo placa, en las que la terapia sistémica ha sido ineficaz.
- Dermatitis atópica grave en las que no es suficiente o adecuada la terapia convencional.
- Síndrome nefrótico secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria en pacientes corticodependientes o resistentes a los mismos o glomerulonefritis membranosa en adultos y niños en los que los glucocorticoides o agentes alquilantes no sean suficientemente eficaces o impliquen riesgos inaceptables. Puede ser utilizada para mantener la remisión inducida por corticoides y bajar las dosis de estos.
- Artritis reumatoide grave en adultos cuando la terapia convencional, incluyendo un producto antirreumático resulte inadecuada.
- Uveítis intermedia o posterior no infecciosa, refractaria, activa con riesgo de pérdida de visión.
- Uveítis de la enfermedad de Behçet.
- Otros.

En otros campos es empleado para prevenir el rechazo agudo y crónico de trasplantes alogénicos de órgano sólido y como profilaxis y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El uso de ciclosporina está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al producto.
- Lactancia.
- Uso concomitante de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) al reducir la concentraciones plasmáticas de ciclosporina.
- Combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida (por ejemplo: bosentán, dabigatrán etexilato y aliskirén).

Además, debe emplearse con precaución en:

- Afecciones cutáneas y en artritis reumatoide si existe alteración de la función renal, hipertensión arterial no controlada y/o infecciones no controladas.
- Alteraciones de la función renal, excepto en el síndrome nefrótico e insuficiencia renal moderada.
- En pacientes con psoriasis que reciben otros inmunosupresores, PUVA, UVB, coal tar y radioterapia.
- En pacientes con síndrome nefrótico con hipertensión arterial no controlada y/o infección no controlada.
- En niños y adolescentes con artritis reumatoide.
- Uso concomitante de metotrexato o tacrolimus.

PRESENTACIÓN

Comprimidos de 25, 50 y 100 mg. Solución oral con concentración de 100 mg/ml. Concentrado de solución para perfusión de 50 mg (1 ml) y 250 mg (5 ml).

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada varía en función de la patología. No obstante, como ya se ha indicado, la ciclosporina es un fármacos ampliamente utilizado en el campo de las EAS –tanto como agente terapéutico, como por su papel “ahorrador de glucocorticoides”–, empleando por analogía las pautas aquí recogidas.

- **Artritis reumatoide:** Durante las 6 primeras semanas, se recomienda 2,5 mg/kg/día, repartidos en dos dosis, por vía oral. La dosis debe reducirse en función de la tolerancia. Se puede aumentar la dosis diaria, pero no debe exceder los 4 mg/kg/día.
- **Síndrome nefrótico:** 5 mg/kg/día para inducción a la remisión en adultos, repartidos en dos tomas, y 6 mg/kg/día en los niños, si la función renal es normal. En la terapia de mantenimiento la dosis se reducirá a la mínima efectiva. Para ello monitorizaremos los niveles plasmáticos (ver más adelante) y la respuesta clínica.
- **Glomeruloesclerosis segmentaria y focal:** 5 mg/kg/día, dividida en dos dosis, administradas cada 12 horas, para mantener unos niveles valle de entre 150 y 200 ng/ml. El tratamiento debe durar un mínimo de 6 meses.
- **Nefropatía Lúpica:** 2-5 mg/kg/día.
- **Uveítis:** 5 mg/kg/día para inducción a la remisión, repartidos en dos tomas, hasta reducir la inflamación de la úvea y mejorar la agudeza visual. Puede aumentarse la dosis hasta 7 mg/kg/día si existe refractariedad en casos limitados. La dosis de mantenimiento debe ser la mínima efectiva.
- **Miopatías inflamatorias:** 2-3,5 mg/kg/día.
- **Psoriasis:** en inducción a la remisión la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. Si pasado un mes no existe mejoría, se puede aumentar sin sobrepasar los 5 mg/kg/día. La terapia de mantenimiento no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día.
- **Dermatitis atópica:** entre 2,5 y 5 mg/kg/día, repartidos en dos tomas, como máximo durante 8 semanas.
- **Colitis Ulcerosa grave:** 4-6 mg/kg/día vo, lo que equivale a una dosis de 2 mg/kg/día iv, en función de la gravedad del paciente, aunque la dosis final debe ajustarse siempre a los niveles plasmáticos del fármaco.
- En otras situaciones como podrían ser alteraciones hematológicas secundarias a lupus, también se emplea ciclosporina siguiendo pautas análogas a las descritas.

Es posible monitorizar los **niveles plasmáticos** de ciclosporina, considerando como rango terapéutico: 150-300 ng/ml. La extracción de la muestra se realizará 2 horas antes de la siguiente toma del fármaco.

La administración iv se reserva para cuando existe intolerancia a la vo, debido al riesgo de anafilaxia. Para ello, se debe diluir el fármaco en SG5% y administrar en 2-6 horas.

SITUACIONES ESPECIALES

La **excreción renal** de ciclosporina es mínima, pero durante su uso hay que hacer controles periódicos de función renal y niveles plasmáticos del fármaco, ajustando la dosis en base a ello. En síndrome nefrótico con función renal alterada se recomienda una dosis inicial máxima de 2,5 mg/kg/día.

Dado que su metabolismo es eminentemente hepático, en pacientes con **insuficiencia hepática** se debe monitorizar los niveles de ciclosporina y ajustarlos.

Los ensayos clínicos han incluido **población pediátrica** a partir de 1 año de edad. Estos pacientes necesitaron y toleraron dosis más elevadas de ciclosporina por kilogramo de peso corporal que las utilizadas en adultos.

Estudios en modelos animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Las mujeres **embarazadas** tienen riesgo de parto prematuro. No debe emplearse durante la **lactancia**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar al tratamiento debemos disponer de una bioquímica completa (función renal, iones, ácido úrico y enzimas hepáticas), hemograma y orina básica. Además, debemos conocer las cifras de **tensión arterial** y descartar la presencia de infecciones activas. Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de **vacunas vivas atenuadas**.

En las visitas de seguimiento se monitorizarán los **niveles plasmáticos** de ciclosporina.

Las **complicaciones** más frecuentes son: nefrotoxicidad (depende de la dosis, creatinina basal y edad), hipertensión arterial, alteraciones neurológicas (mareos, crisis convulsivas, temblor...), aumento de neoplasias cutáneas y linfomas, hiperpotasemia, hiperplasia gingival (sobre todo en administración conjunta con nifedipino) e hipertriosis.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No precisa medicación adyuvante.

Descienden los niveles plasmáticos de ciclosporina: barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona, griseofulvina, metamizol, nafcilina, sulfadimidina iv y trimetoprim iv; rifampicina, octreotida, probucol, sulfadiazina, orlistat, troglitazona, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfonpirazona, terbi-

nafina, bosetan. **Aumentan los niveles plasmáticos de ciclosporina:** el zumo de pomelo, antibióticos macrólidos, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, antagonistas del calcio (como diltiazem, nicardipino, verapamilo) metoclopramida, contraceptivos orales, propafenona, danazol, metilprednisolona (dosis elevada), alopurinol, anti-H2 (cimetidina, ranitidina), cloroquina, amiodarona, ácido cólico y sus derivados, bromocriptina, inhibidores de la proteasa, doxiciclina, imatinib, colchicina, nefazodona.

DURACIÓN

Deberá realizarse una evaluación individualizada.

Bibliografía

Ficha técnica de Sandimmun Neoral®. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/60318/FichaTecnica_60318.html [acceso 24 de marzo de 2016].

Ficha técnica de Sandimmun® 250 mg/5 ml. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/56798/Ficha_Tecnica_56798.html [acceso 24 de marzo de 2016].

Cyclosporine (systemic): Drug information. En: UpToDate, Rose, B.D., Ed., Waltham (MA). [acceso 25 de marzo de 2016].

Cervera Segura R., Ed., Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: Diagnóstico y Tratamiento. Panamericana.
Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic autoimmune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol. 2012;32 Suppl 1:1-35.



Dimetilfumarato

Ainara Sanz Monllor, María Luisa Martínez Navarro

DESCRIPCIÓN

Éster del ácido fumárico con efecto inmunomodulador en la esclerosis múltiple (EM). Aunque el mecanismo de acción es desconocido, los estudios preclínicos sugieren que el beneficio clínico se debe a la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (Nrf2), cuya función es neuro y mieloprotectora, a la regulación de la expresión de citoquinas pro y antiinflamatorias, a favor de estas últimas, y a la reducción de la proliferación leucocitaria, regulando así la respuesta inmune.

NOMBRE COMERCIAL

Tecfidera®.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de primera línea de pacientes mayores de 18 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad al producto.

PRESENTACIÓN

Cápsulas duras gastroresistentes de 120 mg y 240 mg.

PREMEDICACIÓN

Una de las complicaciones más frecuentes del tratamiento con dimetilfumarato es la aparición de rubefacción, sofocos o prurito. La toma conjunta con alimentos y la administración de 325 mg de ácido acetilsalicílico 30 minutos antes de cada toma, durante 3-4 días, disminuye su aparición.

POSOLOGÍA Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis inicial de 120 mg cada 12 horas. Después de 7 días, aumentar a 240 mg cada 12 horas. No se debe partir, triturar, disolver o masticar la cápsula (su película entérica protege de los efectos gastrolesivos).

SITUACIONES ESPECIALES

No son necesarios los ajustes de dosis en pacientes de **edad avanzada**, con **insuficiencia renal o hepática**; aunque se recomienda seguimiento estrecho a los pacientes con insuficiencia renal, hepática o enfermedad gastrointestinal activa grave.

No se recomienda su uso en **menores de 18 años**.

Las **mujeres fértiles** deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No se recomienda utilizar dimetilfumarato durante el **embarazo**. Sólo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios superen a los riesgos para el feto (categoría C de la FDA). Se desconoce si se excreta en la leche materna, por lo que se debe valorar interrumpir la **lactancia** o el tratamiento, tras considerar el balance riesgo-beneficio. Es improbable que afecte a la **fertilidad** humana a las dosis empleadas.

El tratamiento con corticoides durante los brotes no está contraindicado.

No se deben administrar **vacunas atenuadas** durante el tratamiento con dimetilfumarato, excepto casos excepcionales valorando riesgo/beneficio.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Es preciso realizar un **estudio analítico completo** previo al inicio del tratamiento analítica con hemograma, enzimas hepáticas, función renal y orina; así como descartar embarazo. Se recomienda repetir los análisis de función renal y hepática a los 3 y 6 meses del inicio y, posteriormente, cada 6-12 meses. El hemograma se realizará cada 3 meses.

Se debe considerar la interrupción del fármaco en caso de recuentos linfocitarios $<500 \text{ cél/mm}^3$, por el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

En caso de abandono de dimetilfumarato, se debe realizar seguimiento de recuentos linfocitarios hasta que se alcancen los valores normales; valorando posteriormente reanudar el tratamiento en caso de ausencia de opciones terapéuticas alternativas.

Se realizará una **resonancia magnética basal** en los 3 meses anteriores a comenzar el tratamiento, que se repetirá con periodicidad anual. En pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP, se recomienda un control estrecho con esta técnica.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores	
Tratamiento previo	Tiempo de lavado antes de inicio de dimetil fumarato
Interferón beta	No
Acetato de glatirámico	No
Teriflunomida	Entre 3-4 meses o acelerar el proceso de eliminación
Natalizumab	Entre 1-3 meses
Fingolimod	Entre 1-2 meses y cifras de linfocitos normales

Para el **cambio de dimetil fumarato a natalizumab, alemtuzumab o fingolimod**, no se requiere periodo de lavado. En caso de linfopenia, se debe esperar a alcanzar cifras normales de linfocitos para comenzar otra terapia.

Entre las **reacciones adversas** más frecuentes podemos encontrar: rubefacción, prurito, sensación de quemazón, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), linfopenia, elevación de enzimas hepáticas y proteinuria (se recomienda no tomar fármacos nefrotóxicos a la vez).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No se han identificado posibles interacciones con otros fármacos. Su metabolismo se realiza a través de las esterasas, sin ninguna implicación del sistema del citocromo p450 (CYP). El 60% se elimina a través de CO₂, siendo la eliminación renal y fecal escasa (17%).

DURACIÓN

Indefinida salvo intolerancia o ineficacia.

Bibliografía

- Ficha técnica de Tecfidera®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf [acceso 16 de Abril de 2016].
- Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, Greenberg BM, Hemmer B, Stüve O. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. Clin Exp Immunol. 2014 Mar;175(3):397-407.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigator. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.



Fingolimod

Isabel María Sánchez Ortuño, María Luisa Martínez Navarro

DESCRIPCIÓN

Análogo de la esfingosina que, mediante unión al receptor S1P, produce un sequestro de linfocitos en los nódulos linfáticos impidiendo su migración a través de la barrera hematoencefálica hacia el Sistema Nervioso Central.

NOMBRE COMERCIAL

Gilenya®.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En monoterapia en la EMRR muy activa (fármaco de 2ª línea) para los siguientes supuestos:

- Pacientes de 18 años de edad o mayores con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o con acetato de glatirámero, de forma adecuada durante al menos un año. Los pacientes deben haber tenido como mínimo una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM cerebral o al menos 1 lesión que realce con gadolinio. También podemos considerar como ausencia de respuesta el hecho de una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior.
- Pacientes de 18 años de edad o mayores con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones que realcen con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Fingolimod está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben trata-

miento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
- Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Bloqueo AV tipo Mobitz II o superior, síndrome del seno enfermo, historia de bradicardia sintomática o síncope recurrente, QT largo, cardiopatía isquémica conocida, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea del sueño grave o hipertensión no controlada.

PRESENTACIÓN

Cápsulas de 0,5 mg.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLÓGIA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es 0,5 mg al día vía oral.

Tras la primera dosis se deberá realizar monitorización cardiaca continua al menos durante las seis horas siguientes, y si la frecuencia cardiaca a las seis horas es la menor del registro, se deberá continuar hasta completar 20-24 horas.

SITUACIONES ESPECIALES

No precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal**, ni en alteración hepática leve a moderada, aunque debe tenerse precaución en estos pacientes al inicio del tratamiento.

No debe utilizarse en pacientes con **insuficiencia hepática grave**.

Evitar **embarazo** durante el tratamiento con fingolimod y 2 meses tras su suspensión, así como interrumpir la **lactancia**.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con **diabetes mellitus** dada la posibilidad de desarrollar edema macular, y deben realizarse controles oftalmológicos periódicos.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Disponer en el mes previo a su administración de radiografía de tórax, cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*), bioquímica básica, perfil hepático y hemograma. Además de serologías VIH, VHB, VHC y VVZ de los 6 meses anteriores al tratamiento. En aquellos pacientes seronegativos para VVZ se recomienda vacunación previa al inicio de tratamiento (posponiendo el tratamiento un mes tras la vacunación). Finalmente, precisa una RM reciente (menos de 3 meses).

Evitar **vacunación** con virus vivos atenuados.

La **primera dosis** de fingolimod debe administrarse con **monitorización electrocardiográfica**, dado que produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y retrasos de la conducción auriculoventricular. También se han notificado de forma aislada casos de bloqueo AV total, con resolución espontánea. Estas anomalías se resuelven espontáneamente y tienen una duración de unas 24 horas, por lo que se recomienda ingreso hospitalario, realización de ECG previo y otro a las 6 horas de la administración del fármaco (valor máximo del efecto).

Deben realizarse **analíticas de control** de hemograma y función hepática, al mes, a los tres meses, 6, 9 y 12 meses. Después del primer año se recomienda realizar al menos un análisis cada 6 meses, y suspender fingolimod si el recuento de linfocitos es $<0,2 \times 10^9/l$, así como también debe ser suspendido en aquellos pacientes que presenten infección activa grave.

Cuando se reintroduce el fármaco después de haber sido suspendido mas de 15 días se debe volver a monitorizar como en la primera dosis.

Efectos adversos: infecciones (gripe, sinusitis, herpes), bradicardia con la primera dosis, elevación de enzimas hepáticas, linfo/leucopenia, alteración del ánimo. Poco frecuentes: edema macular, encefalopatía posterior reversible.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

El recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento

A pesar de la contraindicación absoluta para su uso combinado, los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o de acetato de glatirámico a fingolimod. Para cambiar de natalizumab a fingolimod se precisa de un periodo de lavado de 2-3 meses. Con respecto a teriflunomida, se elimina lentamente en plasma por lo que se recomienda un periodo de lavado mínimo de 3,5 meses. No se recomienda iniciar el trata-

miento con fingolimod tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos para el paciente.

DURACIÓN

Los datos de seguridad y eficacia disponibles hasta el momento proceden de ensayos clínicos con 2 años de seguimiento. Después de este período, su continuación debe considerarse tras valorar el balance riesgo-beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica de Gilenya®. Novartis® [acceso 15 mayo de 2015].

Ludwig Kappos, Ernst-Wilhelm Radue, Paul O'Connor et al, for the FREEDOMS Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401. February 4, 2010.

Interferón beta

Ainara Sanz Monllor y María Luisa Martínez Navarro

DESCRIPCIÓN

Citocina con efecto inmunomodulador en la esclerosis múltiple (EM). Entre sus efectos postulados se encuentran: reducción en la activación de células T y monocitos, reducción de citoquinas proinflamatorias y aumento de las antiinflamatorias, reducción de la presentación de antígenos y migración de células T en el sistema nervioso central.

NOMBRE COMERCIAL

Avonex[®], Rebit[®], Plegridy[®], Betaferon[®] y Extravia[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Tratamiento de primera línea en pacientes de edad ≥ 16 años con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), que hayan tenido al menos dos brotes durante los dos años anteriores sin evidencia de progresión de la discapacidad.
- Tratamiento de pacientes con único episodio desmielinizante grave (precisa tratamiento con corticoides iv) con alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (al menos dos lesiones clínicamente silentes en la RM ponderada en T2), excluyendo previamente diagnósticos alternativos (**todas las formulaciones excepto Plegridy[®]**).
- IFN β 1a y 1b por vía sc: esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Formas primarias o secundariamente progresivas sin brotes.
- Hipersensibilidad al Interferón beta, al peginterferón natural o recombinante, o a la albumina humana.
- Depresión grave y/o manifiesta ideación suicida.
- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Epilepsia grave refractaria.
- Hepatopatía descompensada.

PRESENTACIÓN

- **Interferón beta 1a intramuscular (IFN β 1a im) (Avonex®):** viales de polvo compactado de 30 μ g. Jeringa precargada con 1 ml de disolvente.
- **Interferón beta 1a subcutáneo (IFN β 1a sc) (Rebif®):** jeringa precargada disponible en tres concentraciones: 8,8 μ g (0,2 ml), 22 μ g (0,5 ml) y 44 μ g (0,5 ml). También disponibles las tres concentraciones en formato cartucho precargado con aplicación mediante dispositivo electrónico (*RebiSmart*®) o manual (*Rebi-Slide*®) y en formato de pluma precargada (*RebiDose*®).
- **Interferón beta 1b subcutáneo (IFN β 1b sc) (Betaferon®/Extavia®):** viales de polvo para solución de 300 μ g (250 μ g/ml). Jeringa precargada con 1,2 ml de disolvente.
- **Interferón pegilado beta 1 a (PegIFN β 1a sc) (Plegridy®):** jeringa precargada disponible en tres concentraciones: 63, 94 y 125 μ g cada uno de ellos en 0,5 ml de solución inyectable.

PREMEDICACIÓN

Para reducir la incidencia y gravedad de los síntomas pseudogripales, se recomienda el uso de un analgésico antipirético antes de la inyección y, posteriormente, pautado según los síntomas.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

- **Interferón beta 1a intramuscular (IFN β 1a im) (Avonex®):** 30 μ g/semanal.
- **Interferón beta 1a subcutáneo (IFN β 1a sc) (Rebif®):** 22 μ g o 44 μ g/tres veces a la semana.
- **Interferón pegilado beta 1 a (PegIFN β 1a sc) (Plegridy®):** 63 μ g, 94 μ g o 125 μ g cada 2 semanas. En caso de olvido de dosis: si faltan >7 días para la próxima, dar inmediatamente y continuar con la siguiente dosis programada. Si faltan <7 días para próxima, dar inmediatamente y comenzar entonces con nuevo calendario de dosis cada 2 semanas a partir de ese momento.
- **Interferón beta 1b subcutáneo (IFN β 1b sc) (Betaferon®/Extavia®):** 250 μ g/cada dos días.

Los distintos tipos de IFN deben administrarse antes de acostarse, acompañados de una ingesta de abundante agua. Se recomienda cambiar el punto de inyección a diario. Al inicio del tratamiento puede efectuarse una fase de ajuste de la dosis para aumentar tolerabilidad.

SITUACIONES ESPECIALES

No requiere ajuste de dosis en caso de **insuficiencia renal o hepática**, aunque en estadios graves, se debe realizar un seguimiento estrecho.

Las **mujeres fértiles** deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Si la paciente se queda embarazada, o tiene previsto hacerlo, se debe considerar la suspensión del fármaco. Está contraindicado su inicio durante el **embarazo**. En mujeres embarazadas con alta tasa de brotes antes de iniciar el tratamiento, hay que valorar riesgo/beneficio de mantener el tratamiento durante el embarazo.

Se desconoce si puede excretarse en la **leche materna** y cómo afecta a la **fertilidad**. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de estos fármacos en **niños y adolescentes**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Se recomienda un control estrecho en pacientes con enfermedad cardíaca y realizar analíticas de control (hemograma, función renal, hormonas tiroideas y enzimas hepáticas) antes del inicio del tratamiento. Posteriormente se repetirán los controles en los meses 1, 3 y 6 una vez iniciado el fármaco. Posteriormente, se establecerán controles periódicos. Además, se realizará cribado de infecciones graves activas o latentes.

Pueden aparecer en suero **anticuerpos neutralizantes** frente al fármaco que reduzcan su actividad biológica.

Entre las **reacciones adversas** más frecuentes se encuentran: el síndrome pseudogripal (más frecuente al inicio), reacciones en el lugar de la inyección (necrosis local de la piel en el caso de IFN β 1a y 1b sc). Para disminuir el riesgo de ésta última, se recomienda utilizar una técnica de inyección aséptica y cambiar el lugar de inyección. En caso de aparición de lesiones necróticas, se recomienda abandonar el tratamiento.

Además, puede aparecer cefalea, leucopenia anemia, trombocitopenia, alteración función hepática, disfunción tiroidea, aumento triglicéridos, depresión, insomnio, síntomas neurológicos transitorios, vómitos, diarrea, sudoración, erupción cutánea, aumento o disminución de peso, palpitaciones, dolores musculares.

Se recomienda retirarlo en caso de aparición de depresión, microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico, mielosupresión grave, gammapatía monoclonal, reacciones de hipersensibilidad e insuficiencia renal o hepática grave.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Se debe tener precaución sobre interacciones con fármacos metabolizados por la vía del citocromo P450. El tratamiento con corticoides durante los brotes no está contraindicado.

DURACIÓN

Indefinida salvo intolerancia o ineficacia. En caso de cambio a otra terapia inmunomoduladora o inmunosupresora, no se necesita periodo de lavado.

Bibliografía

- Ficha técnica de Avonex® (Biogen), Rebif® (Merck Serono), Betaferon® (Bayer), Extavia® (Novartis) y Plegridy® (Biogen).
- Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jan;11(1):33-41.
- Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple Sclerosis, interferon beta-1b and depression: a prospective investigation. *J Neurol*. 2002 Jul;249(7):815-20.
- Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS and Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011 Apr;17(4):423-30.

Leflunomida

Blanca Medina Tovar, Joaquín Vicente Ibáñez

DESCRIPCIÓN

Inmunosupresor, derivado isoxazólico. Se convierte en su metabolito activo A771726 en intestino delgado, hígado y plasma. Impide la proliferación de linfocitos activos por inhibición de la dihidro-orotato deshidrogenasa, implicada en la síntesis de pirimidina. Presenta una extensa circulación enterohepática persistiendo en suero hasta 2 años.

