

Norberto Ortego Centeno  
Raquel Álvarez Sánchez

# Fármacos inmunosupresores

Una visión práctica para enfermos



eug



# Fármacos inmunosupresores. Una visión práctica para pacientes

---



Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

# Fármacos inmunosupresores. Una visión práctica para pacientes

---

Granada, 2022

Esta publicación ha contado con la colaboración del  
Departamento de Medicina de la Universidad de Granada.



© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

ISBN(e): 978-84-338-7026-1

Edita: Editorial Universidad de Granada

Campus Universitario de Cartuja

Colegio Máximo, s/n. 18001, Granada

Tel.: 958 243930-246220

www: editorial.ugr.es

Maquetación y diseño: Raquel L. Serrano / [atticusediciones@gmail.com](mailto:atticusediciones@gmail.com)

Diseño de cubierta: Tarma estudio. Granada

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

# ÍNDICE DE AUTORES

---

## **Raquel Álvarez Sánchez**

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Guadalajara.

## **José Luis Callejas Rubio**

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

## **Javier de la Hera Fernández**

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

## **Georgina Fatoul del Pino**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

## **Laura Gallo Padilla**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

## **María Cecilia Garbarino**

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires.

## **Andrés González García**

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

## **Raquel Ríos Fernández**

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

## **Norberto Ortego Centeno**

Catedrático de universidad. Departamento de Medicina. Universidad de Granada.



# ÍNDICE

---

PREFACIO .....	11
CORTICOIDES Y OTROS ANTIINFLAMATORIOS INESPECÍFICOS .....	13
GLUCOCORTICOIDES, CORTICOSTEROIDES O CORTICOIDES .....	15
PREDNISONA .....	19
METILPREDNISOLONA .....	30
DEFLAZACORT .....	32
TRIAMCINOLONA .....	33
BUDESONIDA .....	34
SULFASALAZINA .....	35
COLCHICINA .....	42
ANTIPALÚDICOS .....	49
HIDROXICLOROQUINA .....	51
QUINACRINA o MEPACRINA .....	58
INMUNOSUPRESORES CLÁSICOS .....	63
AZATIOPRINA .....	65
METOTREXATO .....	74
LEFLUNOMIDA .....	86
MICOFENOLATO SÓDICO Y MICOFENOLATO DE MOFETILO .....	94
CICLOFOSFAMIDA .....	102
ANTICALCINEURÍNICOS .....	111
CICLOSPORINA .....	112
TACROLIMUS .....	123
FÁRMACOS BIOLÓGICOS .....	133
ANTI-TNF $\alpha$ .....	135
INFLIXIMAB .....	136
ADALIMUMAB .....	146

CERTOLIZUMAB PEGOL .....	155
GOLIMUMAB .....	164
ETANERCEPT .....	174
ANTI-CD20.....	182
RITUXIMAB.....	183
ANTI-BLyS.....	191
BELIMUMAB .....	192
INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA-6 (IL-6).....	199
TOCILIZUMAB .....	200
SARILUMAB .....	208
INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA-1 (IL-1).....	213
ANAKINRA.....	214
CANAKIMUMAB.....	221
INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA 12/23 (II-12/23) .....	227
USTEKINUMAB .....	228
GUSELKUMAB.....	235
TILDRAKIZUMAB .....	240
RISANKIZUMAB.....	244
INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA-17 (IL-17) .....	249
SECUKINUMAB .....	250
IXEKIZUMAB .....	256
BRODALUMAB .....	262
ANTI-INTEGRINAS .....	268
VEDOLIZUMAB .....	269
PEQUEÑAS MOLÉCULAS.....	277
JAKINIBS O INHIBIDORES DE LA JAK QUINASA .....	279
TOFACITINIB .....	280
BARICITINIB.....	287
RUXOLITINIB.....	294
BLOQUEADORES DE LA FOSFODIESTERASA 4.....	300
APREMILAST .....	301

# PREFACIO

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

El tratamiento supone una buena parte del manejo de las enfermedades en general y de las enfermedades autoinmunes sistémicas en particular. Pero, en muchas ocasiones, el paciente no lo cumple. Se sabe que esa falta de cumplimiento es responsable de una buena parte de los fracasos terapéuticos. Es, por tanto, fundamental, que el enfermo se concientice de la importancia que tiene hacer las cosas tal y como se le han indicado, y que sepa para qué toma la medicación, cómo debe tomarla y cuáles son los principales efectos adversos esperables. También, como no, cuáles son las principales interacciones del fármaco que está tomando, de tal manera que las que puedan depender de él, al tratarse de medicación a la que todos tenemos fácil acceso, las evite. De esas cosas trata este libro, de las cosas cotidianas en relación con los fármacos inmunodepresores, en un intento de favorecer la formación de los enfermos, con la convicción de que los enfermos mejor formados son también los más cumplidores y con un mejor curso de su enfermedad.

Este libro no pretende sustituir la información que todos los fabricantes de medicamentos adjuntan en los envases correspondientes. En caso de querer una información completa no hay más remedio que recurrir a su lectura. Pero, en muchos casos, son tan extensos esos prospectos, que las cosas más importantes pueden pasar desapercibidas. Ese es el objetivo perseguido con este libro, destacar las cosas más importantes que creemos deben conocer los enfermos en relación a la medicación que toman y que aspira, si no a curarlos, sí al menos a mejorarlos.

El lenguaje que el lector encontrará hemos pretendido que sea lo más sencillo posible, aunque a veces no hay más remedio que recurrir a palabras técnicas. Si de la lectura de algún capítulo, lo que el enfermo entienda entrara en conflicto con lo que le dice su médico, decirle que, sin lugar a ninguna duda, la palabra de su médico va por delante de la de los autores. En todo caso, siempre que haya dudas, lo más razonable es disiparlas hablando.

Los capítulos del libro se han distribuido según nos ha parecido más práctico

Esperemos que el libro sea de vuestro agrado y, sobre todo, de utilidad.



# CORTICOIDES y OTROS ANTIINFLAMATORIOS INESPECÍFICOS

---

Raquel Álvarez Sánchez  
Laura Gallo Padilla  
Norberto Ortega Centeno

En este apartado incluimos:

**Corticoides**, que son los preparados que no suelen faltar en el tratamiento de prácticamente todas las enfermedades autoinmunes sistémicas;

**Sulfasalazina**, de especial indicación en la enfermedad inflamatoria intestinal, las espondiloartropatías y la enfermedad de Behçet; y

**Colchicina**, utilizada, sobre todo en la gota, pero también en otras enfermedades como las vasculitis cutáneas, la pericarditis o diferentes complicaciones de la enfermedad de Behçet.