NOMBRE COMERCIAL

Arava[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Según su ficha técnica, está indicado en adultos con artritis reumatoide (como segunda línea) y artritis psoriásica como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME). También se utiliza fuera de ficha técnica en: artritis crónica grave del LES resistente a antipalúdicos y metotrexato, sarcoidosis, artritis idiopática juvenil, esclerodermia, dermatomiositis refractaria y vasculitis ANCA positivas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al producto.
- Insuficiencia hepática.
- Inmunodeficiencia grave.
- Anemia, trombopenia, leucopenia o neutropenia debida a causas distintas de la AR.
- Insuficiencia renal moderada o grave.
- Hipoproteinemia grave como síndrome nefrótico.
- Embarazo y lactancia (ver más adelante).

Precauciones

- En menores de 18 años (baja experiencia de uso).

- Por riesgo de producir enfermedad pulmonar intersticial, se debe evitar su uso en pacientes con enfermedad pulmonar basal.
- Uso reciente o concomitante con fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos. Se recomienda lavado cuando se sustituye por otro fármaco hepatotóxico o hematotóxico como metotrexato.
- Se desaconseja la vacunación con virus vivos.

PRESENTACIÓN

Comprimidos de 10 y 20 mg recubiertos con película y excipiente (60 y 120 mg de lactosa monohidrato, respectivamente).

PREMEDICACIÓN

Debe ingerirse entero con suficiente líquido. Los alimentos no modifican su absorción.

POSOLÓGIA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

Dosis de carga: 100 mg una vez al día durante 3 días.

Dosis de mantenimiento: 20 mg al día en AR, en caso de utilización concomitante con metotrexato se utilizará la dosis de 10 mg día. 20 mg al día en artritis psoriásica.

Dada su mala tolerancia y que el efecto terapéutico comienza a las 4-6 semanas, la dosis de carga se suele obviar en la práctica clínica habitual.

SITUACIONES ESPECIALES

por sus **efectos hepatotóxicos** aditivos se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. La **tensión arterial** se debe controlar antes y posteriormente de forma periódica. No necesita ajuste de dosis en **insuficiencia renal** leve-moderada, está contraindicada en insuficiencia renal grave. En mayores de 65 años no necesita ajuste de dosis.

Es **teratogénico**, incluyendo toxicidad fetal mediada por el varón, por lo que se recomienda medidas anticonceptivas en ambos sexos durante el tratamiento y hasta dos años después. Si se desea embarazo hay que suspenderlo, realizar lavado con colestiramina (8 g cada 8 horas) o carbón activo (50 g cada 6 horas), ambos durante 11 días (efectivo si valores de su metabolito activo A771726 <0,02mg/l en plasma, en dos mediciones separadas 14 días) e intentar concepción después de 3 meses (mínimo 12 semanas).

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una función renal, enzimas hepáticas, albúmina, hemograma y orina. Radiografía de tórax. También se deben descartar infecciones activas, serología de hepatitis B y C y realizar cribado de tuberculosis (*ver capítulo 32*).

El seguimiento debe incluir hemograma y función hepática a las dos semanas de iniciado el tratamiento, posteriormente mensual durante los primeros seis meses y luego, cada 8 semanas. Si durante el seguimiento se observa elevación de GPT entre 2 y 3 veces el límite superior se debe reducir la dosis de 20 mg a 10 mg, o suspenderlo si se tomaba 10 mg, y control semanal de la función hepática. Si persistiera la elevación o hubiera toxicidad grave, se debería suspender e iniciar lavado.

Los **efectos adversos** más frecuentes incluyen: erupción cutánea (síndrome de Stevens-Johnson), alopecia, diarrea, náuseas, distensión abdominal, hipertransaminemia, aftosis oral, leucopenia, infecciones, tos, disnea y enfermedad pulmonar intersticial, neuropatía periférica, hipertensión y pérdida de peso.

En caso de intoxicación o reacción adversa grave, se debe realizar el mismo **procedimiento de eliminación acelerada** del fármaco descrito en caso de embarazo (colestiramina o carbón activo).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Fármacos como la rifampicina aumenta los valores de su metabolito activo. Leflunomida aumenta los valores de: warfarina, fenitoína o tolbutamina debido a su metabolismo por CYP2C9, no así de AINE. No se ha estudiado su empleo junto con antipalúdicos, D-penicilamina, azatioprina u otros inmunosupresores a excepción del metotrexato, por lo que no se debe utilizar junto con otros FAME dada su hepato-hematotoxicidad sinérgica.

DURACIÓN

Se puede emplear como tratamiento crónico si resulta efectivo y hay buena tolerancia.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

El metabolito activo no es dializable.

PUNTOS CLAVE

Las dosis de carga no se utilizan en la práctica clínica por los efectos gastrointestinales secundarios. Debido a su circulación enterohepática posee una vida media muy larga. Está contraindicada en el embarazo y los niveles deben ser monitorizados, después de realizar el protocolo de lavado, antes de la gestación. Requiere una vigilancia exhaustiva de la función hepática sobre todo si se utiliza junto con metotrexato.

Bibliografía

Ficha técnica de Arava®, laboratorio Normon.

ReumaMecum 2ª edición. Josep Blanch, Jordi Monfort. Capítulo 4: Fármacos antirreumáticos moduladores de enfermedad (FAME): metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilo, lefunomida. Pag:38-39.

Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa. Sección 11. Manejo práctico de los tratamientos en las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Capítulo 50: Inmunosupresores, pag: 317.

Metotrexato

Salvador Valero Cifuentes, Joaquín Vicente Ibáñez

DESCRIPCIÓN

Antimetabolito del ácido fólico (inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa), interrumpe la proliferación celular.

NOMBRES COMERCIALES

Me-toject[®], Bertane[®], Ebetrexat[®], Metotrexato Accord[®], Metotrexato Mylan[®], Me-totrexato Pfizer[®], Metotrexato Wyeth[®], Metotrexato Stada[®], Metotrexato Actavis[®], Me-totrexato Ebewe[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) así como en varias neoplasias. En el campo de las EAS su experiencia es extensa y se ha utilizado ampliamente como tratamiento de mantenimiento de numerosas enfermedades, siendo considerado el principal "ahorrador de corticoides". A pesar de la amplia experiencia disponible, en ficha técnica sólo se reconocen unas pocas indicaciones:

- **Indicaciones reconocidas en ficha técnica:** artritis reumatoide (indicado como FAME de elección desde el diagnóstico de la enfermedad); psoriasis refractaria e invalidante, artritis psoriásica y formas poliarticulares de artritis idiopática juvenil cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otros tratamientos; enfermedad de Crohn leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas.
- **Indicaciones fuera de ficha técnica pero en las que se tiene amplia experiencia de uso:** otras espondiloartropatías, especialmente el síndrome de Reiter; Sjögren con clínica articular o cutánea grave; manifestaciones cutáneas o articulares del LES con escasa respuesta a antipalúdicos y corticoides; poli-mialgia reumática que requiere altas dosis de corticoides; arteritis de la temporal y otras vasculitis; sarcoidosis; uveítis; miopatías inflamatorias idiopáticas; esclerosis sistémica con clínica articular o cutánea severa refractaria.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hepatopatía crónica grave, especialmente si es de etiología alcohólica.
- Alcoholismo
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 20 ml/min),
- Discrasias sanguíneas graves preexistentes
- Síndromes de inmunodeficiencia clínica
- Infecciones graves, agudas o crónicas, así como en pacientes con vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos.
- Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida.
- Embarazo y lactancia

PRESENTACIÓN

Comprimidos de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. **Parenteral:** Viales y jeringas precargadas para inyección subcutánea (*Bertanel*[®], *Metobject*[®]) de 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg y 30 mg a concentraciones que varían entre 10 y 20 mg/ml.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

Dosis de inicio

De 7,5 mg a la semana (se recomienda administrar la dosis semanal completa en una toma única, aunque en caso de utilizar la vía oral puede repartirse la dosis semanal total en 3 tomas separadas cada 12 horas). En casos graves con afectación extraarticular puede considerarse una dosis de inicio mayor, de 10 a 15 mg semanales, aunque esto aumenta los efectos adversos.

Dependiendo de la actividad de la enfermedad se debe aumentar la dosis paulatinamente (aumentar 2,5 mg a la semana cada 2 a 6 semanas, según tolerancia) hasta una dosis máxima recomendada de 25 mg por semana (o 30 mg en casos muy seleccionados, sin sobrepasar esta dosis en ningún caso por su toxicidad medular).

Dosis en niños de 2 a 16 años

Inicio a 10-15 mg/m² de superficie corporal una vez a la semana pudiendo aumentar la dosis hasta una dosis máxima semanal de 20 mg/m².

Consideraciones para la vía oral

Su biodisponibilidad disminuye con los alimentos, por lo que se debe tomar en ayunas, al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. No debe tomarse con derivados lácteos. Algunos antibióticos orales (tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles) también disminuyen su absorción intestinal.

Para dosis superiores a 15 mg semanales se prefiere la vía parenteral (mayor biodisponibilidad, tolerancia digestiva y adherencia que la vía oral a esas dosis).

Control durante la administración: medicación para uso domiciliario, no precisa control médico especial en el momento de la toma.

SITUACIONES ESPECIALES

Precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal** (ClCr >50 ml/min sin cambios; ClCr 20-50 ml/min reducir dosis al 50%; ClCr <20 ml/min contraindicado). El aclaramiento de metotrexato no se afecta por hemodiálisis convencional ni diálisis peritoneal por lo que en estas situaciones no se recomienda.

En **insuficiencia hepática** leve puede utilizarse con precaución y monitorización estrecha de hemograma y perfil hepático. En insuficiencia hepática grave o bilirrubina >5 mg/dl está formalmente contraindicado el uso de metotrexato.

En **ancianos** se recomienda precaución aunque no se propone una pauta específica para esta población en ficha técnica. Cabe destacar que se han notificado en ancianos toxicidades de carácter mortal relacionadas con la administración diaria (por confusión) en lugar de semanal.

Está contraindicado en caso de **embarazo** y **lactancia**. En **niños** menores de 2 años de edad no está recomendado debido a la escasez de datos sobre seguridad.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar al tratamiento debemos disponer de radiografía de tórax, una analítica completa (hemograma, función renal, coagulación, bilirrubina, albúmina y enzimas hepáticas), orina básica y serología de VHB y VHC. Debemos solicitar durante el tratamiento

(como mínimo una vez al mes durante los tres a seis primeros meses y después, cada tres meses) hemograma, enzimas hepáticas, pruebas de la función renal y análisis de orina. No es necesario realizar de forma rutinaria pruebas de función respiratoria ni radiografías de tórax de control si no aparece clínica. En casos muy seleccionados se recomienda la realización de una biopsia hepática previa al tratamiento (leer más adelante).

Entre los efectos secundarios que pueden aparecer durante el tratamiento y debemos monitorizar se encuentran (por orden de frecuencia):

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes (>10% de los pacientes) son la estomatitis, la dispepsia, náuseas y pérdida de apetito. Más raros son la mucositis grave, con úlceras orales y gastrointestinal hasta casos de hemorragia digestiva y perforación. Ante la sospecha de mucositis ulcerosa (aftosis orofaríngea grave, diarrea importante o con productos patológicos, hematemesis...) se debe suspender metotrexato por riesgo de perforación intestinal.

Toxicidad hepática

Las elevaciones leves y transitorias de transaminasas (menos de 3 veces el límite superior de la normalidad) se describen en más del 10% de los pacientes, pero la toxicidad hepática grave es excepcional a las dosis normalmente utilizadas. En tratamientos prolongados con altas dosis acumuladas puede ocasionar cirrosis hepática (raro). Los pacientes con psoriasis tienen más riesgo de desarrollar toxicidad hepática, por lo que anteriormente se recomendaba la realización de una biopsia hepática previa, práctica hoy en desuso. En su lugar se recomienda valorar los factores de riesgo de hepatopatía (alcohol, esteatosis hepática, fármacos...) y realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes. Además, dada la amplia oferta de otros tratamientos, ante el riesgo de toxicidad hepática, se recomienda decantarse por otra opción terapéutica.

Toxicidad hematológica

Citopenias de cualquier serie, siendo lo más frecuente la leucopenia. Puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras (aunque es un efecto dosis-dependiente), por lo que conviene monitorizar.

Toxicidad pulmonar

Poco frecuente (<5%) e independiente de la dosis, puede ser aguda o crónica y la mayoría de los casos ocurren durante los dos primeros años de tratamiento. La forma

aguda suele ser más precoz (semanas-meses desde el inicio de metotrexato) y a menudo asocia fiebre pudiendo simular un cuadro infeccioso (la eosinofilia es frecuente y puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial). Es preciso disponer una radiografía de tórax previa al tratamiento y estar alerta por si aparecen síntomas respiratorios durante el mismo, solicitando espirometría con DLCO y radiografía de tórax. La afectación pulmonar requiere la suspensión inmediata del fármaco.

Toxicidad renal: muy infrecuente, aunque conviene monitorizar la función renal ya que se han descrito alteraciones leves del aclaramiento de creatinina, que pueden aumentar el riesgo de toxicidad hepática o hematológica por el aclaramiento renal del metotrexato.

Existen otros efectos adversos frecuentes a tener en cuenta: parestesias periféricas.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

La administración concomitante de **ácido fólico** reduce los efectos adversos de metotrexato (hematológicos y hepáticos) sin reducir su eficacia: se recomiendan **5 mg** de folato semanales, administrados el día siguiente de la toma de metotrexato. El ácido fólico con mayor frecuencia puede alterar la eficacia del metotrexato y se recomienda solo en casos de intoxicación o para prevenir efectos secundarios a dosis más elevadas (no utilizadas en EAS).

Interacciones con medicación concomitante

Con frecuencia se utiliza asociado a otros fármacos inmusupresores por lo que debemos tener en cuenta una serie de factores. Los AINE y salicilatos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metotrexato por lo que uso no se recomienda si se utilizan dosis elevadas de metotrexato. La combinación con leflunomida aumenta el riesgo de toxicidad hepática y hematológica. Las penicilinas, sulfonamidas y ciprofloxacino pueden reducir la eliminación renal de metotrexato y aumentar sus niveles plasmáticos.

Hepatotoxicidad por fármacos concomitantes

Se incluye azatioprina, retinoides, sulfasalazina, ciclosporina, y especialmente leflunomida. En estos casos aumentar la frecuencia de controles analíticos de función hepática. La asociación con leflunomida debe ser valorada cuidadosamente.

Profilaxis infecciosa

No se recomienda la profilaxis universal de la infección por *Pneumocystis jirovecii*. En caso de ser necesaria se prefiere evitar el cotrimoxazol (se han descrito casos de toxi-

cidad hematológica en el tratamiento concomitante de ambos fármacos). Como alternativas se encuentra la pentamidina inhalada o la atovacuona oral (consultar en fuente específica).

Anticoncepción

Después del tratamiento de cualquier miembro de la pareja con metotrexato, se recomienda que las mujeres no se queden embarazadas hasta transcurridos de 3 meses a 1 año; en el caso de los hombres esperar 3 meses.

Bibliografía

Ficha técnica de Metoject®. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/711110/FT_711110.pdf

Ficha técnica de Metotrexato Wyeth®. Disponible en:

http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/socioprofs/documentacion/vademecum/2013/pfizer/FT_MET_OTREXATOWYETH_2_5_mg_comp_MAR11_V01.pdf

Saag KG et al (American College of Rheumatology) American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762.

Kalb R, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009 May;60 (5):824-37.

Micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico

Juan Francisco Laso Trillo, Ana Belén Melgarejo González

DESCRIPCIÓN

Pro-fármaco del ácido micofenólico (MPA), que frena la proliferación linfocítica al suprimir la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina mediante inhibición selectiva, no competitiva y reversible de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa.

NOMBRES COMERCIALES

Micofenolato de mofetilo: *Cellcept*[®] y *Myfenax*[®]. Micofenolato sódico: *Myfortic*[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En el campo de las enfermedades autoinmunes es utilizado en gran variedad de situaciones (nefritis y otras manifestaciones del lupus, hepatitis autoinmune, miastenia gravis, psoriasis...). También es empleado como inmunosupresor en la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático (únicas indicaciones aprobadas en ficha técnica).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Su uso está cointraídicado en caso de hipersensibilidad al producto (principio activo y excipientes). Evitar en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo y Síndrome de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Limitar la exposición de los pacientes a la luz solar y a la luz ultravioleta, mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto, para minimizar el riesgo de cáncer de piel.

PRESENTACIONES

- **Micofenolato de mofetilo:** comprimidos recubiertos de 500 mg, cápsulas duras de 250 mg, frascos de polvo para suspensión oral con 1g/5 ml y viales de polvo para solución intravenosa de 500 mg.
- **Micofenolato sódico:** comprimidos gastrorresistentes de 180 mg y 360 mg.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

Se recomienda iniciar a dosis de 1 g/día por vía oral (repartido en dos dosis) en la forma de micofenolato mofetilo o 720 mg (repartido en dos dosis) en la forma de micofenolato sódico. Estas dosis se irán incrementando progresivamente, en dos semanas, para alcanzar la dosis de 2-2,5 g/día (micofenolato de mofetilo) o 1.440-1.800 mg (micofenolato sódico), repartidos en 2-3 tomas diarias.

Los viales con 500 mg de polvo para perfusión intravenosa deben prepararse en dos pasos:

- En primer lugar, reconstituir el contenido de cada vial con 14 ml de SG al 5 %. La reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas. Agitar suavemente el vial para disolver el medicamento, se produce una solución ligeramente amarilla. Inspeccionar la solución resultante y descartar el vial si se observan partículas o alteración del color.
- Posteriormente, para cada dosis de 1 g, diluir el contenido de dos viales reconstituidos (aproximadamente 2 x 15 ml) en 140 ml de SG al 5 %. La concentración final de la solución es de 6 mg/ml de micofenolato de mofetilo. Inspeccionar la solución y si se observan partículas o alteración del color desecharla para perfusión.

Tras la reconstitución hasta una concentración de 6 mg/ml, se debe administrar mediante perfusión intravenosa lenta en un período superior a 2 horas, bien por vía periférica o central. **Nunca debe ser administrada mediante inyección iv rápida o bolus.** Si la solución para perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución debe efectuarse dentro de las 3 horas siguientes, manteniéndose entre 15 y 30°C.

Por vía oral, tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. No romperlos ni triturarlos.

SITUACIONES ESPECIALES

No hay datos establecidos sobre ajuste de dosis en pacientes con **insuficiencia renal**, aunque puede ser necesario el uso de dosis más bajas, ya que la exposición al MPA parece estar inversamente relacionada con la función renal. No se elimina con la diálisis, por lo que no son necesarias dosis suplementarias. No es necesario ajuste de dosis en **insuficiencia hepática**.

Contraindicado en **embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil** que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS

Antes de iniciar al tratamiento debemos disponer de una bioquímica completa (función renal, iones, ácido úrico y enzimas hepáticas, inmunoglobulinas), hemograma y orina básica. Además, debemos descartar la presencia de infecciones activas (*ver capítulo 32*) y es importante conocer si existen antecedentes de enfermedades digestivas graves. El paciente debe estar correctamente vacunado y se ha de evitar la administración concomitante de **vacunas** con virus vivos atenuados.

Tras el inicio, se realizará **seguimiento periódico** con las mismas determinaciones analíticas antes mencionadas, así como una anamnesis y exploración detallada para detectar posibles efectos adversos. Así mismo, deberá realizarse hemograma una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año por el riesgo de neutropenia.

Los principales **efectos adversos** son digestivos (nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, y con menos frecuencia úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal), hematológicos (leucopenia, anemia no-hemolítica, trombopenia), infecciones y teratogenicidad.

Se debe prestar especial atención a la **neutropenia**, interrumpiendo o finalizando el tratamiento si desarrollase neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1,3 \times 10^3/\text{ml}$).

Respecto a las infecciones hay que tener en cuenta que pueden producirse **reactivaciones de virus latentes**, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC).

Los pacientes en tratamiento inmunosupresor presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias, especialmente tumores cutáneos (no melanoma).

Se han notificado casos de **hipogammaglobulinemia** (asociándose a infecciones recurrentes), **bronquiectasias**, aplasia eritrocitaria pura y casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Existe información sobre múltiples **interacciones**, aunque la mayoría no son clínicamente relevantes:

- Pueden elevarse las concentraciones séricas de ambas sustancias durante la administración conjunta de micofenolato y aciclovir-valaciclovir, ganciclovir-valganciclovir y cualquier otro fármaco con secreción tubular renal.

- También es posible el descenso de los niveles de MPA con la administración conjunta de: antiácidos e inhibidores de la bomba de protones, colestiramina, rifampicina, sirolimus, sevelamer, norfloxacin, ciprofloxacino, metronidazol y amoxicilina-clavulánico.
- **Uso concomitantes con otros inmunosupresores:** si se cesa la administración concomitante de ciclosporina A, es previsible un aumento de las concentraciones del MPA. No se recomienda administrar micofenolato al mismo tiempo que azatioprina, ya que su administración conjunta no se ha estudiado.

DURACIÓN

Individualizar según paciente y patología.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

En la actualidad se siguen realizando ensayos clínicos para establecer las dosis más adecuadas en diversas patologías autoinmunes.

Bibliografía

- Ficha técnica de Cellcept® y Myfenax®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema> [acceso 4 de abril de 2015].
- Ficha técnica de Myfortic®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema> [acceso 4 de abril de 2015].
- Abd Rahman AN, Tett SE, Staatz CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in patients with autoimmune disease. *Clin Pharmacokinet.* 2013 May;52(5):303-31.
- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic autoimmune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2012;32 Suppl 1:1-35.

Tacrolimus

Ángela Santo Manresa, Eva Pilar García Villalba

DESCRIPCIÓN

Macrólido inhibidor de la calcineurina que limita la actividad de transmisión de señales de los linfocitos T y la transcripción de la interleucina 2. Perfil similar a la ciclosporina, menos tóxico y más potente.

NOMBRE COMERCIAL

Prograf[®], Modigraf[®], Advagraf[®], Envarsus[®] y Protopic[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Sus principales indicaciones en ficha técnica son la profilaxis y el tratamiento del rechazo de trasplante de órgano sólido.

Sin embargo, en el campo de las enfermedades autoinmunes se utiliza tacrolimus en gran variedad de patologías sobre la base de una amplia evidencia científica:

- Tratamiento de diversas manifestaciones del lupus.
- Hepatitis autoinmunes.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Celiaquía.
- Cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante.
- Esclerosis sistémica.
- Miastenia gravis.
- Dermatitis atópica y manifestaciones dermatológicas de entidades autoinmunes (formulación tópica).
- Otros.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad a tacrolimus o a otros macrólidos.
- Evitar combinación con ciclosporina.
- Minimizar la exposición a la luz solar y evitar el empleo de luz ultravioleta (combinada o no con psolarenos), mientras se emplee su presentación tópica.

PRESENTACIÓN

- **Prograf®**: cápsulas de 0,5 mg, 1 mg y 5 mg. Solución para perfusión con viales de 1 ml con 5 mg de tacrolimus.
- **Advagraf®**: cápsulas duras de liberación prolongada de 0,5 mg, 1mg, 3 mg y 5 mg.
- **Envarsus®**: comprimidos de liberación prolongada 0,75 mg, 1 mg y 4 mg comprimidos.
- **Modigraf®**: granulado para suspensión oral de 0,2 mg y 1 mg.
- **Protopic®**: pomada al 0,03% y 0,1%.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis puede variar según la clínica y la tolerancia de cada paciente. La **forma oral** (*Prograf®*) se toma repartida en dos tomas diarias. La **forma oral de liberación prolongada** (*Advagraf®* y *Envarsus®*), generalmente se administra en una única toma, por las mañanas y en ayunas. En aquellos pacientes que no toleren la forma oral, puede administrarse en **forma iv continua** durante 24 horas, a una dosis que cumpla una **relación de 1/5** de la dosis oral recomendada. En cuanto al cambio de presentación entre las formas orales, es importante **mantener a los pacientes con una única formulación**, no combinando la forma oral de liberación inmediata con la presentación de liberación prolongada. La **conversión** de *Prograf®* (liberación inmediata) a *Advagraf®* (liberación prolongada) se realiza en una relación 1:1, manteniendo la dosis diaria total; sin embargo, la conversión de *Prograf®* a *Envarsus®* se realiza en una relación 1:0,7 (mg:mg), por lo que la dosis de mantenimiento de *Envarsus®* debe ser un 30 % menor que la dosis de *Prograf®* o *Advagraf®*.

- **Dosis de formulación sistémica: 0,1-0,2 mg/kg/día**: no obstante estas dosis pueden rebasarse teniendo en cuenta que nos guiaremos más por la valoración clínica del paciente, la tolerancia al fármaco y los niveles plasmáticos de tacrolimus. Sobre la base de la experiencia acumulada en el trasplante de órgano sólido y las enfermedades autoinmunes sabemos que son seguros **niveles plasmáticos entre 5 y 15-20 ng/ml**.
- **Dosis tópica inicial**: inicialmente aplicar la pomada al 0,1% cada 12 horas hasta eliminar la lesión, intentando cambiar a la presentación al 0,03% si la evolución lo permite. En caso de recidiva, retomar la pauta inicial. En caso de no observar mejoría a las 2-3 semanas, debemos considerar otras opciones terapéuticas.

- **Dosis tópica de mantenimiento:** una aplicación diaria al 0,1% dos veces a la semana, dejando un mínimo de 48 horas libres de tratamiento entre cada aplicación. En caso de cumplir 12 meses de tratamiento hay que revisar la necesidad de seguir empleándolo, pues no disponemos de datos de seguridad.

SITUACIONES ESPECIALES

Puede precisar reducir la dosis para mantenerla dentro de los límites recomendados en casos de **insuficiencia hepática** grave. No es necesario realizar ajustes de dosis en casos de **insuficiencia renal**; sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal. Los pacientes de **raza negra** pueden necesitar dosis superiores de tacrolimus.

Durante el **embarazo**, puede considerarse su uso (clase C de la FDA), cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto (abortos). Se excreta por la leche materna, por lo que durante la **lactancia** se recomienda no emplear tacrolimus o bien suspender la lactancia.

En modelos animales se ha observado un efecto deletéreo sobre la **fertilidad** masculina (disminución del número y movilidad de los espermatozoides).

EVALUACIÓN, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar el tratamiento debemos disponer de un ECG, una bioquímica general con función renal, iones (incluidos potasio y magnesio), función hepática, hemograma y coagulación. Además solicitaremos serologías recientes (menos de 3 meses) de VIH, VHB, VHC y VEB (IgM e IgG anti-VCA) y realizaremos un cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*).

Posteriormente, la determinación de analítica se repetirá con las visitas de revisión, prestando especial atención a la función renal e iones (cada 2 semanas inicialmente y luego cada 2 meses). Junto a ello se realizará seguimiento clínico controlando la tensión arterial, cambios en el ECG de base (inicialmente, a los 3 meses y después a los 9-12 meses), así como el estado mental y visual del paciente.

Existe un riesgo de trastorno linfoproliferativo asociado al VEB, por lo que antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus debe determinarse la serología VEB. En caso de sospecha de reactivación o primoinfección debe realizarse PCR de confirmación.

Los pacientes deben estar debidamente vacunados, y evitarse el uso de **vacunas** vivas atenuadas.

Entre los **efectos secundarios** descritos con su uso, podemos destacar: infecciones, anemia, leucopenia, trombopenia, diabetes mellitus, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular tipo *Torsades de Pointes*, hipertrofia ventricular o del septum, aplasia pura eritrocitaria, el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), la nefropatía asociada al virus BK y LMP asociada a virus JC, insomnio, alteraciones visuales, tinnitus, cefalea.

Monitorización de los niveles plasmáticos

Tras su inicio, es recomendable medir los niveles del fármaco en una segunda visita que debe ser próxima a la inicial. La determinación debe realizarse **a las 24 horas de la última dosis** y justo antes de la nueva dosis. La frecuencia del control ha de establecerse en base a las necesidades clínicas y tras la conversión entre las distintas formulaciones, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor o administración simultánea de sustancias que pueden alterar sus concentraciones sanguíneas. Tras los ajustes, el fármaco puede tardar varios días en alcanzar unos niveles estables.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Tacrolimus se puede usar en combinación con otros fármacos inmunosupresores como glucocorticoides o anticuerpos mono/policlonales.

No se recomienda la **combinación con ciclosporina** y hay que tener gran precaución en pacientes previamente tratados con ésta. En caso de considerar necesario el empleo de tacrolimus tras el uso de ciclosporina, el primero debe iniciarse tras determinar la concentración plasmática de ciclosporina. Cuando son elevados debemos retrasar la administración. En la práctica clínica, se inicia entre **12 y 24 horas después de cesar la ciclosporina**. A pesar de ello, la monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará tras el cambio ya que puede afectarse su eliminación.

Además de la ciclosporina, múltiples sustancias pueden alterar el metabolismo y, por tanto, los niveles de tacrolimus, especialmente los inhibidores/inductores de los citocromos hepáticos (antibióticos, antifúngicos, lansoprazol, etc.). Junto a ello, dos productos naturales pueden aumentarlo (zumo de pomelo) o disminuirlo (hierba de San Juan), por lo que no deben consumirse.

A su vez, el tacrolimus, puede alterar los niveles plasmáticos de otros medicamentos como anticonceptivos o fenitoína y potenciar la nefrotoxicidad de antibióticos, AINE o antivirales.

Por otro lado, debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con **hiperpotasemia** debemos tener especial precaución a la hora de emplear diuréticos ahorradores de potasio.

Finalmente, no se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores y posteriores al uso de la presentación en pomada.

DURACIÓN

Individualizar según paciente y patología. En la administración sistémica se ha empleado de forma prolongada (años). No disponemos de datos de seguridad más allá de 12 meses para la presentación tópica.

Bibliografía

Ficha técnica Advagraf®, Prograf®, Modigraf®, Envarsus® y Protopic®.

Yap DYH, Ma MKM, Mok MMY, Kwan LPY, Chan GCW, Chan TM. Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12): 2232-7.

Barraclough KA, Isbel NM, Johnson DW, Campbell SB, Staatz CE. Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? *Drugs*. 2011 Aug 20;71(12): 1561-77.

Tzellos TG, Kouvelas D. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: an evidence-based evaluation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;64(4):337-41.



Talidomida

Aránzazu Sobrao López, María de la Paz Egea Campoy

DESCRIPCIÓN

Derivado sintético del ácido glutámico, compuesto por la mezcla equivalente de dos enantiómeros (S) y (R), que rápidamente se interconvierten en condiciones fisiológicas. El enantiómero (R) es responsable de sus propiedades sedantes, mientras que el enantiómero (S) está relacionado con los efectos teratogénicos de la talidomida a través de un complejo mecanismo de acción que engloba efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antiangiogénicos y antitumorales directos.

NOMBRE COMERCIAL

Thalidomide Celgene®.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Se emplea en múltiples afecciones entre las que se encuentran la artritis reumatoide, enfermedad de Behçet, sarcoidosis, panarteritis nodosa, aftosis recurrente benigna, lupus cutáneo en sus distintas variantes, prurigo nodular o actínico, prurito urémico, histiocitosis X del adulto, eritema multiforme, enfermedad de Crohn, etc.

También se emplea como antineoplásico en entidades como el mieloma múltiple.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad a talidomida o a alguno de sus excipientes.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en edad fértil.

PRESENTACIÓN

Comprimidos de 50 mg.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA MEDICACIÓN

La dosis oral recomendada es de 200 mg al día (4 capsulas). Se debe tomar una dosis única, con independencia de las comidas y preferiblemente por la noche, por su efecto sedante. En función de la respuesta, se puede reducir a dosis de mantenimiento de 50-100 mg diarios.

SITUACIONES ESPECIALES

En **insuficiencia renal y hepática** no ha sido estudiado y no se pueden hacer recomendaciones de dosis. No requiere ajuste de dosis en pacientes de **edad avanzada**.

Está absolutamente contraindicado durante el **embarazo** por su carácter teratogénico, por lo que no se debe administrar en mujeres en **edad fértil** que no sigan tratamiento anticonceptivo.

No disponemos de recomendaciones para su uso en **población pediátrica**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Debido al alto **riesgo teratogénico** del fármaco y sus efectos secundarios, el uso de este medicamento es muy restrictivo y está protocolizado mediante un *Programa de Prevención del Embarazo*. Para ellos se debe cumplimentar un formulario específicos antes de iniciar el tratamiento según se trate de un paciente femenino con/sin capacidad de gestación, o un paciente varón. En todo caso se deberá informar al paciente de los riesgos asociados al uso de este medicamento, y de la posible existencia de tratamientos alternativos.

En la mujer en edad reproductiva es imprescindible la realización de un test de gestación antes del inicio del tratamiento, semanalmente durante el primer mes y posteriormente un test cada 2-4 semanas. También es imprescindible el uso de anticoncepción hormonal desde un mes antes del inicio de la terapia en mujeres, y el uso de preservativos en varones.

Se deberá realizar un examen clínico neurológico y electrofisiológico antes del inicio del tratamiento y cada tres meses posteriormente, para descartar la existencia de **neuropatía periférica** asociada (20-50% de los pacientes de predominio sensorial).

También se deberá administrar **trombopprofilaxis** como mínimo durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombotico adicionales. En caso de que apareciera cualquier evento tromboembólico, se deberá interrumpir tratamiento con talidomida e iniciar una terapia estándar de anticoagulación. Una vez controladas las complicaciones del episodio tromboembólico, se podrá

reiniciar tratamiento con talidomida con la dosis inicial y continuar con el tratamiento anticoagulante, tras una valoración riesgo/beneficio.

Debido a la **toxicidad hematológica** también deberán realizarse hemogramas de control cada semana durante el tratamiento.

Puede que sea necesario aumentar el intervalo posológico, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, dependiendo del grado de toxicidad según la escala NCI-TCI (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

Otros efectos adversos son: sedación, estreñimiento, edemas periféricos sequedad mucosa oral y nasal, somnolencia, náuseas, eritema cutáneo. Menos frecuentes: bradicardia neutropenia irregularidades menstruales, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Durante los primeros cinco meses de tratamiento también se debe utilizar anticoagulación profiláctica.

Respecto a las interacciones medicamentosas, la talidomida aumenta la acción sedante de: ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados opiáceos, barbitúricos o alcohol. Debe usarse con precaución con medicamentos que puedan producir neuropatía periférica tales como vincristina y bortezomib. También puede inducir bradicardia por lo que se recomienda precaución al administrarse asociado a betabloqueantes o inhibidores de la colinesterasa.

DURACIÓN

En mujeres fértiles la duración será de 4 semanas de tratamiento y para continuar con el tratamiento se necesita una nueva prescripción. Para todos los demás pacientes el tratamiento deberá limitarse 12 semanas, precisando nueva prescripción para continuar con el tratamiento.

Bibliografía

- Ficha técnica de Talidomida Celgene®. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
- Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. [Current therapeutic indications of thalidomide and lenalidomide]. *Med Clinica*. 2014 Apr 22;142(8):360-4
- Bielsa Marsol I. Indicaciones de talidomida y sus derivados en dermatología. *Piel*. Vol. 28. Núm. 10. Diciembre 2013. doi: 10.1016/j.piel.2013.01.017



Teriflunomida

Isabel María Sánchez Ortuño, María Luisa Martínez Navarro

DESCRIPCIÓN

Es un inhibidor de la síntesis *de novo* de pirimidinas con propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras, siendo el principal metabolito activo de leflunomida, fármaco autorizado en Europa desde 1999 para el tratamiento de artritis reumatoide.

NOMBRE COMERCIAL

Aubagio[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con EMRR.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Teriflunomida está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a teriflunomida o a alguno de sus excipientes.
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
- Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Insuficiencia renal grave en tratamiento con diálisis.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable.

PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos de 14 mg.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es 14 mg al día vo.

SITUACIONES ESPECIALES

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con **insuficiencia renal** leve, moderada o grave, pero no debe utilizarse en insuficiencia renal en tratamiento con diálisis. No debe utilizarse en pacientes con **insuficiencia hepática grave**.

Carecemos de datos en pacientes entre **10-18 años** así como en **mayores de 65 años** con respecto a seguridad y eficacia del fármaco. No hay recomendación específica de **0-10 años**.

Está contraindicado en mujeres **embarazadas** o en **edad fértil** que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable. Puede causar **teratogenicidad** si se administra durante el embarazo y hasta 2 años tras la suspensión del tratamiento. Debe evitarse en la **lactancia**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Disponer en el mes previo a su administración de radiografía de tórax, cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*), bioquímica básica, perfil hepático y hemograma. Además de serologías VIH, VHB y VHC de los 6 meses anteriores al tratamiento (negativas) y serología de virus varicela Zóster (positiva). En los pacientes seronegativos para VVZ se recomienda vacunación previa al inicio del tratamiento (postponiendo el mismo hasta un mes tras la vacunación).

Debe realizarse control de la **tensión arterial** durante el tratamiento y **analíticas de control** con hemograma (monitorización de linfocitos) y función hepática, cada 15 días durante los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento. En caso de reacciones hematológicas graves, hay que interrumpir el tratamiento con teriflunomida y cualquier tratamiento mielosupresor simultáneo y considerar un procedimiento de eliminación acelerada (*ver más adelante*).

Evitar **vacunas atenuadas vivas**. Advertir a mujeres en edad fértil sobre su potencial teratogenicidad. Ante retraso en la menstruación o sospecha de embarazo, si este se confirma, es posible que un procedimiento de eliminación acelerada tras el primer retraso de la menstruación pueda disminuir el riesgo para el feto.

Sus **efectos adversos** destacables son: náuseas, diarrea, caída del pelo, cefalea, ansiedad, neuropatía periférica, infecciones, alteraciones hematológicas graves, elevación de transaminasas, enfermedad pulmonar intersticial, erupciones cutáneas, exacerbación del dolor postraumático.

En caso de intoxicación o efectos adversos graves se debe realizar un **procedimiento de eliminación acelerada**: Colestiramina 8 g administrado 3 veces al día durante 11 días (si no se tolera bien, se puede administrar 4 g 3 veces al día). De forma alternativa se puede utilizar carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, tarda una media de 8 meses en alcanzar concentraciones en plasma inferiores a 0,02 mg/l, aunque debido a la variación individual en el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años.

En cualquier caso, los niveles del fármaco seguros para la fertilización deben estar por debajo de 0,02 mg/l (en 2 mediciones separadas un mes).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Los inductores potentes del citocromo P450, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina o fenobarbital, pueden reducir de manera considerable los niveles de teriflunomida.

Por otro lado, hay que prestar especial atención a la transición entre teriflunomida y otros fármacos para la EM. De este modo, no se requiere un tiempo de espera al iniciar teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatirámico, o al iniciar interferón beta o acetato de glatirámico tras teriflunomida.

Sin embargo, sí hay que tener precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a teriflunomida (mínimo 2-3 meses de tiempo de lavado), o a la hora de cambiar de fingolimod a teriflunomida (mínimo 6 semanas desde interrupción de fingolimod).

DURACIÓN

Los datos de seguridad y eficacia disponibles hasta el momento proceden de ensayos clínicos con 2 años de seguimiento. Después de este período, su continuación debe considerarse tras valorar el balance riesgo-beneficio.

Bibliografía

Ficha técnica de Aubagio®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human_/002514/WC500148682.pdf [acceso 29 de abril de 2016]

Vermersch et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal* 2014, Vol. 20(6) 705-16.

TERAPIAS BIOLÓGICAS



Abatacept

Ángela Santo Manresa, María del Rocío González Molina

DESCRIPCIÓN

Proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito T citotóxico humano, que modula de forma selectiva una señal co-estimuladora clave para la activación completa de los linfocitos T CD28. Se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

NOMBRE COMERCIAL

Orencia[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Se recogen en ficha técnica el tratamiento de la **artritis reumatoide (AR)** y la **artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)**, ambas en fase activa con actividad moderada a grave, en combinación con metotrexato, en pacientes que no han respondido a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo el metotrexato o un antiTNF- α . En la artritis idiopática juvenil, el tratamiento con abatacept está indicado en pacientes pediátricos a partir de los 6 años, en su formulación intravenosa.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Infecciones graves y no controladas.
- No se recomienda su combinación con antagonistas del TNF- α .

PRESENTACIÓN

Viales de polvo concentrado para solución y perfusión, con 250 mg de abatacept (25 mg/ml). Jeringas precargadas de 1 ml con 125 mg (125 mg/ml) para administración subcutánea.

PREMEDICACIÓN

Las reacciones alérgicas han sido notificadas como poco frecuentes, por lo que no se recomienda premedicación de forma generalizada para prevenir estos eventos.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

En general, la dosis recomendada de abatacept iv es de 10 mg/kg cada 4 semanas y la dosis sc es de de 125 mg cada 7 días.

Artritis reumatoide

- *Pauta iv:*
 - Peso corporal <60 kg: utilizaremos 500 mg de abatacept o 2 viales.
 - Entre 60 y 100 kg, la dosis de 10 mg/kg equivale a 750 mg de abatacept, que se corresponden con 3 viales (250 mg por vial).
 - En el caso de pesos >100 kg, la dosis será de 1.000 mg, que se corresponden con 4 viales de abatacept.

La dosis recomendada se debe administrar en perfusión intravenosa durante 30 minutos. Primero administraremos una dosis inicial de abatacept, después a la 2ª y a la 4ª semana tras la primera; posteriormente se debe administrar cada 4 semanas. No precisa de ajuste de dosis en caso de utilizarlo en combinación con otros FAME, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos.

- *Pauta sc:* Abatacept sc se puede iniciar con o sin dosis de carga iv. La dosis es de 125 mg administrada de forma semanal, con independencia del peso. Si se administra una perfusión iv, como dosis de carga, los primeros 125 mg de abatacept sc se deben administrar en las primeras 24 horas desde la perfusión, seguidos de la dosis de 125 mg semanalmente.

Artritis Idiopática Juvenil

- *Pauta iv:*
 - Para pacientes con artritis idiopática juvenil, entre 6 y 17 años, que pesen menos de 75 kg, la dosis recomendada es la de 10 mg/kg.
 - En caso de pesar más de 75 kg, se siguen las indicaciones como en el caso de los adultos con artritis reumatoide. Nunca sobrepasar la dosis máxima de 1.000 mg (4 viales).
- *Pauta sc:* No se disponen de datos de seguridad para la utilización de abatacept SC en pacientes menores de 18 años.

Para **cambiar la formulación**, o pasar de forma de administración iv a sc, la primera dosis de abatacept sc debe administrarse el día que corresponda a la siguiente dosis con la formulación iv.

En caso de **omisión de una dosis SC semanal**, si han pasado menos de 3 días, se deberá administrar la dosis sc omitida de forma inmediata y continuar con su pauta semanal prevista; si por el contrario han pasado más de 3 días, se deberá tener en cuenta el criterio del facultativo, el estado del paciente y de la enfermedad y decidir cuándo administrar la siguiente dosis.

SITUACIONES ESPECIALES

Los pacientes de **edad avanzada** no precisan ajuste de dosis, aunque en general, debido a la mayor incidencia de infecciones y procesos neoplásicos, se debe tener especial precaución a la hora de tratar a este tipo de población. En caso de **insuficiencia renal y hepática**, no pueden hacerse recomendaciones en cuanto a la dosis ya que no se han realizado estudios con abatacept en este tipo de pacientes.

No se recomienda su uso en embarazadas, a no ser que sea claramente necesario. Además deberá **evitarse el embarazo** en aquellas pacientes que estén en tratamiento con abatacept. Para ello, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos hasta las 14 semanas de la última dosis de tratamiento con abatacept. Al igual que el embarazo, la **lactancia** tampoco se recomienda hasta que no hayan pasado 14 semanas de la última dosis. Entre los excipientes, abatacept contiene **sodio** (0,375 mmol o 8,625 mg de sodio por vial), hecho a tener en cuenta en los pacientes con ingesta controlada de sodio.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar el tratamiento con abatacept, los pacientes deben someterse a una evaluación previa para descartar tuberculosis latente (*ver capítulo 32*), y una detección sistemática de hepatitis. Los pacientes deben estar debidamente vacunados, evitando el uso de vacunas vivas atenuadas simultáneamente con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción. El uso de abatacept no provoca aumento en la producción de autoanticuerpos.

Durante el tratamiento con abatacept, si se desarrollase una **infección activa grave**, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento. Además, puede asociarse al desarrollo de **leucoencefalopatía multifocal progresiva**, por lo que durante el seguimiento deberemos valorar síntomas neurológicos, y en caso de producirse, interrumpir el tratamiento. Durante el uso de abatacept también se han notificado casos de **cáncer**

de piel no melanoma, por lo que se recomienda una revisión periódica de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo, y en pacientes de edad avanzada.

De entre las **reacciones adversas** notificadas, las más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron: cefaleas, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores, y menos frecuente en vías respiratorias inferiores.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

El uso de abatacept se recomienda en ficha técnica en combinación conjunta con metotrexato. No se recomienda su combinación con antiTNF- α . La administración conjunta con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario. No existe evidencia suficiente para determinar su eficacia y seguridad en combinación con anakinra o rituximab.

DURACIÓN

Diferentes estudios y ensayos clínicos en fase III, avalan la eficacia y seguridad del uso de abatacept a largo plazo, por periodos de hasta 7 años. En caso de no obtener respuesta a los 6 meses del tratamiento con abatacept se debe considerar interrumpir el tratamiento.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

En la actualidad se están realizando ensayos clínicos con abatacept en pacientes con colitis ulcerosa y nefritis lúpica, en combinación con ciclofosfamida.

Bibliografía

- Ficha técnica de Orencia®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
- Selmi C, Generali E, Massarotti M, Bianchi G, Scirè CA. New treatments for inflammatory rheumatic disease. *Immunol Res.* 2014 Dec;60(2-3):277-88.
- Wang D, Li Y, Liu Y, Shi G. The use of biologic therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014;15(6):542-8.
- Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, Kotaniemi K, Mackensen F, Gerloni V et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Apr;42(4):706-11.

Adalimumab

María Gómez Lozano, Carmen María Marín Bernabé

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF- α) modulando la respuesta biológica inducida o regulada por el mismo.

NOMBRE COMERCIAL

Humira[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En ficha técnica tiene reconocidas las siguientes indicaciones:

- En **colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC)** activa moderada o grave sin respuesta o intolerancia a la terapia convencional con glucocorticoides y/o inmunosupresores.
- En combinación con metotrexato en la **artritis reumatoide** activa moderada o grave cuando los FAME hayan sido insuficientes, y en aquellos con AR activa, grave y progresiva que no hayan sido tratados previamente con metotrexato. En monoterapia cuando no sea posible el tratamiento continuado con metotrexato o exista intolerancia al mismo.
- En **artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)** en pacientes mayores de 2 años con mala respuesta o intolerancia a uno o más FAME. En monoterapia cuando no sea posible el tratamiento continuado con metotrexato o exista intolerancia al mismo. En la **artritis asociada a entesitis** en mayores de 6 años con respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional.
- **Espondiloartritis axial** grave sin evidencia radiológica pero con PCR aumentada y/o imagen por RM sin respuesta a AINE.
- En **espondilitis anquilosante** activa grave con mala respuesta a terapia convencional.
- En **artritis psoriásica** activa y progresiva con mala respuesta a FAME.
- En **psoriasis en placas** crónica moderada o grave sin respuesta, con intolerancia o contraindicación a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

- **Hidradenitis supurativa** activa moderada o grave cuando se es intolerante o falla el tratamiento convencional.

Fuera de ficha técnica (uso compasivo) ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las uveítis autoinmunes primarias y secundarias.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Contraindicado en:

- Hipersensibilidad al producto.
- Infecciones graves e infecciones oportunistas.
- Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Se debe extremar la precaución:

- En pacientes con trastornos desmielinizantes del SNC o SNP preexistentes o de reciente aparición.
- En portadores crónicos del VHB.

PRESENTACIÓN

Jeringas precargadas para inyección SC de 40 mg. Vial pediátrico con 40 mg (0,8 ml).