# GLUCOCORTICOIDES, CORTICOSTEROIDES O CORTICOIDES

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

- El término **corticosteroides** o **corticoides** es un término amplio que engloba a los glucocorticoides y a los **mineralcorticoides**. Pero, desde el punto de vista práctico y coloquial, a los glucocorticoides los denominamos habitualmente corticoides, que es un nombre más corto y sencillo.
- Los **glucocorticoides** son compuestos imprescindibles en prácticamente todas las funciones del organismo, que pueden ser producidos de forma natural por nuestro cuerpo (se habla entonces de hormonas) o de forma sintética en un laboratorio (en ese caso se habla de medicamentos).
- Cuando los utilizamos como medicamentos nos referimos a una serie de fármacos que actúan disminuyendo la producción de sustancias que causan inflamación y alergia. De hecho, son los antiinflamatorios más potentes.
- Además, actúan como inmunodepresores o inmunosupresores. Aunque el último término es el más utilizado, el primero creemos que es más correcto puesto que la inmunidad se deprime o atempera, pero nunca se suprime.
- Los **mineralcorticoides** serían un grupo de corticoides implicados en la retención de sodio y agua en los riñones y no se utilizan en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Lo que pasa es que la mayoría de los corticoides tienen un cierto efecto mineralcorticoide que varía en potencia según el preparado en cuestión. Ver la tabla 1.
- Hay muchos corticoides en el mercado, unos se administran por vía oral, otros por vía intramuscular o intravenosa y otros muchos por vía tópica, bien sea en la piel, en la nariz, en el tubo digestivo o los pulmones.
- En primer lugar comentaremos la **prednisona**, como fármaco de administración oral y representativa del resto de los corticoides. Luego haremos algunos comentarios sobre otros corticoides de uso menos frecuente: **metilprednisolona** (Urbasón®), **deflazacort** (Zamene®), **dexametasona** (Fortecortin®), **budesonida** (Entocord®, Intestifalk®, Cortiment®), sobre los famosos pulsos o bolos de corticoides, que cada día utilizamos con más frecuencia, y los corticoides de uso tópico, especialmente los inhalados.

## Equivalencia de potencia y vida media de diferentes corticoides

- La potencia de los corticoides se mide tanto en la faceta de glucocorticoide como en la de mineralcorticoide y varía mucho de unos a otros. En la tabla 1 figuran las equivalencias aproximadas.
- En la tabla 1 vemos que, por ejemplo, la metilprednisolona (Urbason®) es un poco más potente que la prednisona, por eso, 1 comprimido de 4 mg de metilprednisolona (Urbason®) equivale a uno de 5 mg de prednisona. El deflazacort (Zamene®) es menos potente y, por eso, 7,5 mg de deflazacort o, lo que es lo mismo, ¼ de comprimido de 30 mg de deflazacort, equivale a un comprimido de 5 mg de prednisona.
- La potencia como mineralcorticoide hace referencia, fundamentalmente, a su capacidad para retener líquidos. En general no es algo que nos interese en el caso de las enfermedades autoinmunes. En este caso la metilprednisolona (Urbason®) retiene menos líquidos que la prednisona por lo que puede ser más interesante en pacientes con insuficiencia cardiaca e hipertensos.

FÁRMACO	Dosis equivalente en mg	Potencia glucocorticoide	Potencia mineralcorticoide	Vida media (horas)
Prednisona (Dacortin®)	5	4	0.8	18-36
Hidrocortisona	20	1.0	1.0	8-12
Metilprednisolona (Urbason®)	4	5	0.5	18-36
Triamcinolona	4	5	0	18-36
Fludrocortisona	2	10	125	18-36
Deflazacort (Zamene®)	7.5	4	0.5	18-36
Dexametasona	0.75	25	0	36-54
Betametasona	0.6	30	0	36-54

Tabla 1. Equivalencia de potencia y vida media de los distintos corticoides

- En general, nos interesan fármacos que tengan una vida media no muy larga, esto es lo mismo decir que su efecto se mantenga durante un tiempo limitado. En ese sentido la prednisona tiene una vida media de aproximadamente 1 día (entre 18 y 36 horas). Pero hay corticoides con la vida media más larga, como la dexametasona y betametasona que se utilizan en situaciones contadas. El Trigon® depot es una forma especial de la triamcinolona, que se ha preparado para que tenga una liberación lenta tras su administración por vía intramuscular, intrarticular o intrasinoval.

### **Consideraciones sobre los corticosteroides inyectables**

- Los corticosteroides inyectables pueden causar efectos secundarios temporales cerca del sitio de la inyección, entre ellos adelgazamiento y pérdida de color de la piel, y dolor intenso.
- En general la vía inyectable se utiliza durante un tiempo limitado.