POSOLOGÍA Y CONTROL DE ADMINISTRACIÓN

En función de la patología se recomienda:

- **Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica:** La dosis recomendada es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas, pudiendo modificarse a criterio del médico el tiempo entre dosis.
- **Psoriasis:** Dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.
- **Artritis idiopática juvenil poliarticular:** la dosis recomendada es de 40mg en semanas alternas.
- **Artritis asociada a entesitis:** La dosis recomendada para pacientes de edades comprendidas entre 2 y 12 años es de 24 mg/m² de superficie corporal; con una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab, para pacientes de entre 2 y 4 años, y de hasta 40 mg para pacientes de entre 4 y 12 años. Serán administradas en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

- **Enfermedad de Crohn:** El régimen inicial son 80mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en la semana 2 (en casos seleccionados 160 mg y 80 mg respectivamente). Posteriormente 40 mg administrados en semanas alternas, pudiendo modificarse a criterio del médico la dosis y el tiempo entre dosis.
- **Colitis ulcerosa:** La dosis de inducción es 160 mg en la semana 0 seguida de 80 mg en la semana 2. Posteriormente se administrarán 40 mg cada dos semanas, pudiendo modificarse a criterio del médico la dosis y el tiempo entre dosis.
- **Hidradenitis supurativa:** una dosis inicial de 160 mg en la semana 0, seguida de 80 mg 15 días más tarde. Dos semanas después continuar con una dosis de 40 mg semanal. Se recomienda líquido antiséptico tópico en las lesiones durante el tratamiento.

Conservar en nevera (2-8°C) y proteger de la luz. La jeringa se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C como máximo 14 días.

SITUACIONES ESPECIALES

No hay recomendaciones de dosis en **insuficiencia renal y hepática**.

Las **mujeres en edad fértil** deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante 5 meses tras finalizarlo. No se recomienda la administración de adalimumab durante el **embarazo**. Durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con adalimumab no se debe dar **lactancia**. No existen datos sobre el efecto en la **fertilidad**.

Los pacientes tratados con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con **vacunas** de virus vivos. No se recomienda la administración de vacunas a lactantes expuestos a adalimumab durante el embarazo hasta los 5 meses siguientes a la última inyección de la madre en el embarazo.

EVALUACIÓN PREVIA SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Descartar gestación y contraindicaciones. Evaluar calendario vacunal, comorbilidades y establecer la actividad de la enfermedad mediante el índice específico para cada situación clínica. Realizar, previo al inicio del tratamiento, bioquímica con perfil hepático y bilirrubina, hemograma, PCR, VSG. Se debe disponer de serologías de VIH, VHB y VHC de los 6 meses previos al tratamiento; así como realizar cribado de tuberculosis latente (*ver capítulo 32*).

Se realizará **seguimiento** clínico y analítico de la actividad de la enfermedad cada tres meses para evaluar la efectividad del tratamiento y considerar su continuación.

Por otro lado, hay que prestar especial atención a la aparición de posibles **complicaciones graves** del tratamiento: reacciones de hipersensibilidad, infecciones graves, cáncer y otras alteraciones dermatológicas, neoplasias y otras alteraciones hematológicas y del sistema linfático, LMP, inducción de trastornos autoinmunes, aumento de morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional NYHA III-IV, elevación de enzimas hepáticas, desórdenes hidroelectrolíticos, trastornos psiquiátricos, disfunción eréctil, alteraciones oculares, del oído y laberinto, así como reacciones urticariformes en el lugar de inyección.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Evitar la administración conjunta de adalimumab con anakinra, abatacept y otros fármacos biológicos o antagonistas del TNF- α .

DURACIÓN

Valorar suspensión si a las 12 semanas del inicio no existe mejoría o no se alcanza el control de la enfermedad.

Bibliografía

- Ficha técnica de Humira®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [acceso 10 de febrero de 2016].
- Ginard D, Khorrami S, Pérez-Carazo L, Tavío-Hernández E, López-Sanromán A, García-Alvarado M, et al. [Efficacy and effectiveness of biologic therapy in inflammatory bowel disease. EFIFECT study]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar 18; pii: S0210-5705(16)00090-X.
- Durrani K, Kempen JH, Ying G-S, Kacmaz RO, Artornsombudh P, Rosenbaum JT, et al. Adalimumab for Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Mar 22;1-8.
- Taddio A, Cattalini M, Simonini G, Cimaz R. Recent advances in the use of Anti-TNF therapy for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Feb 19;1-9.
- Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J, Reenaers C, Antunes O, Filipe V, et al. Anti-TNF Monotherapy for Crohn's Disease: a 13-year Multicentre Experience. *J Crohns Colitis*. 2016 Jan 22; pii: jjw008.

Alemtuzumab

Isabel María Sánchez Ortuño, María Luisa Martínez Navarro

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal IgG1 kappa, producido mediante tecnología de ADN recombinante, que se dirige contra la glicoproteína de superficie celular CD 52.

NOMBRE COMERCIAL

Lemtrada[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (RM).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al producto o infección por el VIH.

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes previas distintas de la EM, aunque los datos disponibles sugieren que no se produce un empeoramiento de dichas patologías preexistentes tras el tratamiento con alemtuzumab.

PRESENTACIÓN

Viales de concentrado para perfusión intravenosa, que contienen 12 mg de alemtuzumab en 1,2 ml (10 mg/ml).

PREMEDICACIÓN

En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron 1.000 mg de metilprednisolona iv durante los 3 primeros días de cada uno de los cursos de tratamiento.

Además, debe administrarse profilaxis oral para la infección por herpes a todos los pacientes desde el primer día de cada curso de tratamiento hasta, como mínimo, 1 mes después del tratamiento con alemtuzumab (aciclovir 200 mg cada 12 horas vo).

Puede emplearse de manera previa a la infusión, a criterio del médico responsable, Paracetamol 1 g iv y/o desclorfeniramina (*Polaramine*®) 5 mg iv y esperar 30 minutos antes de iniciar la perfusión.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento.

Curso inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg).

Segundo curso: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados 12 meses después del curso inicial de tratamiento.

Las dosis olvidadas o perdidas no deben administrarse el mismo día que una dosis programada.

Los viales deben diluirse en 100 ml de SF al 0,9% o SG al 5% para su infusión iv. Se administra durante un periodo de entre 4-8 horas bajo observación médica.

SITUACIONES ESPECIALES

No se han realizado estudios en pacientes con **insuficiencia renal** o **hepática**.

Las **mujeres fértiles** deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante 4 meses tras finalizarlo. No disponemos de datos suficientes sobre su seguridad durante el **embarazo**, por lo que no debe emplearse salvo que la situación clínica requiera tratamiento.

Se debe interrumpir la **lactancia** durante el tratamiento y al menos durante 4 meses tras finalizarlo. Se desconoce sus efectos sobre la **fertilidad** humana.

No se han realizados estudios en **menores de 18 años** ni en **mayores de 55 años**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Disponer en el mes previo a su administración de radiografía de tórax, cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*), bioquímica básica, función tiroidea, perfil hepático, hemograma y sedimento urinario. Además de serologías de VIH, VHB y VHC. En mujeres se recomienda la prueba anual de detección del VPH.

Deben realizarse **controles** a intervalos mensuales hasta los 48 meses siguientes al último curso de tratamiento, para controlar la aparición de síntomas precoces de enfermedad autoinmune, con recuento sanguíneo completo, función renal, perfil tiroideo y sedimento urinario.

Se considerará **vacunar de varicela** si el paciente aún no la ha padecido. Cualquier **vacunación** deberá administrarse, al menos, 6 semanas antes de comenzar un curso de tratamiento. Los pacientes no deben recibir vacunas de virus vivos si han recibido alemtuzumab recientemente.

Por otro lado, hay que prestar especial atención a la aparición de posibles **complicaciones** del tratamiento, en especial las de origen autoinmune como púrpura trombocitopénica inmune (PTI), neutropenia, anemia hemolítica, hipo- e hipertiroidismo autoinmune o, raramente, nefropatías como la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular. También hay que destacar un aumento de la incidencia de infecciones tanto bacterianas como víricas, destacando el VHS, VVZ y VPH. En relación a la infusión puede producir exantema, prurito, fiebre o náuseas (en ese caso disminuir ritmo de infusión o suspenderla momentáneamente).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No precisa medicación adyuvante. Carecemos de datos sobre interacciones medicamentosas. En los ensayos clínicos se suspendieron otros fármacos empleados para la EM al menos 28 días antes del inicio de alemtuzumab.

DURACIÓN

Hasta la fecha sólo están aprobados los dos cursos descritos en el apartado correspondiente.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Alemtuzumab también ha sido estudiado para el tratamiento de otras enfermedades como la miositis por cuerpos de inclusión o trastornos hematológicos.

Bibliografía

Ficha técnica de Lemtrada®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20130912126598/anx_126598_es.pdf [acceso 1 de abril de 2016].

Protocolo de administración de Alemtuzumab (Lemtrada®) Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

- Willis MD, Harding KE, Pickersgill TP, Wardle M, Pearson OR, Scolding NJ, et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multicentre cohort. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2015 Oct 29; pii: 1352458515614092.
- Fox EJ, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH, CAMMS223 Investigators. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2016 Apr 15;363:188-94.
- Tramacere I, Del Giovane C, Filippini G. Association of Immunotherapies With Outcomes in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2016 Jan 26;315(4):409-10.

Anakinra

Victoria Callejo Hurtado, María del Rocío González Molina

DESCRIPCIÓN

Glucoproteína recombinante humana que actúa como antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1 e IL-1).

NOMBRE COMERCIAL

Kineret[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, la principal indicación registrada es la de **tratamiento en adultos y niños** (a partir de los 8 meses de edad y con un peso corporal ≥ 10 kg) **con CAPS** (Síndromes periódicos asociados a criopirina). Además está indicado en **adultos con artritis reumatoide en combinación con metotrexato**, en los casos en los que no ha existido mejoría con dicho fármaco en monoterapia. También se ha empleado **fuera de ficha técnica en otras fiebres periódicas, AIJs, enfermedad de Still, pericarditis idiopáticas recurrentes y multitud de enfermedades inflamatorias**.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Su uso está contraindicado en caso de hipersensibilidad al producto, pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) o pacientes con neutropenia (recuento absoluto $< 1,5 \times 10^9/l$).

Ante la falta de datos concluyentes, no se recomienda su empleo en las siguientes situaciones:

- Infecciones activas importantes.
- Neoplasias malignas (síndromes linfoproliferativos y neoplasias sólidas).
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

No se recomienda el uso combinado de anakinra con anti-TNF, puesto que aumenta el riesgo de infecciones graves.

No se recomienda la administración de **vacunas** con microorganismos vivos mientras el paciente esté en tratamiento con este fármaco.

PRESENTACIÓN

Solución inyectable en una jeringa precargada de 0,67 ml con 100 mg de anakinra. Se administra vía subcutánea.

PREMEDICACIÓN

No existen criterios ni recomendaciones para el empleo de medicación previa a la administración de anakinra. Se pueden aplicar compresas frías en la zona de la inyección (antes y después de la misma) para paliar las molestias y se recomienda alternar las áreas de administración para disminuir las reacciones locales.

POSOLÓGIA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La pauta de anakinra varía según la patología para la que está indicado:

- **CAPS (todos los subtipos):** se recomienda una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día. En las formas leves, esta dosis mantenida en el tiempo suele ser suficiente para controlar la enfermedad. En los casos graves, por el contrario, puede ser necesario un aumento de la dosis a 3-4 mg/kg/día (con un máximo de 8 mg/kg/día).
- **Artritis reumatoide en adultos:** la dosis recomendada es de 100 mg al día.

Se debe administrar la inyección a la misma hora del día, aproximadamente.

SITUACIONES ESPECIALES

No es necesario ajustar la dosis de este fármaco en pacientes que presentan insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), pero sí hay que tener especial precaución en aquellos con **insuficiencia hepática grave**.

Con respecto a la **insuficiencia renal**, la recomendación varía según el aclaramiento de creatinina: de 50 a 80 ml/min no es necesario ajustar la dosis, de 30 a 50 ml/min se debe usar con precaución y no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento <30 ml/min.

No existe necesidad de ajustar la dosis en **pacientes con edad avanzada** (≥65 años).

Aunque no disponemos de evidencia sobre su efecto en la fertilidad ni de que produzca daños en el feto, no se debe emplear durante el **embarazo** o en mujeres en **edad fértil** que no utilicen métodos anticonceptivos. También se desconoce si se excreta en la leche materna, por lo que debe evitarse durante la **lactancia**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Se debe disponer previo a la administración del fármaco de ECG, hemograma, bioquímica (con perfil hepático y lipídico), cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*) y serología para VIH, VHB y VHC reciente.

Posteriormente se realizarán controles analíticos, a los 3 meses de iniciar el tratamiento, y después cada 6 meses en pacientes con CAPS graves, que incluyan la cifra de transaminasas y el recuento de neutrófilos así como los marcadores inflamatorios y aquellas determinaciones necesarias para el seguimiento de la enfermedad.

La evolución clínica y analítica nos permitirá identificar la dosis de mantenimiento eficaz.

Las complicaciones más frecuentes son cefalea y reacción cutánea en la zona de inyección. Puede aparecer neutropenia ($<1,5 \times 10^9 /l$), trombopenia leve, aumentos transitorios de las enzimas hepáticas y elevación de las cifras de colesterol sin relevancia clínica.

Existe un aumento de riesgo de padecer infecciones (leves y graves) por lo que debemos prestar especial atención a datos que nos orienten a la aparición de éstas. Existe la posibilidad de reacciones graves en pacientes con alergia al látex ya que la aguja contiene caucho natural (derivado del látex).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No se recomienda utilizar de forma combinada con fármacos anti-TNF por el elevado riesgo de infecciones graves.

DURACIÓN

En la actualidad no existen datos que permitan recomendar una duración concreta del tratamiento. Se debe realizar una evaluación individualizada, con control de síntomas y marcadores inflamatorios.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Dado que inhibe el receptor de una interleucina clave del proceso inflamatorio, en la actualidad se está empleando con éxito en multitud de enfermedades inflamatorias y neoplásicas. En modelos experimentales animales también ha demostrado efecto citoprotector a nivel axonal en casos de polineuropatías amiloidóticas, así como mejoría de la función endotelial en animales diabéticos.

Bibliografía

Ficha técnica de Kineret®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf [acceso 23 de abril de 2015].

Satoh T, Otsuka A, Contassot E, French LE. The inflammasome and IL-1: implications for the treatment of inflammatory diseases. *Immunotherapy*. 2015 Mar;7(3):243-54.

Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):19.

Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med*. 2014;20 Suppl 1:S43-58.

Belimumab

José Miguel Gómez Verdú, Francisco Román López Andreu

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal humano $igG1\lambda$ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína activadora de los linfocitos B, un factor importante en la supervivencia de dichas células, también conocido como BLYS o BAFF por sus siglas en inglés (*B lymphocyte stimulator, B cell activating factor*).

NOMBRE COMERCIAL

Benlysta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, la única indicación recogida en ficha técnica es la de tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos y un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo: SELENA-SLEDAI ≥ 6 , anti-ADNdc $\geq 30IU/ml$ e hipocomplementemia) a pesar del tratamiento estándar (un antipalúdico, un inmunosupresor y una dosis de prednisona que no es posible rebajar de 7,5 mg/día).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad al producto.

Ante la falta de datos concluyentes, no se recomienda su empleo en las siguientes situaciones:

- Afección activa grave del sistema nervioso central.
- Nefritis lúpica activa grave (proteinuria superior a 6 g/24 h o equivalente, creatinina superior a 2,5 mg/dl, diálisis actual o en los 90 días previos).
- Infección por VIH.
- Antecedentes o infección activa por VHB o VHC.
- Hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) o deficiencia de IgA (< 10 mg/dl).
- Tratamiento concomitante con otros tratamientos depletivos de células B como ciclofosfamida o rituximab. En estos casos separar la administración un mínimo de 6 meses.

- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.
- Vacunación con organismos vivos un mes antes del inicio del tratamiento.

PRESENTACIÓN

Viales de polvo concentrado de 120 mg (5 ml) y 400 mg (20 ml).

PREMEDICACIÓN

Puede emplearse, a criterio del médico responsable, paracetamol 1 g iv y/o desclorfeniramina (*Polaramine*®) 5 mg iv.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Los viales de 120 mg y 400 mg deben reconstituirse con 1,5 ml y 4,8 ml de agua para inyección, respectivamente, obteniendo una concentración de 80 mg/ml. Dejar el vial 10-15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) antes de realizar la reconstitución. La reconstitución se completa a los 10-15 minutos (puede tardar hasta 30 minutos), durante los cuales debe removerse (no agitar) el vial cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. Si para la reconstitución de Benlysta se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe removerse más de 30 minutos. Una vez reconstituido, la dosis necesaria es diluida en 250 ml de SF al 0,9% o 0,45% o lactato de Ringer solución para inyección para su infusión iv.

Se administra a temperatura ambiente en perfusión durante 1 hora. Debe protegerse la solución reconstituida de la luz solar.

Las soluciones iv de glucosa al 5% son incompatibles con belimumab y no deben usarse.

SITUACIONES ESPECIALES

No precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal, hepática** o en pacientes de **edad avanzada**.

Las **mujeres fértiles** deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante 4 meses tras finalizarlo. No debe emplearse durante el **embarazo** a no ser que sea claramente necesario a criterio del clínico.

Se debe valorar interrumpir la **lactancia** o el tratamiento, tras considerar el balance riesgo-beneficio de ambos.

No hay datos sobre sus efectos sobre la **fertilidad**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Evaluar comorbilidades y establecer la actividad mediante el índice SELENA-SLEDAI. Disponer en el mes previo a su administración de radiografía de tórax, ECG, cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*), bioquímica, hemograma e inmunoglobulinas. Además de serologías de VIH, VHB y VHC de los 6 meses anteriores al tratamiento.

Posteriormente se solicitará bioquímica, PCR, VSG, inmunoglobulinas y hemograma en la primera dosis de mantenimiento. Tras ello, no se recomienda realizar más determinaciones que las necesarias para el seguimiento habitual de la enfermedad.

Junto a ello, se realizará **seguimiento** clínico y analítico de actividad del LES cada 3-6 meses, para evaluar la efectividad del tratamiento y considerar su continuación. Valorar su suspensión si a los 6 meses del inicio no existe mejoría o no se alcanza el control de la enfermedad.

Por otro lado, hay que prestar especial atención a la aparición de posibles **complicaciones graves** del tratamiento: infecciones, leucopenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva, neoplasias cutáneas o uterinas y trastornos linfoproliferativos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No hay datos disponibles sobre posibles interacciones. No precisa medicación adyuvante.

DURACIÓN

Con los datos actuales no disponemos de evidencia para realizar recomendaciones a este respecto, por lo que deberá realizarse una evaluación individualizada.

Bibliografía

Ficha técnica de Benlysta, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf [acceso Julio 2017].

Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta MA, Comité de Consenso sobre el uso de belimumab, Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). [Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus. GEAS-SEMI Clinical Practice Guide]. Rev Clin Esp (Barc). 2013 Feb;213(1):42-58.

- Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW et al. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000031.
- Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013 Jan;22(1):63-72.
- van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1343-9.
- van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, Roth D, Molta CT, Hammer AE, Tang Y, Thompson A. Cumulative corticosteroids over 52 weeks in patients with systemic lupus erythematosus: Pooled analyses from the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2184-92.
- Strand V, Levy RA, Cervera R et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):838-44.
- Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT et al. Disease Control and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy Over 7 Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):300-9.
- Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):699-709.

Canakinumab

Ana Pérez Pérez, M^a Rocío González Molina

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra la IL-1 circulante, inhibiendo su acción.

NOMBRE COMERCIAL

Ilaris[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- **Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)** en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años con un peso mayor o igual a 7.5 kg. Se incluye el síndrome de Muckle-Wells (SMW), enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID), síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA), manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y de la urticaria familiar fría (FCU) además de la erupción de tipo urticaria inducida por el frío.
- **Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS).**
- **Síndrome de hiperinmunoglobulina D/deficiencia de mevalonato quinasa.**
- **Enfermedad de Still**, incluyendo la enfermedad de Still del adulto y la **artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)**, en pacientes de 2 años de edad o mayores, que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con AINE y corticosteroides sistémicos. En estos casos, puede ser administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato.
- **Fiebre Mediterránea familiar (FMF)** resistente o intolerante a colchicina. Se recomienda administrar en combinación con ésta, en caso de ser posible.
- **Artritis gotosa en adultos** con ataques frecuentes (al menos 3 en 12 meses) en los que esté contraindicado, no sea tolerado o no respondan al uso de AINE y colchicina y en los que no sean adecuadas las series repetidas de corticoides.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Contraindicado si existe hipersensibilidad al principio activo o algún excipiente y en infecciones activas graves.

- Puede producir leucopenia y neutropenia y está aumentado el riesgo de infecciones durante su uso. No debe iniciarse en pacientes con leucopenia o neutropenia previa.
- Puede producir elevación transitoria de triglicéridos, transaminasas y bilirrubina, trombopenia y elevación de ácido úrico en gotosos.
- No administrar durante su uso vacunas vivas.
- No parece aumentar la incidencia del síndrome de activación macrofágica en pacientes con AIJS.
- Durante el tratamiento hasta el 12% de los pacientes pueden positivizar la prueba cutánea de la tuberculina sin que exista infección tuberculosa latente o activa.

PRESENTACIÓN

Vial de 150 mg en polvo concentrado (1 ml).

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

Conservar en nevera, sin congelar, y preservar de la luz. Reconstituir a temperatura ambiente y administrar vía subcutánea.

CAPS: Dosis inicial en adultos, adolescentes y niños ≥ 4 años:

- **>40 kg:** dosis de 150 mg.
- **15-40 kg:** dosis de 2 mg/kg.
- **7,5-14 kg y niños 2-4 años con peso $\geq 7,5$ kg:** dosis de 4 mg/kg.

Una vez administrada la primera dosis y transcurridos 7 días se evaluará la respuesta:

- **En adultos y niños ≥ 4 años y ≥ 15 kg** si la respuesta es satisfactoria se administrará una dosis de mantenimiento similar a la inicial cada 8 semanas. Si no hay respuesta se puede considerar administrar una dosis adicional de 150 mg ó 2 mg/kg y se evaluará de nuevo la respuesta transcurridos 7 días. Si hay respuesta se pasará a una dosis de mantenimiento de 300 mg o 4 mg/kg cada 8 semanas, si no hay respuesta puede considerarse administrar una adicional de 300 mg o 4 mg/kg. Si hay respuesta transcurridos 7 días se administrará posteriormente una dosis de mantenimiento 600 mg u 8 mg/kg cada 8 semanas.
- **En niños de 2-4 años ó ≥ 4 años y peso entre 7,5 y 14 kg** si hay respuesta se administrará una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 8 semanas. Si no hay

respuesta puede considerarse administrar una dosis adicional de 4 mg/kg y se evaluará de nuevo la respuesta transcurridos 7 días. Si hay respuesta completa al tratamiento se administrará una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 8 semanas.

TRAPS, síndrome de hiperinmunoglobulina D/deficiencia de mevalonato quinasa y FMF: en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad, la dosis inicial recomendada es:

- 150 mg si el peso corporal >40 kg.
- 2 mg/kg si el peso corporal $\geq 7,5$ kg y ≤ 40 kg.

Se administra mensualmente por vía SC.

Si no se alcanza una respuesta clínica satisfactoria 7 días después de iniciar el tratamiento, se puede considerar una segunda dosis de 150 mg o 2 mg/kg. En caso de buena, se debe establecer una dosis de mantenimiento de 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes que pesan ≤ 40 kg) cada 4 semanas.

Enfermedad de Still y AIJs

La dosis recomendada para pacientes con enfermedad de Still del adulto y AIJs, con peso corporal $\geq 7,5$ kg, es de 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg), administrado mensualmente por inyección SC.

Artritis gotosa

Dosis única subcutánea de 150 mg durante el ataque, aunque es mejor al inicio del mismo para obtener el máximo efecto. Si no hay respuesta no administrar nueva dosis. En pacientes con buena respuesta clínica puede volver a administrarse a las 12 semanas.

SITUACIONES ESPECIALES

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes **menores de 2 años**. No se ha estudiado en pacientes con **insuficiencia hepática**. No requiere ajuste de dosis en **insuficiencia renal** ni adultos de **edad avanzada**. Las mujeres en **edad fértil** deberán utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de la última dosis. No hay datos de su efecto sobre el **feto humano**. Se desconoce si se excreta en la **leche materna**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar la existencia de tuberculosis activa y latente (*ver capítulo 32*). Los pacientes adultos y pediátricos antes de iniciar canakinumab deben

recibir todas las vacunas recomendadas incluyendo la neumocócica y antigripal inactivada. Se debe realizar control de encimas hepáticas y del hemograma previo al inicio, y posteriormente cada 2 meses.

Los **efectos secundarios** más frecuentes, dejando aparte las alteraciones analíticas, son: reacción en el lugar de inyección, síntomas gripales, nasofaringitis, rinitis, neumonía, gastroenteritis, infección urinaria, mareos/vértigos, dolor abdominal, artromialgias. Entre el 1,5% y 3% de los pacientes tratados con Ilaris desarrollaron anticuerpos contra canakinumab no neutralizantes y sin correlación aparente con la respuesta clínica o efectos adversos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Canakinumab inhibe la expresión del CYP450 y el uso concomitante de fármacos metabolizados por esta enzima debe realizarse con precaución y puede precisar ajuste de dosis. No se debe administrar junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) por aumento del riesgo de infección.

DURACIÓN

Individualizada para cada caso. En pacientes sin mejoría clínica el médico debe valorar la continuación del tratamiento.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Puede ser utilizado fuera de ficha técnica en procesos inflamatorios graves con participación demostrada de IL1 refractarios a terapia convencional, como la enfermedad de Still.

Bibliografía

- Ficha técnica de Ilaris, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/2017/06/WC500031680.pdf [acceso 28 junio 2017].
- Andreu JL, L Silva L. Órdenes de tratamiento en Reumatología. 2014, capítulo 23 pág. 145-8.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2396-406.
- Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB et al. Canakinumab in CAPS study group. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with Canakinumab. Results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R202.
- Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 May;13(5):393-404.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):644-51.

Certolizumab

Blanca Medina Tovar, Joaquín Vicente Ibáñez

DESCRIPCIÓN

Fármaco biológico consistente en un fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol, que se dirige contra el TNF- α , tanto en su forma soluble como la unida a la membrana.

NOMBRE COMERCIAL

Cimzia[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En ficha técnica tiene recogida la indicación en artritis reumatoide activa moderada-grave, en combinación con metotrexato, cuando la respuesta a FAME haya sido inadecuada; puede utilizarse en monoterapia si hay intolerancia a metotrexato. Espondilitis anquilosante activa grave. Espondiloartritis axial activa sin evidencia radiográfica de EA, con elevación de PCR o visible en RM. Artritis psoriásica, en combinación con metotrexato o en monoterapia. Fuera de ficha técnica se emplea en enfermedad de Crohn.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicado en situaciones de:

- Hipersensibilidad al fármaco.
- Insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves.

Durante el tratamiento y hasta 5 meses después se desaconseja la vacunación con virus vivos atenuados.

PRESENTACIÓN

Jeringas precargadas, para inyección subcutánea, que contienen 200 mg de certolizumab pegol en 1 ml.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLÓGIA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La administración de certolizumab es SC.

- **Dosis de carga:** 400 mg (2 inyecciones) en las semanas 0, 2 y 4.
- **Dosis de mantenimiento:** 200 mg cada 2 semanas. Tras confirmar la respuesta clínica, se debe considerar la dosis de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. La respuesta clínica se alcanza normalmente en las 12 primeras semanas de tratamiento, de no ser así, considerar suspender el mismo.

En caso de artritis reumatoide y artritis psoriásica se debe continuar el tratamiento con metotrexato siempre que se pueda.

SITUACIONES ESPECIALES

No se ha estudiado la seguridad de certolizumab en la **población pediátrica** ni en casos de **insuficiencia renal** o **hepática**. En mujeres en **edad fértil** se aconseja el uso de algún método anticonceptivo, que se debe prolongar su uso hasta 5 meses después de la administración de la última dosis. Aunque en estudios animales se ha observado una disminución del paso trasplacentario de certolizumab al feto, no se aconseja su uso durante el **embarazo** por potenciales efectos sobre el sistema inmune innato del recién nacido.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

como todos los anti-TNF- α , certolizumab puede reactivar cualquier infección latente, destacando la tuberculosis y el VHB. Por ello, a todos los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento debe realizarse un cribado de las mismas (*ver capítulo 32*). Los portadores de VHB que vayan a iniciar tratamiento con certolizumab precisan de un estrecho seguimiento hasta 5 meses después de finalizado el mismo, en caso de reactivación se debe suspender el tratamiento e iniciar terapia antiviral.

Debido a que la eliminación del fármaco puede persistir hasta 5 meses después de finalizado el tratamiento, los pacientes deben estar estrechamente vigilados ante la aparición de infecciones.

Otras **complicaciones** asociadas al uso de certolizumab incluyen: riesgo de desarrollo de linfomas o leucemias, melanoma o carcinoma de células de Merkel, pancitopenias (incluyendo anemia aplásica), enfermedad desmielinizante, neuritis, crisis convulsivas y neuropatía periférica.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Los pacientes tratados conjuntamente con metotrexato y certolizumab tienen una menor incidencia de anticuerpos anticertolizumab. Se desaconseja la combinación con anakinra y abatacept por el riesgo aumentado de neutropenia e infecciones graves.

DURACIÓN

Crónico mientras haya buena tolerancia y sea efectivo. La respuesta clínica se alcanza normalmente en las 12 primeras semanas de tratamiento, de no ser así, considerar suspender el mismo.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Se ha observado la formación de anticuerpos antinucleares y, en raras ocasiones, un síndrome *lupus like*. Así mismo aumenta el TTPa en la coagulación, sin significación patológica.

PUNTOS CLAVE

- Tratamiento con certolizumab mejora la calidad de vida de los pacientes.
- La combinación con metotrexato tiene mejores resultados.
- La combinación con otros biológicos no aporta beneficio y aumenta considerablemente el riesgo de infecciones.
- Al carecer de fragmente Fc, certolizumab no induce citotoxicidad mediada por anticuerpos ni por complemento.
- La pegilación le otorga una semivida más larga (14 días) permitiendo intervalos de administración más prolongados.
- Se elimina hasta 5 meses después de finalizado el tratamiento.

Bibliografía

Ficha técnica de Cimzia®. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf [acceso 15 de abril de 2015].

Delgado Frías E, Díaz González JF. [Certolizumab pegol]. Reumatol Clin. 2011 Mar;6S3:S7-11.

ReumaMecum 2ª edición. Josep Blanch, Jordi Monfort. Capítulo 8: Nuevas opciones terapéuticas biológicas en las enfermedades reumáticas, pag:70-72.



Etanercept

Mónica Martínez Martínez, Marino Jesús Villalón Pla

DESCRIPCIÓN

Proteína dimérica humana recombinante generada mediante fusión del dominio extracelular soluble del receptor p75 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75) y el dominio Fc de la IgG1 humana. Esta molécula se liga al TNF- α impidiendo su unión al receptor celular.

NOMBRE COMERCIAL

Enbrel® y Benepali®.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En el campo de las enfermedades reumatológicas es utilizado en gran variedad de situaciones cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad o a fármacos convencionales ha sido inadecuada (Artritis reumatoide activa moderada o grave, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, etc.). También está indicado en pacientes con psoriasis en placas moderada o grave que no han respondido, no toleran o tienen contraindicada otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoralenos y luz ultravioleta A. En otros campos, se emplea en la enfermedad de injerto contra huésped.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al producto.
- Infección activa y/o abscesos.
- Sepsis o riesgo de sepsis.
- Uso concomitante con cualquier biológico.

Debe emplearse con precaución en:

- Pacientes con neoplasias (*ver más adelante*).
- Diabetes mellitus (riesgo de hipoglucemia si se usa de forma concomitante con antidiabéticos orales).
- Insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad desmielinizante.

PRESENTACIÓN

Pluma precargada de 50 mg. Jeringas precargadas de 25 y 50 mg. Viales de 10 y 25 mg.

PREMEDICACIÓN

No precisa. Puede emplearse, a criterio del médico responsable, paracetamol 1 g iv y/o desclorfeniramina (*Polaramine*®) 5 mg iv.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

En AR, APs y EA la dosis recomendada es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana, de forma subcutánea. En estas indicaciones, si no hay respuesta, no se aconseja doblar la dosis.

- **Psoriasis en placas:** alternativamente se puede administrar 50 mg 2 veces/semana (separadas 72 horas) durante 12 semanas, seguido, si es preciso, de 25 mg 2 veces/semana (separadas 72 horas). En niños ≥ 6 años 0,8 mg/kg (máximo 50 mg/dosis) una vez a la semana.
- **Artritis Idiopática Juvenil (≥ 2 años):** 0,4 mg/kg (máximo 25 mg/dosis) 2 veces/semana (separadas 3-4 días) o 0,8 mg/kg (máximo 50 mg/dosis) una vez a la semana.

Los viales deben reconstituirse con 1 ml de disolvente, inyectándolo lentamente en el vial; mezclar sin agitar durante 5 minutos o hasta que la solución sea clara e incolora. El vial de 25 mg también puede reconstituirse con 0,5 ml de disolvente.

SITUACIONES ESPECIALES

No precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal**, **insuficiencia hepática** ni en pacientes de **edad avanzada**.

En **gestantes** y durante la **lactancia** no hay suficiente experiencia, pero se debe evitar su uso, e incluso en **mujeres fértiles** se recomienda el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 2-3 semanas después de finalizarlo. Los casos descritos sugieren que esa probablemente seguro durante el embarazo, aunque se sigue desaconsejando de entrada.

En cuanto a la **población pediátrica**, su uso está restringido en niños menores de 6 años con psoriasis en placas y en menores de 2 años con AIJ.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar al tratamiento debemos disponer de una bioquímica completa (función renal, iones, ácido úrico y enzimas hepáticas), hemograma, serología hepática, radiografía de tórax y cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*).

El paciente debe estar correctamente vacunado, incluyendo la **vacunación** antigripal y antineumocócica antes de iniciar el tratamiento. Se ha de evitar la administración concomitante de vacunas con virus vivos atenuados.

Tras el inicio, se realizará **seguimiento periódico** antes de cada administración con hemograma y bioquímica general cada 4 semanas durante los primeros 4 meses de tratamiento y, tras ellos, cada 3-4 meses. También se debe vigilar la aparición de neoplasias y de enfermedades autoinmunes (solicitar ANA y anti-ADN cada 3 meses durante el primer año, después cada 6 meses).

En caso de **intervención quirúrgica**, hay que suspenderlo 2 semanas antes y reanudarlo tras la cicatrización.

Es importante el seguimiento para detectar posibles **efectos adversos**, entre los que destaca por su importancia la posible aparición de infecciones como tuberculosis, viriasis sistémicas (VHB), herpes, respiratorias, etc. No obstante, las más frecuentes son reacciones locales en el sitio de inyección (40%), las cuales son leves y no suelen obligar a la suspensión del tratamiento.

Además de éstas, puede aparecer cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, positividad de autoanticuerpos sin enfermedad subyacente y otras menos frecuentes como insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares, hipertensión, hipotensión, pancreatitis, trombopenia, hemorragia digestiva o depresión, entre otras. Se ha descrito la aparición de neoplasias (cáncer de mama, piel, pulmón), trastornos linfoproliferativos e incluso reacciones hematológicas, enfermedades desmielinizantes, uveítis, neumonitis, psoriasis y otras enfermedades autoinmunes graves en paciente que han sido tratados con etanercept.

Si aparece **varicela** mientras se está en tratamiento con etanercept, valorar suspender y administrar Ig anti-VVZ profiláctica.

En caso de aparición de un **cáncer** durante el tratamiento con etanercept, éste debe interrumpirse. En pacientes con **neoplasias previas** activas en los 5 años previos al tratamiento, el etanercept está contraindicado; así como en cualquier tipo de linfoma. Cuando el cáncer estuvo activo hace más de 5 años, se recomienda consultar con un especialista en Oncología.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No se recomienda su uso conjunto con anakinra ni con abatacept por aumentar el riesgo de infecciones y otras reacciones adversas graves; así como con cualquier otro fármaco biológico. Asimismo, se debe administrar con precaución en pacientes que están en tratamiento con **sulfasalazina**, ya que se ha descrito leucopenia en su uso concomitante. Sin embargo, no se han observado interacciones clínicamente significativas con otros salicilatos ni con su empleo conjunto con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, analgésicos, warfarina, metotrexato o digoxina.

DURACIÓN

Hasta conseguir la remisión con duración máxima de 24 semanas. En niños con AIJ debe suspenderse si no hay respuesta tras 4 meses y en niños con psoriasis en placas debe suspenderse si no hay respuesta antes de las 12 semanas.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

En la actualidad se siguen realizando ensayos clínicos para establecer las dosis más adecuadas en diversas patologías y para establecer su eficacia en otras, como el TRAPS.

Como se especifica en el apartado *Descripción*, etanercept no es un anticuerpo dirigido contra una molécula, sino que se trata de un receptor soluble que bloquea la unión del TNF- α a su receptor real. Es el único anti-TNF con dicho mecanismo de acción. De ello derivan algunas propiedades específicas, que le diferencian de los fármacos de su familia. Por un lado, no actúa contra enfermedades formadoras de granulomas, por lo que no está aprobado para su empleo en enfermedad inflamatoria intestinal.

Por otro, desde su condición de receptor soluble es, con diferencia, el menos inmunógeno de todos los anti-TNF, por lo que rara vez desarrolla anticuerpos contra el fármaco y, si lo hace, no son neutralizantes. Es por ello menos propenso a reacciones alérgicas graves y a pérdida de eficacia (fallo secundario), dos fenómenos altamente asociados a la inmunogenicidad. Es por eso también el anti-TNF más adecuado si no se desea asociar metotrexato u otro inmunosupresor (uso en monoterapia).

Bibliografía

Ficha técnica de Enbrel®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf [acceso 24 de abril de 2015].

Benucci M, Li Gobbi F, Meacci F, Manfredi M, Infantino M, Severino M et al. Antidrug antibodies against TNF-blocking agents: correlations between disease activity, hypersensitivity reactions, and different classes of immunoglobulins. *Biologics*. 2015;9:7-12.

Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus*. 2015;4:113.

Hu X, Yuan F, Zhang J, Yin L, Li B-R, Jin Y-L. Effect of etanercept on refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr*. 2015 Mar 9; doi: 10.1007/s12519-015-0009-3.



Golimumab

Aránzazu Sobrao López, Francisco García-Villalba Sánchez

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF-α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF-α a sus receptores.

NOMBRE COMERCIAL

Simponi[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- **Artritis reumatoide (AR):** En combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa moderada o grave en adultos, cuando no han tenido respuesta adecuada a tratamiento con FAME, y en AR activa grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.
- **Artritis psoriásica (APs):** En monoterapia o en combinación con metotrexato en las forma activa y progresiva en adultos tras fracaso de FAME.
- **Espondilitis anquilosante (EA):** En la forma activa grave del adulto, que no ha respondido de forma adecuada a tratamiento convencional.
- **Espondiloartropatía axial no radiográfica.**
- **Colitis ulcerosa (CU):** En la forma activa moderada o grave en pacientes que no han respondido bien al tratamiento convencional, o que presentan intolerancia o contraindicación al mismo.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves.
- Insuficiencia cardíaca de moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

PRESENTACIÓN

En plumas precargadas, inyectables vía subcutánea, de 50 mg (en 0,5 ml) y 100 mg (en 1 ml).

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

El fármaco se conserva en frigorífico, y deberá administrarse 30 minutos después de sacarlo del mismo, sin agitar la pluma precargada.

La dosis habitual es 50 mg vía subcutánea, en región anterior del muslo o brazo, una vez al mes, el mismo día de cada mes. En caso que se administre asociado a metotrexato, deberá administrarse de forma conjunta con el mismo.

En el caso de CU precisará una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2. A partir de la tercera dosis, se pautarán 50 mg cada 4 semanas y en pacientes con peso >80 kg, se administrarán 100 mg cada 4 semanas. Se debe reconsiderar continuar el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100 mg.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis).

SITUACIONES ESPECIALES

No se ha estudiado en pacientes con **insuficiencia renal** o **hepática**, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosis.

No requiere un ajuste de la dosis en pacientes de **edad avanzada** (>65 años). En **población pediátrica** (<18 años) no está recomendado su uso debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad.

Las mujeres en **edad fértil** deben utilizar métodos anticonceptivos y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con golimumab. No se recomienda el uso de golimumab en **mujeres embarazadas**; solamente se debe administrar golimumab a una mujer embarazada si fuese estrictamente necesario. No se debe administrar durante la **lactancia** y al menos 6 meses después del tratamiento con golimumab.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes de iniciar el tratamiento se deben evaluar las comorbilidades asociadas y realizar una correcta selección del paciente, excluyendo aquellos casos en los que exista infección activa, tumores o enfermedad desmielinizante. Se realizará una analítica de control antes de iniciar tratamiento que incluya hemograma, bioquímica general y serología hepática. Es imprescindible antes de iniciar el tratamiento con golimumab descartar la presencia de tuberculosis latente, e iniciar tratamiento profiláctico si precisa (*ver capítulo 32*); así como la administración de la **vacuna** antigripal y antineumocócica. No se deben administrar simultáneamente vacunas con microorganismos vivos.

Tras el inicio del tratamiento, se realizarán **analíticas de control** con hemograma y bioquímica general cada 4 semanas, durante los primeros 4 meses, y posteriormente cada 3-4 meses. En caso de estar recibiendo profilaxis tuberculostática se deberá realizar un hemograma y un perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses, y posteriormente controles mensuales.

Durante el seguimiento también se debe vigilar la aparición posibles **efectos adversos** como infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes (se deberá realizar un estudio que incluya ANA y anti-ADN cada 3 meses durante el primer año, posteriormente cada 6 meses), así como la aparición o reagudización de insuficiencia cardíaca o de lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Actualmente, no disponemos de información sobre posibles interacciones medicamentosas. No obstante, no se recomienda el uso concomitante con otras terapias biológicas para tratar las mismas afecciones que golimumab. No precisa ajuste de dosis al usarlo conjuntamente con metotrexato.

DURACIÓN

Habitualmente la respuesta clínica suele alcanzarse al cabo de 12-14 semanas (tras cuatro dosis). En aquellos pacientes que no hayan alcanzado la respuesta esperada durante este periodo, deberá considerarse cambiar a otro fármaco.

Bibliografía

Ficha técnica de Simponi®. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf

Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide, Soc. Española de Reumatología. GUIPCAR.

- Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF et al. [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011 Apr;7(2):113-23.
- Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF- α blocker, comes of age. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Aug;33(4):570-7.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):757-61.

Infliximab

Juan Francisco Laso Trillo, Marino Jesús Villalón Pla

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF- α .

NOMBRE COMERCIAL

Remicade[®] y *Remsima*[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Utilizado en múltiples enfermedades de etiopatogenia autoinmune: artritis reumatoide en combinación con metotrexato (para reducir su inmunogenicidad), espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis moderada a grave. También utilizada en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, tanto en adultos como en niños (mayores de 6 años). Su uso en EAS queda restringido a aquellos casos graves que son refractarios a tratamientos convencionales, presenten intolerancia o efectos adversos con el tratamiento convencional, y excepcionalmente en situaciones de riesgo vital (*uso compasivo intrahospitalario*). En este sentido se emplea en casos de uveítis, LES, AIJ, espondiloartropatías indiferenciadas, síndrome de Reiter, sarcoidosis, miopatías inflamatorias...

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a infliximab, proteínas murinas o alguno de los excipientes.
- Tuberculosis u otras infecciones graves (sepsis, abscesos, infecciones oportunistas...).
- Insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV de la NYHA).

Se debe emplear con precaución, siendo la tendencia general a desaconsejar su uso en:

- Pacientes con antecedentes de neoplasia o linfoma, salvo cáncer de piel no melanoma.
- Enfermedades neurológicas desmielinizantes.

- Fibrosis pulmonar.
- Infección por VHB o portadores crónicos.

PRESENTACIÓN

Viales de polvo liofilizado de 100 mg.

PREMEDICACIÓN

En pacientes **sin antecedentes de reacciones infusionales** su uso es controvertido, aunque bajo criterio médico se puede emplear paracetamol 1 g vo/iv y/o desclorfeniramina (*Polaramine*®) 5 mg iv, entre 30-90 minutos antes de la infusión.

En pacientes con **reacciones infusionales previas** se recomienda seguir un protocolo de infusión en función de la gravedad de la reacción previa y la patología de base (ver apartado de *Posología y control de la administración*) y, además, emplear la siguiente premedicación:

- **Si la reacción fue leve o moderada:** iniciar la perfusión a 10 ml/h y aumentar cada 15 minutos hasta la velocidad máxima tolerada, como se describe en el apartado de *Pauta y control de la administración*. Premedicar con Paracetamol 1 g vo/iv y desclorfeniramina (*Polaramine*®) 5 mg iv, entre 30-90 minutos antes de la infusión. Puede asociarse prednisona 20 mg vo cada 12 horas desde el día anterior a la administración.
- **Si la reacción fue grave:** considerar interrumpir el tratamiento con infliximab. En caso de no existir alternativa, premedicar con prednisona 50 mg vo cada 12 horas desde el día anterior a la administración o con metilprednisolona 20-40 mg iv 20 minutos antes de la infusión. Iniciar la perfusión a 10 ml/h y aumentar cada 15 minutos hasta la máxima velocidad tolerada, como se describe en el apartado de *Pauta y control de la administración*.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

Independientemente de la dosis, se recomienda incrementar progresivamente la **velocidad de perfusión** en la primera administración de infliximab. Comenzar a 10 ml/h y aumentar la velocidad de perfusión, cada 15 minutos, según la siguiente escala: 20 ml/h, 40 ml/h, 80 ml/h y, por último, 150 ml/h (una vez alcanzado este ritmo, lo mantendremos hasta el final). Si no se produce ninguna reacción, las siguientes perfusiones se iniciarán a 40 ml/h y a los 15 minutos se aumentará a 150 ml/h hasta concluir.

La dosis recomendada depende de la patología y de si se trata de inducción a la remisión o mantenimiento:

- **Artritis reumatoide:** 3 mg/kg en perfusión iv, seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión iv a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y, posteriormente, una cada 8 semanas.
- **Resto de indicaciones:**
 - *Inducción:* 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6.
 - *Mantenimiento:* 5 mg/kg cada 6-8 semanas (según indicación).

Aunque para las EAS no disponemos de datos, en situaciones especiales puede considerarse el incremento de la dosis a 7,5-10 mg/kg.

Perfundir en 2 horas siguiendo el protocolo explicado y dentro de las 3 horas siguientes a su reconstitución y dilución (se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2-8°C). No se debe perfundir concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa. Se mantendrá al paciente en observación durante 1-2 horas posteriores a su administración.

Tras tolerar 3 infusiones de 2 horas, se puede intentar administrar en 1 hora en las siguientes ocasiones.

SITUACIONES ESPECIALES

No hay estudios en pacientes con **insuficiencia renal y/o hepática**.

No se recomienda su uso durante el **embarazo** y la **lactancia**, debiéndose evitar ésta durante al menos 6 meses después de la última dosis de infliximab. Las **mujeres en edad fértil** deben utilizar anticonceptivos adecuados hasta 6 meses después de la última dosis de infliximab. No obstante, en los casos observacionales descritos, se deduce que probablemente sea seguro durante el embarazo.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Disponer en el mes previo a su administración de bioquímica, hemograma e inmunoglobulinas. Además se recomienda inmunología basal (ANA, Anti-ADN, ENA, FR, anticuerpos antifosfolípido) y serología de VIH, VHB y VHC en los 6 meses previos al tratamiento. También debe realizarse cribado de tuberculosis latente (*ver capítulo 32*). El paciente debe estar correctamente vacunado y se ha de evitar la administración concomitante de vacunas con virus vivos atenuados.

Tras el inicio, se realizará seguimiento periódico clínico y analítico (bioquímica general, PCR, VSG, hemograma y aquellas determinaciones necesarias para monitorizar otros tratamientos concomitantes) previo a cada administración y a los 15 días de la última administración. Además se recomienda radiografía de tórax cada 6 meses durante la pauta de mantenimiento.

En caso de **intervención quirúrgica**, suspenderlo 4 semanas antes de la misma y reanudar tras la cicatrización.

No se recomienda la administración simultánea de **vacunas** vivas ni de agentes infecciosos terapéuticos (por ejemplo, instilaciones vesicales de BCG).

En cada visita de seguimiento se realizará una anamnesis y exploración detallada, orientadas a detectar posibles **efectos adversos**. Entre éstos destacamos por su importancia la posible aparición de infecciones, que parecen ser más frecuentes en la población pediátrica y edad avanzada (>65 años). Entre ellas encontramos la tuberculosis, infecciones víricas (influenza, herpes-virus, etc.), otras infecciones bacterianas y sepsis, fúngicas invasivas y gérmenes oportunistas. Cabe destacar por su gravedad la reactivación de VHB en portadores crónicos (*ver capítulo 33*).

Se ha asociado con la aparición o exacerbación de enfermedades desmielinizantes del SNC y SNP. También se han notificado casos de neoplasias y linfoma, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (con y sin factores precipitantes identificables), alteraciones hematológicas (pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia). Además es frecuente el desarrollo de anticuerpos antinucleares (ANA) (hasta el 50% en los ensayos) y anticuerpos anti-ADN de doble cadena, aunque la aparición de Lupus y síndrome *lupus-like* son poco frecuentes.

Otras reacciones adversas frecuentes aunque menos graves: elevaciones leves o moderadas de transaminasas (la mayoría pasajeras), cefalea, vértigo, mareo, parestesias, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, artralgias, mialgias, etc.

Durante su administración pueden aparecer **reacciones infusionales** (cualquier reacción adversa producida durante la perfusión o en las 2 horas siguientes), de ahí la importancia de mantener a los pacientes en observación durante al menos 2 horas después de la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Las reacciones infusionales pueden ser agudas (durante la perfusión o en las 2 horas siguientes) o aparecer reacciones de hipersensibilidad tardías (a partir de las 24 horas hasta 14 días después).

En caso de aparición de un **cáncer** durante el tratamiento con etanercept, éste debe interrumpirse. En pacientes con **neoplasias previas** activas en los 5 años previos al tratamiento, el infliximab está contraindicado; así como en cualquier tipo de linfoma. Cuando el cáncer estuvo activo hace más de 5 años, se recomienda consultar con un especialista en Oncología.

Hasta un 25% de los pacientes tratados pueden desarrollar **anticuerpos frente a infliximab** (fenómeno de inmunogenicidad), aumentando la probabilidad (aproximadamente

2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión y de pérdida de eficacia (fallo secundario). El uso concomitante de metotrexato, azatioprina y otros inmunomoduladores parecen reducir la formación de estos anticuerpos (en comparación con los que lo reciben en monoterapia), reduciendo la frecuencia de estas reacciones y aumentando las concentraciones plasmáticas de infliximab.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No se han realizado estudios de interacciones. No se recomienda la combinación con otras terapias biológicas.

Para disminuir el fenómeno de inmunogenicidad, se recomienda no emplearlo en monoterapia, asociando siempre un segundo inmunosupresor (metotrexato, leflunomida o azatioprina).

DURACIÓN

La duración de la terapia de mantenimiento debe ser evaluada de forma individual, ajustando dosis e intervalo de administración en función de la gravedad de la patología de base y la respuesta terapéutica.

Bibliografía

- Ficha técnica de Remicade®. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf [acceso 15 de marzo de 2016]
- Recomendaciones generales sobre el uso de terapias anti-TNF en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Documento de consenso sobre el uso de terapias biológicas. Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS (BIOGEAS). Ramos-Casals M et al. 2008.
- Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015 Sep;9(9):806-15.
- Mayer L, Young Y. Infusion reactions and their management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006 Dec;35(4):857-66.



Natalizumab

Isabel María Sánchez Ortuño, María Luisa Martínez Navarro

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti- α 4-integrina, subunidad de las integrinas humanas cuyo bloqueo evita la migración de los leucocitos mononucleares hacia el parénquima inflamado.

NOMBRE COMERCIAL

Tysabri[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En monoterapia en la EMRR muy activa para los siguientes supuestos:

- Pacientes de 18 años de edad o mayores con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o con acetato de glatirámero, de forma adecuada durante al menos un año. Los pacientes deben haber tenido como mínimo una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM cerebral o al menos 1 lesión que realce con gadolinio. También podemos considerar como ausencia de respuesta una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior.
- Pacientes de 18 años de edad o mayores con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones que realcen con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Natalizumab está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al producto.
- Menores de 18 años.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas.
- En combinación con interferones beta o con acetato de glatirámero.

- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

PRESENTACIÓN

Viales de polvo concentrado de 300 mg.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es 300 mg cada 4 semanas.

Los viales deben ser reconstituidos con 15 ml de agua para inyección, obteniendo una concentración de 20 mg/ml. Una vez reconstituido, la mezcla es diluida sin agitar en 100 ml de SF al 0,9% para su infusión iv.

Se administra a temperatura ambiente en perfusión durante 1 hora bajo observación médica.

SITUACIONES ESPECIALES

No precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal** o **hepática**.

Las **mujeres fértiles** deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante 4 meses tras finalizarlo. No disponemos de datos suficientes sobre su seguridad durante el **embarazo**, por lo que no debe emplearse salvo que la situación clínica requiera tratamiento.

Se debe interrumpir la **lactancia** durante el tratamiento. Es improbable que afecte a la **fertilidad** humana a las dosis empleadas.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Disponer en el mes previo a su administración de radiografía de tórax, cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*), bioquímica básica, perfil hepático, hemograma e inmunoglobulinas. Además de serologías de virus JC, VIH, VHB y VHC de los 6 meses anteriores al tratamiento. Finalmente, precisa una RM reciente (menos de 3 meses).

Repetir la determinación de anticuerpos antiviral JC cada 6 meses y una RM anual. Bioquímica general, perfil hepático y hemograma previos a cada infusión.

Valorar su suspensión si a los 6 meses del inicio no existe beneficio clínico.

Por otro lado, hay que prestar especial atención a la aparición de posibles **complicaciones** del tratamiento: infecciones, LMP por reactivación del virus JC (en caso de sospecha, solicitar PCR del virus), aumentos de la serie blanca salvo neutrófilos, cefalea, mareos, artralgias, elevación de transaminasas y bilirrubina, urticaria.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

A pesar de la contraindicación absoluta para su uso combinado, los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o de acetato de glatirámico a natalizumab, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, como neutropenia. Si existen alteraciones relacionadas con su empleo, éstas deberán normalizarse antes de iniciar el tratamiento con natalizumab.

Los pacientes previamente tratados con fármacos inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar LMP; además, en estos pacientes se recomienda dejar transcurrir tiempo suficiente para recuperar la función inmune en caso evidente de deterioro de la misma. No precisa medicación adyuvante.

DURACIÓN

Los datos de seguridad y eficacia disponibles hasta el momento proceden de ensayos clínicos con 2 años de seguimiento. Después de este período, su continuación debe considerarse tras valorar el balance riesgo-beneficio.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Natalizumab también ha sido estudiado para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn.

Bibliografía

- Ficha técnica de Tysabri®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf [acceso 19 de abril de 2015].
- Sangalli F, Moiola L, Ferrè L, Radaelli M, Barcella V, Rodegher M et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):520-6.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1870-80.
- Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV. Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr 7; doi: 10.1097/MIB.0000000000000373



Omalizumab

Victoria Callejo Hurtado, Cristina López Rodríguez

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la Inmunoglobulina E humana (IgE) de forma selectiva, impidiendo de este modo su unión al receptor de IgE de alta afinidad (FC RI). Disminuye pues la cantidad de IgE libre capaz de desencadenar la respuesta alérgica del organismo.

NOMBRE COMERCIAL

Xolair[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, presenta dos indicaciones principales:

- **Asma alérgica grave** persistente a pesar de tratamiento con corticoides inhalados a dosis altas y un 2 agonista de larga duración inhalado (en adultos y niños >6 años). El paciente debe presentar test cutáneo positivo o reactividad a aeroalérgenos perennes *in vitro*, junto con síntomas frecuentes y numerosas exacerbaciones asmáticas.
- **Urticaria crónica espontánea**, autoinmune o no autoinmune, con mala respuesta a pesar de tratamiento con antihistamínicos H1 (en adultos y niños >12 años).

Fuera de ficha técnica se ha empleado en enfermedades autoinmunes como la Granulomatosis con poliangeitis y eosinofilia (síndrome de Churg-Strauss) que no habían respondido al tratamiento habitual o el penfigoide bulloso.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad al producto. No está indicado en el tratamiento de procesos agudos (crisis asmática o broncoespasmo).

Ante la falta de datos concluyentes, no se recomienda su empleo en las siguientes patologías:

- Síndrome de hipergammaglobulinemia E.

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Dermatitis atópica (se ha empleado en varios estudios con resultados contradictorios).
- Rinitis alérgica.

PRESENTACIÓN

Solución inyectable en una jeringa precargada, para administración subcutánea, de 75 mg (0,5 ml) y 150 mg (1 ml). Además, existen viales de 150 mg en polvo y solución disolvente.

PREMEDICACIÓN

No existen criterios ni recomendaciones para el empleo de medicación previa a la administración de omalizumab. Puede emplearse, a criterio del médico responsable, paracetamol 1 g vo/iv y/o desclorfeniramina (*Polaramine*®) 5 mg iv.

POSOLÓGIA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La pauta de este fármaco varía según la patología para la que está indicado:

- **Asma alérgica:** Para poder determinar la dosis y frecuencia de administración será necesario medir, previo al inicio del tratamiento, la concentración plasmática total de IgE (UI/ml) y el peso del paciente en kilogramos. Según los valores obtenidos se determinará la dosis y frecuencia correspondiente (*ver tablas al final del capítulo*).
- **Urticaria crónica espontánea:** 300 mg cada 4 semanas.

SITUACIONES ESPECIALES

No precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal** o **hepática**, pero se debe mantener especial precaución. No existe necesidad de ajustar la dosis en **pacientes con edad avanzada** (>65 años).

No debe emplearse durante el **embarazo** a no ser que sea claramente necesario a criterio del profesional sanitario. No debe ser administrado durante el período de **lactancia**. No hay datos sobre sus efectos sobre la **fertilidad**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Se debe disponer, previo a la administración del fármaco, de la concentración basal de IgE total (UI/ml) y del peso exacto del paciente. No existen criterios que obliguen a obtener

de forma estricta otras pruebas específicas. Posteriormente nos basaremos en la evolución clínica (exacerbaciones, síntomas diarios, etc) para determinar la continuidad del tratamiento. Los niveles de IgE total se mantienen elevados durante el tratamiento e incluso hasta un año después de finalizarlo, por lo que no se utiliza para el seguimiento.

Las **complicaciones** más frecuentes son: en adultos, la reacción cutánea en la zona de inyección. En niños, la cefalea, pirexia y dolor abdominal. Es importante vigilar las posibles complicaciones más graves, aunque la incidencia sea baja, como por ejemplo trastornos inmunológicos (reacciones alérgicas tipo I o inmediatas, reacciones alérgicas tipo III o tardías, síndrome de Churg-Strauss y síndrome hipereosinofílico) y riesgo de infecciones parasitarias.

Se han descrito casos aislados de trombocitopenia asociada, por lo que se recomienda la cuantificación de plaquetas durante la administración del fármaco.

Existe la posibilidad de reacciones graves en pacientes con **alergia al látex** ya que la aguja contiene un derivado del mismo.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

Hasta el momento no existen datos para considerar que omalizumab pueda interactuar con los fármacos utilizados de forma frecuente en el asma o la urticaria crónica espontánea.

DURACIÓN

En la actualidad se considera que para demostrar la efectividad de este fármaco debe de mantenerse el tratamiento un mínimo de 12-16 semanas. A partir de las 16 semanas de tratamiento, su efectividad debe ser evaluada por el médico responsable.

En la urticaria crónica espontánea no existen datos que justifiquen una prescripción del tratamiento durante un periodo de tiempo superior a 6 meses.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Tras el inicio del tratamiento no es recomendable la interrupción brusca de glucocorticoides, siendo necesario generalmente el descenso gradual de los mismos.

Por otro lado, su empleo se ha relacionado con la aparición de nuevos casos de síndrome de Churg-Strauss, pero actualmente se discute si su papel sería el de agente inductor o, simplemente, favorece a su desenmascaramiento al reducir la dosis de glucocorticoides empleada hasta un momento dado.

Bibliografía

- Ficha técnica de Xolair®. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf [acceso 18 de abril de 2015].
- Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol.* 2015 Apr 18; doi: 10.1111/bjd.13845.
- Messingham K a. N, Holahan HM, Fairley JA. Unraveling the significance of IgE autoantibodies in organ-specific autoimmunity: lessons learned from bullous pemphigoid. *Immunol Res.* 2014 Aug;59(1-3):273-8.
- Iglesias E, Camacho Lovillo M, Delgado Pecellín I, Lirola Cruz MJ, Falcón Neyra MD, Salazar Quero JC et al. Successful management of Churg-Strauss syndrome using omalizumab as adjuvant immunomodulatory therapy: first documented pediatric case. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Mar;49(3):E78-81.

Tabla I. Conversión de la dosis al número de viales, número de inyecciones y volumen de inyección para cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total de inyección (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8 ^a

0,6 ml = volumen máximo proporcionado por vial (Omalizumab 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo proporcionado por vial (Omalizumab 150 mg).

^c o utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla II. Administración cada 4 semanas. Dosis de omalizumab (mg por dosis) administrada por inyección SC cada 4 semanas

	Peso corporal (kg)									
IgE basal UI/ml	20 - 25	25 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 - 90	90 - 125	125 - 150
30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
400-500	225	300	450	450	600	600				
500-600	300	300	450	600	600					
600-700	300		450	600						
700-800										
800-900										
900-1000	EN ESTE RANGO, LA ADMINISTRACIÓN DEBE SER CADA 2 SEMANAS (VER TABLA III)									
1000-1100										

Tabla III. Administración cada 2 semanas. Dosis de omalizumab (mg por dosis) administrada por inyección SC cada 2 semanas

	Peso corporal (kg)									
IgE basal UI/ml	20 - 25	25 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 - 90	90 - 125	125 - 150
30-100	EN ESTE RANGO, LA ADMINISTRACIÓN DEBE SER CADA 4 SEMANAS (TABLA II)									
100-200										
200-300										375
300-400									450	525
400-500							375	375	525	600
500-600						375	450	450	600	
600-700		225			375	450	450	525		
700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
800-900	225	225	300	375	450	525	600			
900-1000	225	300	375	450	525	600				
1000-1100	225	300	375	450	600					
1100-1200	300	300	450	525	600					
1200-1300	300	375	450	525						
1300-1500	300	375	525	600						
									NO ADMINISTRAR EN ESTE RANGO (ausencia de datos)	

Rituximab

Salvador Valero Cifuentes, Francisco Román López Andreu

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con actividad anti-CD20 (marcador de superficie específico del linfocito B maduro).

NOMBRE COMERCIAL

MabThera®.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Dentro de ficha técnica tiene reconocidas las siguientes indicaciones:

- **Enfermedades linfoproliferativas CD20 positivas:** Linfoma no Hodgkin y Leucemia linfática crónica.
- **Enfermedades autoinmunes sistémicas:**
 - *Artritis reumatoide como tratamiento de mantenimiento:* biológico de segunda línea tras el fracaso de los anti-TNF, y siempre en combinación con otros FAME (de elección, metotrexato).
 - *Inducción a la remisión en brotes graves de granulomatosis con poliangetis (Wegener) y poliangetis microscópica:* en combinación con bolos de corticoides, asociado o no a ciclofosfamida.

Además, está aprobada su utilización como uso compasivo (fuera de las indicaciones recogidas en ficha técnica) en otras enfermedades autoinmunes sistémicas en las que ha demostrado una alta eficacia: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) refractaria a corticoides, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) adquirida, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), enfermedad injerto contra huésped (EICH) refractaria a esteroides, nefropatía membranosa idiopática resistente a esteroides, nefritis lúpica tipo III y IV refractaria a tratamiento, pénfigo vulgar refractario.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad al producto.
- Infección activa grave.

- Hepatitis B crónica activa.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Insuficiencia cardíaca NYHA IV o cardiopatía grave no controlada.
- Embarazo y lactancia (se desaconseja la gestación hasta 12 meses desde la última administración).
- Se recomienda precaución antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

PRESENTACIÓN

Viales para perfusión intravenosa con una concentración de 10 mg/ml: de 100 mg (10 ml) y 500 mg (50 ml). Aprobado y pendiente de comercializar: vial de 15 ml para inyección subcutánea (1400 mg/11,7 ml).

PREMEDICACIÓN

Se recomienda en todos los casos premedicación con antipirético y antihistamínico (por ejemplo paracetamol y difenhidramina). Glucocorticoide sólo en casos seleccionados, según indicación (en AR se recomienda administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión).

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La posología difiere según la indicación. Trataremos en este capítulo las pautas aceptadas en el manejo de las enfermedades autoinmunes (el tratamiento de las neoplasias hematológicas de células B no es objeto de este manual).

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados (con control de tensión arterial) durante la administración del fármaco para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (*ver más adelante*) u otras reacciones adversas que obligarían a la detención inmediata de la perfusión. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas. A partir de ese momento, la perfusión se puede reiniciar como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Hay que tener preparadas adrenalina e hidrocortisona.

La velocidad de perfusión en la primera dosis administrada no debe ser superior a 50 mg/h durante los primeros 30 minutos, prestando atención a la presencia de reacciones

adversas que obligarían a detener la perfusión. Después de los primeros 30 minutos se puede aumentar el ritmo en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Si no ha habido síntomas, en perfusiones posteriores se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Existe una pauta de perfusión más rápida para casos seleccionados.

Pauta de perfusión rápida

Sólo aprobada para la infusión de 1 gramo en artritis reumatoide (segunda o posteriores administraciones), que no hayan presentado reacciones adversas en una primera administración, y siempre que no presenten enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias. Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos.

La posología específica según las indicaciones:

- **Artritis reumatoide:** 1.000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de otra perfusión intravenosa de 1.000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual.
- **Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica:** para la inducción a la remisión se recomienda 375 mg/m² de superficie corporal (650 mg por término medio), administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro perfusiones en total). La primera dosis de rituximab en la inducción a la remisión puede coincidir en el mismo día con el último bolo de metilprednisolona.
- **Como pauta alternativa:** administrar dos dosis de 1 gramo separadas por dos semanas.
- Como **tratamiento de mantenimiento** ha demostrado eficacia la siguiente pauta (no reconocida en ficha técnica): 3 dosis de 500 mg separadas por 6 meses.
- **Otras indicaciones fuera de ficha técnica:** la pauta descrita de 375 mg/m² una vez a la semana durante 4 semanas consecutivas se ha utilizado como tratamiento de inducción a la remisión en PTI, nefritis lúpica III y IV refractaria, anemia hemolítica autoinmune, etc.

SITUACIONES ESPECIALES

No precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal o hepática**, ni **edad avanzada** (>65 años).

Las **mujeres fértiles** deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante 12 meses tras finalizarlo. No debe emplearse durante el **embarazo** a no ser que sea claramente necesario a criterio del clínico.

Existen pocos datos de seguridad en **niños** (menores de 18 años).

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Antes del inicio de tratamiento con Rituximab dispondremos de bioquímica general con PCR y VSG (en función de la patología a tratar, podemos añadir otras determinaciones de interés para monitorizar la enfermedad –anti-ADN, complemento, etc.–), hemograma, serologías de VIH, VHB y VHC recientes (<6 meses); así como radiografía de tórax y ECG. También debemos realizar cribado de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*).

Posteriormente, realizaremos controles analíticos previos a cada infusión y seguimiento clínico de la respuesta.

Reacciones relacionadas con la perfusión: se trata del efecto adverso más frecuente, habiéndose comunicado hasta en el 77% de los pacientes en la primera infusión, y la mayoría son leves. Se incluyen cefalea, prurito, irritación de garganta (>10%), enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión, hipotensión y fiebre. Son más frecuentes durante la primera perfusión y su incidencia disminuye con las sucesivas perfusiones (<1% tras 8 dosis de rituximab). Por lo general son leves y mejoran tras disminuir la velocidad de perfusión (o detener transitoriamente la infusión) y administrar un antipirético y un antihistamínico. Se ha descrito, más frecuentemente en el tratamiento de los linfomas, un *síndrome de liberación de citoquinas*, que puede ser indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad agudas. Este síndrome se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Requiere suspensión de la administración y tratamiento de soporte: adrenalina, corticoides, oxígeno, broncodilatadores, etc. En los pacientes con linfoma puede surgir durante la infusión un *síndrome de lisis tumoral* que requerirá un manejo específico (consultar su diagnóstico y tratamiento en una fuente especializada).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): debe realizarse un estrecho seguimiento neurológico para detectar precozmente cualquier hallazgo que sugiera LMP. Si se sospechase LMP debe suspenderse la administración de rituximab hasta descartarse dicha posibilidad. Si se confirmase, debe interrumpirse el tratamiento con rituximab inmediatamente y de forma permanente. Los pacientes con antecedentes de LMP no deben recibir rituximab por el riesgo reactivación.

Hepatitis B: antes de iniciar el tratamiento con rituximab debe realizarse una serología completa de hepatitis B ya que se han notificado casos de reactivación, algunos de ellos mortales (*ver capítulo 33*). También debe realizarse determinación regular de enzimas hepáticas durante el tratamiento y varios meses después de finalizado éste.

Trastornos cardiacos: con frecuencia (>10%) rituximab es responsable de edemas en miembros periféricos o hipertensión. Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como flutter y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia. Los pacientes con cardiopatía grave no deben recibir Rituximab.

Trastornos hematológicos: la tasa de mielosupresión grave es baja, aunque se ha descrito neutropenia (lo más frecuente), anemia, trombocitopenia y pancitopenia. Estas alteraciones pueden ser frecuentes (>10%) aunque generalmente en grado leve y muchas veces transitorias, por lo que no requieren una monitorización especial salvo en pacientes con citopenias conocidas o que están en tratamiento concomitante con otro fármaco mielosupresor.

Reacciones de la piel: se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal que obligan a la suspensión inmediata del fármaco.

Fibrosis pulmonar.

Otras reacciones adversas frecuentes (pero leves) que no requieren monitorización especial ni manejo específico: náuseas (>10%), diarrea (>10%), cefalea, aumento de la incidencia de infecciones víricas y bacterianas (infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario, aunque no suelen ser más graves que en la población general), hipogammaglobulinemia (más frecuentemente descenso de IgG, aunque se ha descrito en cualquier isotipo, habiéndose comunicado casos graves han requerido tratamiento sustitutivo), sudores nocturnos, calambres, artromialgias.

Bibliografía

- Ficha técnica de MabThera®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [acceso 10 de abril de 2015].
- Martín Mola E et al. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin.* 2011;07:30-44
- Jones RB et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3):211.

- Specks U et al. (RAVE-ITN Research Group) Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(5):417-27.
- Reddy V, Cambridge G, Isenberg D, Glennie M, Cragg M, Leandro M. Internalization of rituximab and the efficiency of B cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr 27. doi: 10.1002/art.39167.
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.
- Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_11-2014-inmunosupresores.pdf [acceso 10 de abril de 2015].
- Lozano ML, Vicente V. Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria. *Med Clin (Barc).* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.04.037>

Secukinumab

Alicia López Gómez, Jesús Hernández-Gil Sánchez

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal, de tipo IgG1 κ , íntegramente humano, que neutraliza la acción de la citoquina proinflamatoria interleucina 17A, al unirse selectivamente a ella. Impide la unión de IL-17A con su receptor, el cual se expresa, entre otras células, en queratinocitos. Esto lleva a la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y mediadores del daño tisular. Se produce en células ováricas de hámster chino.

NOMBRE COMERCIAL

Cosentyx®.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, las indicaciones recogidas en ficha técnica son:

- Psoriasis en placas moderada o grave en adultos.
- Artritis psoriásica activa, solo o asociado a metotrexato, cuando han fracasado los tratamientos previos con FAME.
- Espondilitis anquilosante activa en adultos que no han tenido respuesta a tratamiento convencional.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infecciones activas clínicamente importantes, como la tuberculosis activa.
- No se contempla contraindicación en pacientes con insuficiencia cardiaca ni con trastornos desmielinizantes.

PRESENTACIÓN

Tres presentaciones. Debe administrarse vía subcutánea:

- 150 mg polvo para solución inyectable. Reconstituir con 1 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Girar suavemente el vial con la mezcla, a 45°,

durante 1 minuto. Dejar reposar 10 minutos. Volver a girar 1 minuto. Dejar reposar 5 minutos. Cargar en jeringa de 1 ml e inyectar. Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 150 mg de secukinumab. Necesario preparar dos viales para una dosis de 300 mg.

- 150 mg solución inyectable en jeringa precargada. Cada jeringa precargada contiene 150 mg de secukinumab en 1 ml.
- 150 mg solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada contiene 150 mg de secukinumab en 1 ml.

Conservar en nevera entre 2°C y 8°C. Sacar de la nevera 20 minutos antes de la administración.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

- **Lugar de inyección:** parte superior de muslos, brazos o inferior de abdomen (evitar un área de 5 cm alrededor del ombligo). Alternar los lugares de inyección.
- **Psoriasis en placas y artritis psoriásica:** 300 mg en las semanas 0, 1, 2 y 3. Fase de mantenimiento: 300 mg mensualmente, comenzando en la semana 4. Cada dosis de 300 mg se administra de forma repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.
- **Espondilitis anquilosante:** 150 mg en las semanas 0, 1, 2 y 3. Fase de mantenimiento: 150 mg mensualmente, comenzando en la semana 4.

Es posible su administración domiciliaria; sin embargo, se recomienda administración hospitalaria de las primeras dosis para vigilar posibles efectos adversos.

SITUACIONES ESPECIALES

No se ha estudiado la posología en casos de **insuficiencia renal o hepática**, pero debido a su metabolismo no se espera alteración del aclaramiento del fármaco en estos casos.

No es necesario ajustar dosis en **mayores de 65 años**. No se ha establecido la eficacia y seguridad en **menores de 18 años**.

En **mujeres en edad fértil** se debe usar anticoncepción durante el tratamiento y hasta 20 semanas después. En cuanto al **embarazo**, no hay datos sobre seguridad, pero es preferible evitar el uso de secukinumab en el embarazo.

Se desconoce si secukinumab se excreta en la leche materna. Se debe valorar interrumpir la **lactancia** o el tratamiento, tras considerar el balance riesgo-beneficio de ambos.

Se desconocen sus efectos sobre la **fertilidad**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Dado que el fármaco aún no ha sido comercializado, aún no existen documentos de consenso sobre su manejo. Sin embargo, es de esperar que el protocolo sea similar a los de otros fármacos biológicos.

Antes del inicio del tratamiento hay que realizar una valoración de la gravedad de la psoriasis (índices PASI, BSA, PGA, DLQI), otras comorbilidades (artropatía, neoplasias, factores de riesgo cardiovascular, infecciones...), estudio de infección tuberculosa (*ver capítulo 32*), hemograma, bioquímica, ANA, anti-ADN, serologías (VIH, VHB, VHC) y prueba de embarazo en mujeres fértiles.

Evitar administrar **vacunas** elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento. Se pueden administrar aquellas inactivadas o que no presenten microorganismos vivos.

Una vez establecido, realizaremos **seguimiento** clínico (índices PASI, BSA, PGA, DLQI) y analítico (hemograma, bioquímica): al mes del inicio del tratamiento y trimestralmente después. Se recomienda realización anual de Mantoux/IGRA. Es de esperar un inicio rápido del efecto del fármaco, con una reducción media del PASI del 50% en la semana 3. Suspender si no hay respuesta en 16 semanas.

Debemos vigilar la aparición de **efectos adversos** graves como:

- Infecciones e infestaciones, la mayoría leves (rinofaringitis, rinitis, herpes oral, infecciones mucocutáneas no graves por *Candida*). Se debe tener precaución cuando se administra a pacientes con infecciones crónicas o recurrentes.
- Neutropenia, no dosis-dependiente, sin relación temporal con infección, leve, transitoria y reversible.
- Exacerbación de la enfermedad de Crohn.
- Otros efectos adversos frecuentes fueron: rinorrea, diarrea y urticaria.

En un 1% de los pacientes se ha observado la presencia de **anticuerpos antifármaco**, en la mitad de los casos neutralizantes, aunque no se asoció esto con la pérdida de eficacia.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

En tratamiento concomitante con inmunosupresores, biológicos o fototerapia, la eficacia y seguridad del fármaco no ha sido valorada. No se han realizado estudios sobre interacciones con otros fármacos. Se metaboliza principalmente por catabolismo intracelular, por lo que cree que tiene bajo potencial de interacción. Sin embargo, se recomienda monitorización terapéutica de fármacos metabolizados por las enzimas CYP450 con margen estrecho terapéutico, por ejemplo, warfarina.

DURACIÓN

Para todas las indicaciones recogidas en ficha técnica, la respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Una vez alcanzado este tiempo, se debe considerar interrumpir el tratamiento si no existe respuesta. En casos de respuesta inicial parcial, puede existir mejoría posterior con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

El tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos se plantea como tratamiento a largo plazo, en principio, continuo. En algunos casos podría administrarse de forma intermitente. Los datos disponibles actualmente sobre eficacia y seguridad de secukinumab son durante 52 semanas de tratamiento.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Secukinumab está siendo investigado en pacientes con espondilitis anquilosante y artritis reumatoide. En Japón está también aprobado para su uso en artritis psoriásica.

Bibliografía

- Ficha técnica de Cosentyx®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf. [acceso el 24 de mayo de 2016]
- Sanford M, McKeage K. Secukinumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75:329-38.
- Gamo R, López-Estebarez JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(1):1-17.

Tocilizumab

Francisco Javier Hernández Felices, José Andrés Muñoz Sánchez

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor de la interleucina 6.

NOMBRE COMERCIAL

RoActemra®.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- **Artritis reumatoide (AR):** en formas graves, activas y progresivas en adultos, que no han sido tratadas previamente con metrotexato. En formas activas moderadas o graves en adultos que no responden, o presentan intolerancia al tratamiento previo con uno o más fármacos modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral.
- **Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS):** en formas activas a partir de dos años de edad que no responden adecuadamente al tratamiento con AINE y corticoides sistémicos.
- **Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp):** en monoterapia si intolerancia a metrotexato y junto a metrotexato si la monoterapia con este último no ha sido eficaz.
- Fuera de ficha técnica también se emplea en las arteritis de grandes vasos, uveítis asociada a AIJ, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, oftalmopatía de Graves, etc.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad al producto.
- Infecciones graves y activas.
- Alteraciones hematológicas (ver apartado *Evaluación previa, seguimiento y complicaciones*).

- No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente.

PRESENTACIÓN

Viales de polvo liofilizado de 80 mg (4 ml) y 200 mg (10 ml) para infusión iv. Solución inyectable de 162 mg (0,9 ml) en jeringa precargada para inyección SC.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

- **AR:** 8 mg/kg iv una vez cada 4 semanas. No se recomiendan dosis mayores de 800 mg.
- **AIJs:** en mayores de 2 años, 8 mg/kg iv una vez cada 2 semanas si el peso es mayor o igual a 30 kg o 12 mg/kg iv, una vez cada 2 semanas, en pacientes cuyo peso sea menor de 30 kg.
- **AIJp:** en mayores de 2 años, 8 mg/kg iv una vez cada 4 semanas si el peso es mayor o igual a 30 kg o de 10 mg/kg iv, una vez cada 4 semanas, si el peso es menor de 30 kg.

Si el peso es superior a 30 kg debe ser diluido hasta un volumen final de 100 ml y si el peso es menor de 30 kg se diluirá hasta un volumen final de 50 ml. Debe ser administrado en perfusión intravenosa durante una hora.

Solo se puede administrar de forma subcutánea en pacientes con AR, 162 mg cada semana si el peso es superior o igual a 100 Kg. En caso de peso inferior a 100 kg, se administrarán 162 mg a semanas alternas. Para cambios de forma iv a sc, administrar la forma subcutánea en lugar de la siguiente dosis iv programada.

SITUACIONES ESPECIALES

en pacientes de **edad avanzada** no se requiere ajuste de dosis. En **insuficiencia renal** leve no se requiere ajuste de dosis. No ha sido estudiado en casos de insuficiencia renal moderada o grave, ni en casos de **insuficiencia hepática**.

Las **mujeres en edad fértil** deben utilizar métodos anticonceptivos durante y 3 meses después del tratamiento. No debe utilizarse durante el **embarazo**. No hay estudios sobre su uso en la **lactancia** y su efecto sobre la **fertilidad**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES: No debe administrarse si el recuento absoluto de neutrófilos $<2.000/\text{mm}^3$, el de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ y/o los niveles de transaminas superan 1,5 veces el límite superior de la normalidad.

Debe hacerse un cribado de tuberculosis y en caso de formas latentes tratarlas antes de iniciar el fármaco (*ver capítulo 32*).

En AR debe realizarse hemograma y enzimas hepáticas antes de comenzar la terapia, cada 4-8 semanas tras iniciarla y después cada 3 meses. En AIJs y AIJp hemograma y enzimas hepáticas antes de comenzar la terapia, en la segunda administración del fármaco y después cada 2-8 semanas. En todos los pacientes están indicadas las pruebas de función hepática, perfil lipídico y control de signos y síntomas de enfermedades infecciosas y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central.

En AR seguir las siguientes indicaciones:

- **Transaminasas entre 1 y 3 veces por encima del límite superior de la normalidad:** ajustar el otro fármaco modificador de la enfermedad. Si persistencia, reducir a 4 mg/kg iv o suspender hasta normalización de valores. Si el tratamiento es subcutáneo, administrar en semanas alternas.
- **Transaminasas entre 3 y 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (resultado repetido):** interrumpir hasta que los valores sean inferiores a 3 veces el límite superior de la normalidad, actuando según indicaciones anteriores.
- **Transaminasas superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad:** suspender el tratamiento.
- **Infección:** suspender hasta que sea controlada.
- **Recuento absoluto de neutrófilos:** si $>1.000 \text{ cél/mm}^3$ continuar con la misma dosis, si $500-1.000 \text{ cél/mm}^3$ suspender hasta que se alcancen cifras superiores a 1.000 cél/mm^3 y continuar con 4 mg/kg (en caso de tratamiento subcutáneo administrar en semanas alternas). Si $<500 \text{ cél/mm}^3$, suspender el tratamiento.
- **Si plaquetas $50.000-100.000/\text{mm}^3$:** interrumpir hasta alcanzar cifras superiores a $100.000/\text{mm}^3$ y comenzar con 4 mg/kg. En caso de tratamiento subcutáneo, administrar en semanas alternas.
- **Si plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$:** suspender el tratamiento.

En AIJs y AIJp las reducciones de dosis no han sido estudiadas, aunque deben tenerse en cuenta las variaciones en el recuento de neutrófilos y plaquetas, así como la función hepática.

Las **complicaciones** más frecuentes son: incremento de los niveles de colesterol, incremento de transaminasas, reacciones relacionadas con la infusión y las infecciones.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No hay datos disponibles sobre posibles interacciones. No precisa medicación adyuvante.

INTERACCIONES

Puede aumentar la toxicidad y la inmunodepresión producida por otros fármacos inmunosupresores. Hay que tener precaución con los productos que se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2, 2C9 como atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas, ya que pueden descender sus niveles.

DURACIÓN

Con los datos actuales no disponemos de evidencia para realizar recomendaciones a este respecto, por lo que deberá realizarse una evaluación individualizada.

Bibliografía

- Ficha técnica de RoActemra®. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf [acceso 15 de abril de 2015].
- Tocilizumab: Drug information. En: UpToDate, Rose, B.D., Ed., Waltham (MA). [acceso 15 de abril de 2015].
- Onuora S. Vasculitis syndromes: Efficacy of tocilizumab for GCA in RCT. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):252.
- Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016 Mar 24. doi: 10.1111/aos.13015.

Ustekinumab

Tania Salas García, Antonio Ramírez Andreo

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal IgG 1 κ antiinterleucinas 12 y 23, totalmente humano, que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

NOMBRE COMERCIAL

Stelara[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- **Psoriasis en placa:** esta indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada o grave en los adultos que no responden, tienen contraindicadas o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato o fototerapia.
- **Artritis psoriásica (APs):** ustekinumab, solo o en combinación con metotrexato, esta indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) ha sido inadecuada.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Entre las **contraindicaciones absolutas** se encuentran la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes y la presencia de infección activa grave (tuberculosis, sepsis o infecciones por gérmenes oportunistas). La existencia de infección de virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B o C por no disponerse de suficiente experiencia acumulada, la presencia de antecedentes de neoplasias y el deseo de embarazo deben considerarse **contraindicaciones relativas**. En cualquiera de estas situaciones, la introducción de ustekinumab debe consultarse con los diferentes especialistas implicados y consensuar una actitud individualizada para cada paciente.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento con fototerapia, por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

PRESENTACIÓN

Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

PREMEDICACIÓN

No precisa.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

Psoriasis en placa

- *Pacientes con peso corporal ≤ 100 kg:* la posología recomendada consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y, posteriormente, cada doce semanas.
- *Pacientes con un peso corporal > 100 kg:* la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg cuatro semanas después y, posteriormente, cada doce semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas.

Artritis psoriásica

La posología recomendada consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso $>$ a 100 kilogramos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

En cuanto a su administración, la solución de los viales no debe agitarse. La solución es transparente o ligeramente opalescente, entre incolora y de color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas de proteína pequeñas, translúcidas o blancas. Antes de la administración, se debe dejar que la medicación alcance temperatura ambiente (media hora, aproximadamente). Los viales no contienen conservantes; por lo tanto, no se debe utilizar el resto del medicamento que quede sin usar en el vial o en la jeringa. Se suministra en un vial estéril, de un solo uso.

SITUACIONES ESPECIALES

A diferencia de los agentes anti-TNF, no está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (NYHA clases III/IV), y no se contempla la precaución en su uso en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

En pacientes de **edad avanzada** (>65 años) no es necesario un ajuste de dosis. No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas.

En cuanto a la **población pediátrica**, no se ha establecido seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

Las mujeres en **edad fértil** deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar su utilización en el **embarazo**.

Se desconoce si ustekinumab se excreta en la **leche materna** humana.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

La historia clínica general debe recoger los antecedentes personales de interés y los propios de la psoriasis y/o artritis psoriásica del paciente (tiempo de evolución, antecedentes familiares, estabilidad o no de las lesiones, mejoría con el sol o tratamientos previos realizados) pero, previo a la introducción de ustekinumab, debe interrogarse sobre antecedentes infecciosos de interés, historia de neoplasia, inmunodeficiencias o inmunosupresión (asociadas o no a medicaciones concomitantes) o factores de riesgo cardiovascular. La presencia de sobrepeso, síndrome metabólico o artritis serán importantes para decidir tanto el tratamiento de elección como la dosificación más adecuada.

Las **exploraciones complementarias pretratamiento** deben incluir: estudio de infección tuberculosa latente (*ver capítulo 32*), analítica y bioquímica general, serologías de virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C, sífilis y prueba de embarazo en mujeres fértiles.

Es aconsejable la vacunación, preferiblemente previa o, en su defecto, durante el tratamiento con vacunas muertas o inactivadas frente a virus de la hepatitis B, neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*.

Durante el tratamiento, debe repetirse un **control analítico** al mes de inicio y cada tres meses durante el primer año pudiendo, posteriormente, realizarse controles más espa-

ciados si no aparecen alteraciones relevantes. Además se recomienda repetir la prueba de la tuberculina anualmente.

Aunque no se ha demostrado la transmisión de infección por **vacunas** vivas en pacientes con dicho tratamiento. Debe ser evitada la vacunación con vacunas atenuadas y, en caso necesario, realizarla previa a la introducción del fármaco.

Las **reacciones adversas** más frecuentes (>5%) en los períodos controlados de los estudios clínicos fueron nasofaringitis, cefalea e infección del tracto respiratorio superior, en cuyos casos no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada es la reacción de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxis.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No hay datos disponibles sobre posibles interacciones. No precisa medicación adyuvante.

DURACIÓN

Con los datos actuales no disponemos de evidencia para realizar recomendaciones a este respecto, por lo que deberá realizarse una evaluación individualizada.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

En la actualidad se siguen realizando ensayos clínicos para establecer su utilidad en otras patologías.

Bibliografía

Ficha técnica de Stelara®, laboratorio Janssen.

Notario J, Bordas X. Manejo práctico de ustekinumab en la psoriasis moderada-grave. Actas Dermosifiliogr. 2012;103(Supl 2):52-8.

Rivera R, Vanaclocha F. Ustekinumab en situaciones especiales: embarazo, interrupciones temporales (vacunaciones, cirugía) y otros. Actas Dermosifiliogr. 2012;103 (Supl 2):45-51.

Vedolizumab

María Gómez Lozano, Carmen María Marín Bernabé

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$, expresada en linfocitos T colaboradores, inhibiendo la unión de estas células a la molécula de adhesión celular adreína de la mucosa I (MadCAM-1), que juega un papel importante en la migración de los linfocitos T al tracto gastrointestinal.

NOMBRE COMERCIAL

Entyvio[®].

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Indicado en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) con actividad moderada o grave en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del TNF- α .

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Su uso está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al producto.
- Infecciones graves activas e infecciones oportunistas.

Se debe extremar precaución en aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento previo con rituximab o natalizumab (en este caso esperar un mínimo de 12 semanas antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab).

PRESENTACIÓN

Viales de polvo concentrado de 300 mg (20 ml).

PREMEDICACIÓN

Puede emplearse, a criterio del médico responsable, paracetamol 1 g iv, desclorfeniramina (*Polaramine*®) 5 mg iv o hidrocortisona 100 mg iv en el caso de pacientes con antecedentes de reacción relacionada con la perfusión.

POSOLOGÍA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada son 300 mg en las semanas 0, 2 y 6. Posteriormente cada 8 semanas, pudiendo el médico modificar dicho calendario en función de la respuesta al tratamiento.

Los viales de 300 mg deben reconstituirse con 4,8 ml de agua para inyección, obteniendo una concentración de 60 mg/ml. Se debe mover el vial suavemente en círculos (no agitar) durante 15 segundos. Posteriormente se dejará reposar de 20 a 30 minutos, durante los cuales se podrá remover comprobando la disolución. Una vez reconstituido se extraen 5 ml y se diluyen en 250 ml de SF al 0,9% para su infusión iv.

Se administra a temperatura ambiente en infusión durante 30 minutos, debiéndose monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión (dos horas tras las 2 primeras dosis y una hora tras las restantes).

Una vez reconstituida la solución para perfusión debe utilizarse lo antes posible.

SITUACIONES ESPECIALES

No se pueden realizar recomendaciones posológicas en pacientes con **insuficiencia renal o hepática**.

Las **mujeres en edad fértil** deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y 18 semanas tras finalizarlo. Su uso en el **embarazo** sólo debe considerarse si los beneficios son claramente superiores a cualquier posible riesgo para la madre y el feto.

Se debe valorar interrumpir la **lactancia** o el tratamiento, tras considerar el balance riesgo-beneficio de ambos.

No existen datos sobre los efectos sobre la **fertilidad**.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Descartar gestación y contraindicaciones. Evaluar calendario vacunal, comorbilidades y establecer la actividad de la enfermedad mediante el índice específico para cada situación clínica. Realizar, previamente al inicio del tratamiento, una bioquímica con perfil hepático y bilirrubina, hemograma, PCR y VSG. Se debe disponer de serologías de VIH, VHB y VHC

de los 6 meses previos al tratamiento; así como realizar cribado de tuberculosis latente (*ver capítulo 32*).

Se realizará **seguimiento** clínico y analítico de la actividad de la CU y la EC cada tres meses para evaluar la efectividad del tratamiento y considerar su continuación. Valorar suspensión si a los 3 meses del inicio no existe mejoría o no se alcanza el control de la enfermedad.

Se ha de evitar la administración de **vacunas** de microorganismos vivos salvo cuando el beneficio sea claramente superior al riesgo.

Por otro lado, hay que prestar especial atención a la aparición de posibles **complicaciones graves** del tratamiento: infecciones, neoplasias malignas, leucoencefalopatía multifocal progresiva y reacciones graves de hipersensibilidad.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

No se han realizado estudios de interacciones. No se recomienda su uso de forma concomitante con otros inmunosupresores biológicos. No precisa medicación adyuvante.

DURACIÓN

Deberá realizarse una evaluación individualizada en función de la respuesta al tratamiento.

Bibliografía

- Ficha técnica de Entyvio®, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf [acceso 12 de febrero de 2016].
- Hinojosa del Val J y Nos Mateu P. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. 6ª edición.
- Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S, Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice - a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(10):1090-102.
- Domènech E, Gisbert JP. [Efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb 29; pii: S0210-5705(16)00025-X.
- Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016 Feb 22; pii: S1542-3565(16)00164-6.



OTROS FÁRMACOS



Inmunoglobulinas

Ana Pérez Pérez, Francisco Román López Andreu

DESCRIPCIÓN

Inmunoglobulina humana policlonal. Producida a partir de plasma de donantes humanos.

NOMBRE COMERCIAL

Flebogamma®, *Gammagard SID®*, *Intratect®*, *Kiovig®*, *Octagamocta®*, *Plangamma®*, *Privigen®*.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En el campo de las EAS tiene indicación como tratamiento de la trombopenia inmune primaria, el síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Kawasaki, etc. Fuera de ficha técnica tiene uso probado en multitud de entidades (ver apartado *Otros aspectos de interés*). Además tiene indicación como terapia de reposición en inmunodeficiencias primarias y secundarias.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Su uso está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas (paciente con anticuerpos frente a IgA) o algún excipiente.
- Déficit de IgA.
- Intolerancia a fructosa (contiene sorbitol). No administrar en niños de 0-2 años ante la posibilidad de intolerancia hereditaria a la fructosa sin diagnosticar.

Usar con precaución en pacientes obesos o con factores de riesgo de eventos trombóticos (edad avanzada, hipertensión, diabetes, trombofilia hereditaria, inmovilización prolongada) por riesgo de tromboembolismo.

PRESENTACIÓN

Viales de 10, 20, 25, 50, 100, 200, 300 y 400 ml con concentraciones variables de 50 mg/ml y 100 mg/ml de inmunoglobulina con una pureza cercana al 96-97%.

PREMEDICACIÓN

Adecuada hidratación para disminuir el riesgo de afectación renal y trombosis.

POSOLÓGIA Y CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN

La dosis habitual en las entidades autoinmunes es la de 0,4 g/kg/día durante 3-5 días; no obstante, en algunas entidades puede variar.

- **Trombocitopenia inmune primaria:** 0,8-1 g/kg el primer día, con posibilidad de repetir la misma dosis una vez más a los 3 días, o bien, administrar 0,4 g/kg/día durante 2-5 días.
- **Síndrome Guillain-Barré:** 0,4 g/kg/día durante 5 días.
- **Enfermedad de Kawasaki:** 1,6-2 g/kg en dosis divididas durante 2-5 días o 2 g/kg en una única dosis.

Se administra por vía intravenosa con una velocidad inicial no mayor de 1,4 ml/kg/h, durante 30 minutos, y si hay buena tolerancia la velocidad se puede incrementar gradualmente hasta alcanzar 1,9 ml/kg/h.

Mantener vigilancia durante la primera perfusión y durante la primera hora tras la perfusión a los pacientes que nunca hayan recibido inmunoglobulinas, a los que sustituyen por otro producto alternativo y a los que recibieron la última perfusión hace mucho tiempo. El resto de pacientes debe ser observado un mínimo de 20 minutos después de la administración.

SITUACIONES ESPECIALES

Precaución en **insuficiencia renal**, debiendo iniciar el tratamiento con dosis bajas y diluidas a velocidad lenta. Si el CICr <10 ml/min no se debe administrar.

Usar con precaución en **trombopenia**, antecedentes o factores de riesgo de **trombosis** (concentración no superior al 5% y velocidad de infusión no debe superar los 4 ml/kg/h) y en **embarazo**. Se excreta en la leche materna.

EVALUACIÓN PREVIA, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Evaluación previa de la función renal y determinación de los niveles de IgA. En niños se debe descartar la presencia de intolerancia hereditaria a la fructosa.

Como **complicaciones** principales puede aparecer insuficiencia renal, trombosis a cualquier nivel, meningitis aséptica y reacciones hemolíticas reversibles.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE/ADYUVANTE

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas con virus vivos deben transcurrir al menos 3 meses para la administración (1 año en el caso de sarampión).

DURACIÓN

En caso de recaída o falta de respuesta se puede repetir la dosis. En diversas patologías como los síndromes de inmunodeficiencia primaria se ha llegado a emplear con periodicidad de 2-4 semanas de manera indefinida.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Como se indicaba en el apartado de Indicaciones terapéuticas, su empleo está probado fuera de protocolo pero con respaldo de estudios en miastenia gravis, polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía multifocal motora, polimiositis, dermatomiositis, miopatías inflamatorias, síndrome miasténico de Eaton-Lambert, aplasia pura de células rojas en pacientes con infección por parvovirus B 19 o LES y anemia grave, trombocitopenia refractaria a transfusiones de plaquetas, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Flebogamma®. Agencia Europea del Medicamento.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf. [acceso 4 de abril de 2015].
- Scheffler-Mendoza S, Partida Gytan A, Yamazaki-Nakashimada M. Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias. Acta Pediatric Mex 2013;34-323-331.
- Juárez Giménez JC, Padulles Zamora N, Perez Robles T, Montoro Ronsano JB. Grupo español de medicamentos hemoderivados. Guía clínica para el uso de inmunoglobulina. Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Edición 2008, actualización 2011.



CAPÍTULOS ESPECIALES



Cribado y tratamiento de la infección tuberculosa

José Miguel Gómez Verdú, Enrique Bernal Morell

Los pacientes con enfermedades autoinmunes, más aún aquellos que cumplen tratamiento inmunosupresor, son considerados personas con un riesgo aumentado para adquirir y/o desarrollar una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. El presente capítulo pretende sintetizar las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales para el diagnóstico de infección tuberculosa en este grupo de enfermos.

INDICACIONES DEL CRIBADO

De forma resumida podemos decir que el cribado de infección tuberculosa está indicado en aquellos pacientes que vayan a iniciar tratamiento con inmunosupresores, biológicos o corticoides (dosis medias >15 mg/día de prednisona durante más de 1 mes).

RIESGO DE DESARROLLAR TUBERCULOSIS ACTIVA

La importancia del cribado radica en el riesgo elevado de desarrollar una enfermedad activa en aquellos pacientes infectados por el bacilo antes o durante la terapia.

Inmunosupresores	RR
Glucocorticoides	2,4
Metotrexato	3,4
Leflunomida	11,7
Ciclosporina	3,8
Otros (azatioprina)	1,6

Cantini et al. 2015

Riesgo	Biológicos
Alto	Adalimumab, infliximab
Moderado	Etanercept
Bajo o nulo	Rituximab, abatacept, tocilizumab, ustekinumab, anakinra
Indeterminado	Golimumab, certolizumab

Adaptado de Cantini et al. 2015

MÉTODO DE CRIBADO

En España, la prueba de elección sigue siendo el test cutáneo de tuberculina (PPD) mediante la técnica de Mantoux. No obstante, recordemos que los pacientes objeto de este texto padecen una enfermedad de base que condiciona inmunodepresión por sí misma. Además, la vacunación previa con el bacilo de Calmette-Guérin genera un resultado positivo del Mantoux. Ambas condiciones pueden complicar la interpretación de la prueba, por lo que en la práctica es recomendable combinar el test de tuberculina con la detección de interferón gamma en sangre (IGRA). Ésta permite diferenciar a personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* de las vacunadas con BCG y de las infectadas por otras micobacterias, excluyendo a las últimas.

La prueba de la tuberculina se considera positiva cuando la induración es ≥ 5 mm en todos los casos independientemente de si están o no vacunadas. Si han tenido un contacto con un paciente con tuberculosis, se considerará como positivo cualquier induración.

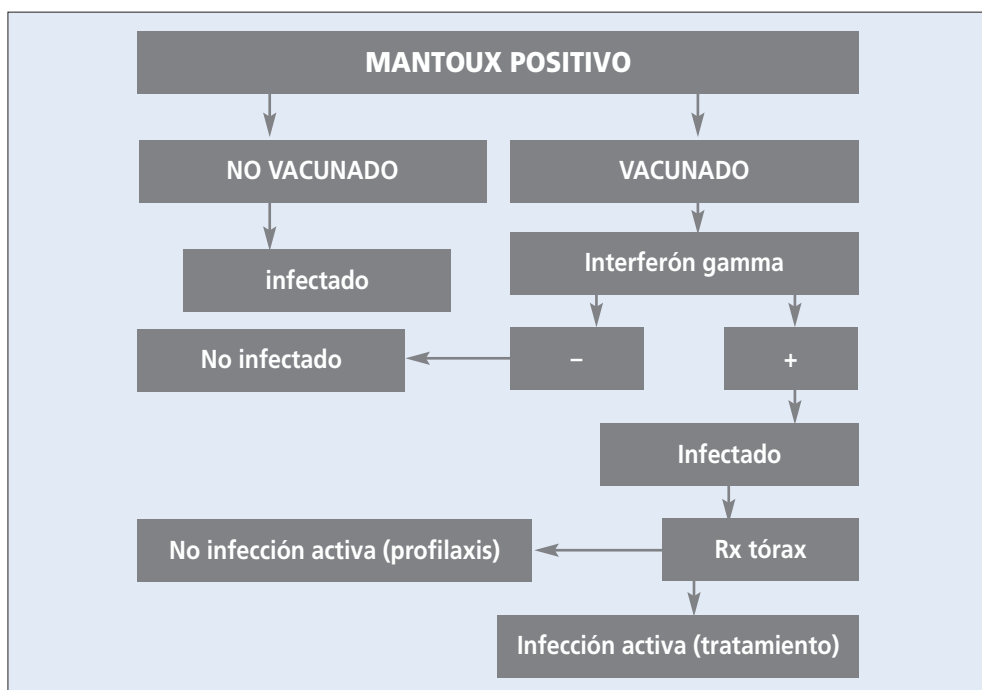
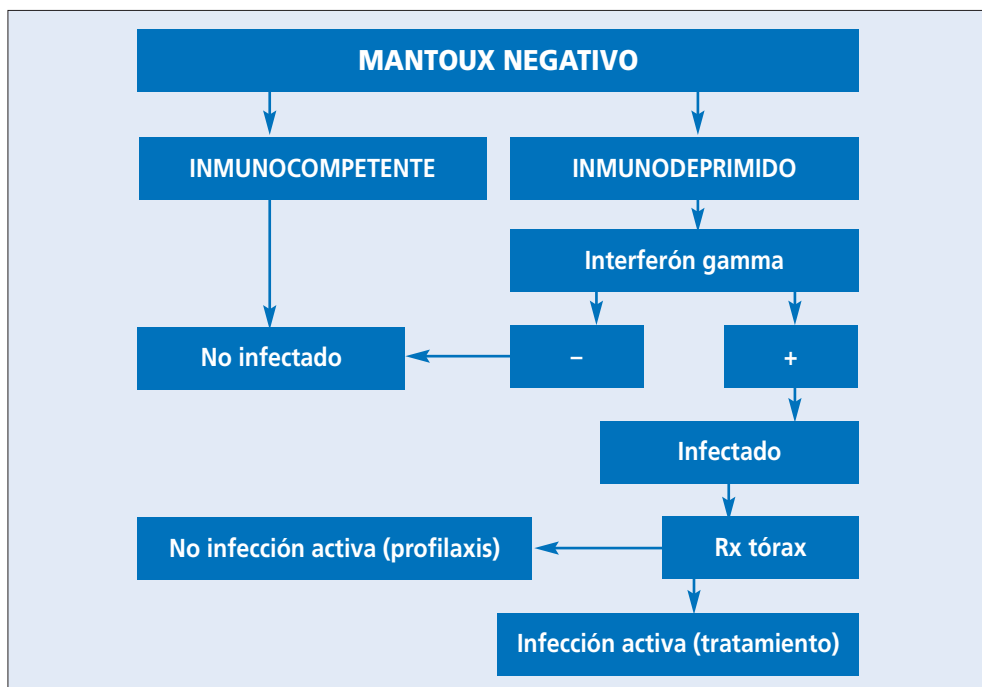
En la siguiente tabla podemos ver las causas más frecuentes de fallos negativos de la prueba de Mantoux.

Causas de falsos negativos del Mantoux

- Infecciones (VIH, sarampión, varicela, brucelosis, tos ferina, fiebre tifoidea...)
- Vacunación con virus vivos:
- Insuficiencia renal crónica
- Desnutrición grave
- Enfermedad de órganos linfoides
- Corticoterapia prolongada (>15 mg/día de prednisona >1 mes)
- Fármacos inmunosupresores
- Menores de 6 meses y ancianos
- Técnica y/o lectura incorrectas
- Mala conservación o caducidad del PPD
- Período ventana en la positivización de la prueba (2-12 semanas tras la primoinfección)

Adaptado de González-Martín et al. 2010

ALGORITMO DE CRIBADO



RESULTADO POSITIVO DEL CRIBADO

Si una vez realizado el cribado nos encontramos ante un resultado positivo, puede que se trate de una enfermedad activa, en tal caso deberemos iniciar tratamiento de la misma, retrasando el inicio de la terapia inmunosupresora hasta la conclusión del primero, salvo situaciones de compromiso vital u orgánico en las que deberemos individualizar.

La otra opción es la infección tuberculosa latente, ante la cual tendremos que iniciar profilaxis de la reactivación.

PROFILAXIS DE LA REACTIVACIÓN

Los distintos esquemas propuestos para evitar la reactivación de una infección tuberculosa latente son:

- Isoniazida (5 mg/kg/día) durante 9 meses.
- Isoniazida (5 mg/kg/día) + Rifampicina (10 mg/kg/día) durante 3 meses.
- Rifampicina (10 mg/kg/día) durante 4 meses.

Fármaco	Dosis según peso		
	<40 kg	40-90 kg	>90 kg
Isoniacida	5 mg/kg	300 mg	450 mg
<i>Cemidon B6</i> [®]	Combinar comprimidos de 50, 150 y 300 mg	1 comp. de 300 mg	1 comp. 300 mg + 1 comp. 150 mg
Rifampicina	10 mg/kg	600 mg (máx.)	600 mg
<i>Rifaldin</i> [®]	Ajustar con los comprimidos de 300 mg y la suspensión de 100 mg/ 5 ml (fras 120 ml)	1 comp. 600 mg	1 comp. 600 mg
Isoniazida+ Rifampicina <i>Rifinah</i> [®]	Ajustar en base a las dosis y presentaciones previas	2 comp. 150/300 mg	2 comp. 150/300 mg

Adaptado de González-Martín et al. 2010

¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR O BIOLÓGICO TRAS LA PROFILAXIS?

Salvo en situaciones de urgencia que requieran una administración inmediata, el tratamiento inmunosupresor o biológico se comenzará 1 mes tras el inicio de la profilaxis.

SEGUIMIENTO

En aquellos pacientes que siguen tratamiento durante largos períodos de tiempo, se recomienda reevaluar la posibilidad de infección anualmente.

Bibliografía

- Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun;14(6):503-9.
- Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G. Performance of the tuberculin skin test and interferon- release assays: an update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol Suppl.* 2014 May;91:24-31.
- Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2014 May;91:32-40.
- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 May;28(5):297.e1-20.



Precauciones en la infección crónica por el virus de la hepatitis B

Vicente David De la Rosa Valero, Ana Martín Cascón,
José Miguel Gómez Verdú

Actualmente, la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) asociada al empleo de tratamiento inmunosupresor es un fenómeno sobradamente conocido. Ésta puede tener lugar tanto en portadores inactivos, como en pacientes con infección pasada y se caracteriza porque puede ocurrir en cualquier etapa del tratamiento, incluso bastante tiempo después de concluido el mismo; pero lo habitual es que ocurra al final. La literatura científica recoge desde casos asintomáticos (únicamente presentan elevación de transaminasas) hasta desenlaces fatales.

Sobre esta base, diversas agencias estatales y asociaciones profesionales han establecido una serie de recomendaciones para minimizar este riesgo. En el presente capítulo pretendemos sintetizar dichas precauciones.

FÁRMACOS ASOCIADOS A LA REACTIVACIÓN DEL VHB

Los principales fármacos a tener en cuenta por orden decreciente de riesgo son:

- **Anticuerpos monoclonales Anti-CD20:** Este grupo, en el que destaca el rituximab, incluye a los medicamentos con mayor probabilidad de reactivación entre las terapias inmunosupresoras existentes.
- **Glucocorticoides:** La reactivación tiene lugar en pacientes con antígeno de superficie positivo cuando se administran dosis de prednisona superiores a 20 mg/día (o equivalentes) durante un periodo superior a cuatro semanas (no existe evidencia en rangos inferiores). Cabe destacar que los glucocorticoides favorecen la replicación del VHB, a la vez que disminuyen los niveles de transaminasas de manera progresiva; de ahí que a partir de 4-6 semanas tras su retirada, se produzca un pico de enzimas.
- **Otros anticuerpos monoclonales:** Tocilizumab, ustekinumab y alemtuzumab.
- **Inhibidores del TNF- α :** Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab. La probabilidad de reactivación en pacientes con antígeno de superficie positivo oscila entre el 0 y el 40%; resultando infrecuente en los negativos.
- **Inmunosupresores tradicionales:** Ciclofosfamida y metotrexato.

CRIBADO DE LA INFECCIÓN

Ante el inicio de cualquier terapia inmunosupresora o biológica, en especial las señaladas, se debe realizar un cribado de infección por VHB, solicitando el antígeno de superficie o Australia (HBsAg) y anticuerpos anti-core (anti-HBc). No se recomienda la realización de anticuerpos anti-HBs, porque su impacto en la reactivación de VHB no es del todo bien comprendida.

PAUTAS DE ACTUACIÓN

Una vez realizado el cribado de infección por VHB, se recomienda atender a las siguientes recomendaciones de las asociaciones profesionales:

- **Pacientes seronegativos:** vacunar.
- **HBsAg positivo o bien HBsAg negativo y anti-HBc positivos:** solicitar detección de ADN viral y se iniciará tratamiento con un análogo de nucleótido hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento inmunosupresor. Se recomienda iniciar el tratamiento antiviral antes de la farmacoterapia inmunosupresora (nivel de evidencia y recomendación 1C).
 - *Pacientes con HBsAg positivo:*
 - Si los niveles séricos de ADN <2.000 UI/ml y se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante corto tiempo, se recomienda pautar lamivudina.
 - Si los niveles séricos de ADN son >2.000 UI/ml y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante tiempo prolongado, se recomienda pautar entecavir o tenofovir.
 - *Pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:*
 - Si los niveles séricos de ADN son detectables, se recomienda pautar lamivudina y realizar controles analíticos mensuales.
 - Si los niveles séricos de ADN son indetectables:
 - En términos generales, se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.
 - Cuando no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas del ADN viral se recomienda iniciar tratamiento con lamivudina.

Además, de las recomendaciones específicas anteriores para la elección del antiviral, en líneas generales, para pacientes vírgenes de tratamiento se sugiere tenofovir o entecavir, antes que lamivudina, ya que ésta última tiene mayor barrera genética y favorece que el virus adquiera resistencia a fármacos (nivel de evidencia y recomendación 2B).

La elección entre entecavir y tenofovir dependerá en parte de la función renal del paciente, ya que en enfermos con disminución de la función renal se ha de evitar el tenofovir (nefrotóxico), dando prioridad al entecavir. En personas que han recibido lamivudina, es mejor pautar tenofovir (la monoterapia con entecavir en estos pacientes aumenta el índice de resistencia a los fármacos).

Bibliografía

- Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:
[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_11-2014-inmunosu presores.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_11-2014-inmunosu%20presores.pdf) [acceso 15 de abril de 2016]
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 57 (2012) 167-85.
- AEEH: Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:512-28.
- Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1617-8.
- Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. 2009 May;49(5 Suppl):S156-65.
- Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. En: UpToDate, Lok, A.S. and Bonis, P.A., Ed., Waltham (MA). [acceso 26 de abril de 2016].



Fármacos inmunosupresores y embarazo

José Miguel Gómez Verdú, Salvador Valero Cifuentes,
Francisco Román López Andreu

Uno de los perfiles de paciente más habitual en las enfermedades autoinmunes sistémicas es el de una mujer joven en edad reproductiva. Esta circunstancia predispone a que muchas de estas pacientes muestren su deseo de gestación mientras precisan tratamiento inmunosupresor, o bien que el embarazo tenga lugar cuando estamos empleando dicha terapia. Otra posibilidad es que la enfermedad de base sufra una descompensación que nos obligue a utilizar estos fármacos.

De forma clásica, la ausencia de datos acerca de la seguridad de estos medicamentos durante el embarazo ha alentado una actitud conservadora en cuanto a su empleo, a la vez que se desaconsejaba severamente la posibilidad de gestación a las pacientes. Sin embargo, a día de hoy disponemos de un volumen creciente de información y experiencia acumulada sobre este tipo de escenarios, que está invirtiendo la tendencia anterior y nos permite el empleo de estos fármacos sobre la base de una sólida evidencia. El presente capítulo pretende sintetizar la información sobre algunos de los principios activos más empleados de una manera sencilla y práctica.

CATEGORÍAS DE RIESGO

Según la *Food and Drug Administration* estadounidense, dividimos los fármacos en 5 categorías en función de la potencial toxicidad para el feto.

En la siguiente tabla se resumen las características de cada una de las categorías de dicha agencia.

Categoría	Riesgo
A	Los estudios controlados no han demostrado toxicidad para el feto
B	Carecemos de datos en humanos. En modelos animales no se ha demostrado toxicidad para el feto.
C	Carecemos de datos en humanos, pudiendo emplearse cuando el potencial beneficio supere a los posibles riesgos. En modelos animales hay evidencia de posible toxicidad.
D	Existe evidencia de posible toxicidad fetal en humanos. Valorar el balance riesgo-beneficio.
X	Clara evidencia de toxicidad en humanos y modelos animales. Contraindicado su empleo.

GLUCOCORTICOIDES (CATEGORÍA B)

La prednisona y la hidrocortisona no atraviesan la barrera placentaria, por lo que pueden emplearse en el tratamiento de la madre, aunque dosis superiores a 10 mg/día de prednisona pueden favorecer la hipertensión, la diabetes gestacional o la ruptura prematura de membranas. En cualquier caso se recomienda utilizar la menor dosis posible y no emplear más de 30 mg diarios de prednisona para el control de brotes. La metil-prednisolona es aconsejable restringirla para pulsos de hasta 250 mg durante 3 días para el control de brotes graves.

Cuando queramos actuar sobre el feto, nuestra elección debe ser dexametasona o betametasona.

AZATIOPRINA (CATEGORÍA D)

Aunque atraviesa la barrera placentaria, no actúa sobre el feto, probablemente porque éste carece de la enzima hepática necesaria para convertirla en su metabolito activo. No se ha asociado de forma clara a teratogenicidad, aunque podría estar relacionada con partos prematuros. Existe una amplia experiencia de uso durante el embarazo y hay un amplio consenso entre los expertos de que no se debe interrumpir su administración durante el embarazo. Se aconseja no iniciarlo, si no es imprescindible, durante el mismo por las posibles complicaciones derivadas de su toxicidad a otros niveles.

CICLOFOSFAMIDA (CATEGORÍA D)

Su empleo está contraindicado en el primer trimestre, por ser éste el período de mayor riesgo de toxicidad fetal. No obstante, puede emplearse durante el resto del embarazo en caso de riesgo vital de la madre o si el potencial beneficio supera a los posibles riesgos. Aunque durante el segundo y tercer trimestres se han reportado algunos casos de muerte fetal, en dichas etapas parece ser menos tóxico, asociándose fundamentalmente a prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino.

CICLOSPORINA (CATEGORÍA C)

Puede emplearse siempre bajo monitorización de sus niveles plasmáticos, con objeto de mantener la dosis mínima eficaz.

HIDROXICLOROQUINA (CATEGORÍA C)

Aunque no ha sido objeto de esta guía, la hidroxicloroquina es un fármaco ampliamente empleados en el LES, la AR o la prevención del bloqueo cardíaco congénito en el síndrome

de Sjögren y en las pacientes con LES que son portadoras de anticuerpos anti-Ro. La evidencia acumulada apoya su empleo seguro durante el embarazo.

INMUNOGLOBULINAS (CATEGORÍA C)

Su uso es seguro durante el embarazo y ha demostrado utilidad en brotes graves.

LEFLUNOMIDA (CATEGORÍA X)

Está contraindicado durante el embarazo por su alto potencial teratogénico, incluyendo toxicidad fetal mediada por el varón, por lo que se recomienda medidas anticonceptivas en ambos sexos durante el tratamiento y hasta dos años después. Si se desea embarazo hay que suspenderlo, realizar lavado con colestiramina (8 g cada 8 horas) o carbón activo (50 g cada 6 horas), ambos durante 11 días (efectivo si valores de su metabolito activo A771726 $<0,02\text{mg/l}$ en plasma, en dos mediciones separadas 14 días) e intentar concepción después de 3 meses (mínimo 12 semanas).

METOTREXATO (CATEGORÍA X)

Su uso está contraindicado en el embarazo por sus reconocidos efectos nocivos sobre el feto. Se recomienda suspenderlo 3 meses antes del mismo, en ambos sexos, y dar suplementos de ácido fólico a la mujer desde el mismo momento de la suspensión hasta el parto.

MICOFENOLATO (CATEGORÍA D)

Se han registrado porcentajes elevados de malformaciones fetales, por lo que se desaconseja su empleo, así como la prescripción de métodos anticonceptivos eficaces. Si la paciente manifiesta deseos de gestación hay que suspenderlo 2 meses antes de la misma. En aquellos casos en los que la gestación se detecte cuando ya se está consumiendo el fármaco, se debe llevar a cabo un cribado precoz de malformaciones (cardíacas, neurológicas, renales...).

TACROLIMUS (CATEGORÍA C)

Puede emplearse siempre bajo monitorización de sus niveles plasmáticos, con objeto de mantener la dosis mínima eficaz.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

- **Abatacept (categoría C):** No se ha observado un riesgo aumentado de toxicidad fetal.
- **Anakinra (categoría B):** Aunque los escasos reportes no muestran datos de toxicidad, no se recomienda su utilización durante el embarazo y se aconseja el uso de métodos anticonceptivos.
- **Anti-TNF (categoría B):** Parecen ser seguros durante el embarazo, aunque la información disponible proviene de reportes de casos observacionales.
- **Belimumab (categoría C):** No se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la reproducción, aparte de la reducción esperada de células B; pero existen datos limitados en mujeres embarazadas.
- **Rituximab (categoría C):** Podría deplecionar el número de linfocitos B fetales, por lo que se recomienda su suspensión 6 meses antes de la gestación.
- **Tocilizumab (categoría C):** Carecemos de datos suficientes en humanos. En general se recomienda suspenderlo 3 meses antes de la gestación en ambos sexos.

OTROS FÁRMACOS

Las pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes sistémicas, por lo general, reciben tratamientos complementarios para otras manifestaciones de su enfermedad de base o para el tratamiento de las complicaciones derivadas de la afectación de órganos diana. El revisar las posibles contraindicaciones durante el embarazo o lactancia de cada uno de ellos excede del propósito de este manual; pero recomendamos que sistemáticamente revisemos las posibles contraindicaciones de cada uno de ellos antes de indicarlos o cuando una paciente que los toma nos comunica su embarazo.

Bibliografía

- Sapag Durán AM, Nasswetter G. Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo. *Rev Arg Reumatol.* 2012;23(4):62-70.
- Danza A, Khamashta M. Complicaciones y manejo del embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Máster en manejo clínico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Universidad de Barcelona y Sociedad Española de Medicina Interna. 1ª edición.
- Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209-27.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Archives of internal medicine* 2000;160:610-9.
- Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002;65:240-61.

- Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76-82.
- Levy R, Vilela V, Cataldo M, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 25. pii: annrheumdis-2016-209770.



Segunda edición

GUÍA PRÁCTICA
para el manejo de
fármacos inmunosupresores
y terapias biológicas en
enfermedades autoinmunes

ESP/BEL/0070/17 10/2017