### **Consideraciones sobre megadosis, pulsos o bolos de corticoides**

- Nos referimos a dosis de 125 mg a 1000 mg (1 gramo) que administramos de golpe, habitualmente en la fase de inducción de las enfermedades o para controlar un brote grave de alguna de ellas.
- Se suelen utilizar durante 3 a 5 días. Pero no hay una pauta estandarizada.
- La mayoría de las veces se utilizan por vía intravenosa. Pero se pueden tomar por vía oral. En este caso 1250 mg equivaldrían a 1000 mg y 625 mg por vía oral equivaldrían a 500 mg administrados por vía intravenosa. Es decir, tenemos que aumentar un poco la dosis de corticoides si utilizamos la vía oral.
- Los pulsos de corticoides suelen producir efectos adversos leves: enrojecimiento facial, alteraciones del ritmo cardiaco (tanto un ritmo más rápido como más lento), ascenso de la tensión arterial (a lo que hay prestar especial atención en pacientes hipertensos), ascenso de la glucosa (sobre todo en diabéticos), insomnio, euforia o depresión, sensación de sabor metálico en la boca, náuseas o vómitos.
- En pacientes diabéticos y con problemas cardiovasculares tendremos especial precaución cuando utilicemos los pulsos.

### **Consideraciones sobre los corticoides de administración tópica**

- Una buena manera de disminuir los efectos adversos de los corticoides es recurriendo a las vías de administración local en los casos en los que sea posible. En este sentido tenemos corticoides de administración en la piel, la nariz, la vía digestiva, los ojos y el pulmón.
- Todo lo que se pueda tratar con corticoides tópicos es preferible tratarlo por esta vía y no por vía general.
- Aunque los efectos adversos sistémicos son menores, en general, hay que tener en cuenta la aparición de efectos locales, peculiares de cada una de ellos, que implican tomar medidas para minimizarlos.

### **Corticosteroides inhalados**

- Los corticoides inhalados son fundamentales en el tratamiento del asma y también de la afectación pulmonar de algunos pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, como el caso de la sarcoidosis.

- En muchos pacientes, su administración, junto a la de broncodilatadores, permitirán un control adecuado de la enfermedad sin necesidad de utilizar corticoides sistémicos.
- Cuando se usa un corticoide inhalado, parte del fármaco puede depositarse en la boca y la garganta en lugar de llegar a los pulmones. Esto puede causar:
  - Dolor de garganta
  - Infección micótica en la boca (candidiasis bucal u hongos para entendernos mejor)
  - Ronquera
- Si te haces gárgaras y te enjuagas la boca con agua después de cada bocanada de tu inhalador de corticosteroides (sin tragar), podrías evitar la irritación de la boca y la garganta.
- También disminuyen el desarrollo de candidiasis el uso de separadores, que son esos dispositivos que se colocan entre el inhalador y la boca y que son diferentes para cada uno de ellos.

### **Corticoides de aplicación cutánea**

- Los corticoides de aplicación tópica son fundamentales en el tratamiento de las muchas manifestaciones cutáneas que tienen las enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Hay una gran cantidad de preparados de diferente potencia y también con diferente perfil de seguridad, que el médico, en muchos casos un dermatólogo, utilizaran de diferente forma según el tipo de lesión y su localización.
- No obstante, no están exentos de efectos adversos.
- Los corticosteroides tópicos pueden provocar piel delgada, lesiones rojas en la piel y acné.
- Si los corticoides tópicos se aplican de forma adecuada la absorción sistémica acostumbra a ser muy baja y en muchos casos insignificante. El grado de absorción dependerá de la sustancia (del tipo concreto de corticoide) y del vehículo (la solución tiene mínima absorción, mientras que el ungüento tiene máxima absorción), de la extensión de la superficie en la que se tienen que aplicar, de la zona del cuerpo (cuanto más fina sea la piel más absorción), del grueso de la capa de crema aplicada y de si hacemos o no oclusión (poner un vendaje o apósito alrededor del área en la que hemos aplicado la crema).
- El uso crónico de las cremas de corticoides sin periodos de descanso o cuando se apliquen de forma inadecuada puede producir atrofia (adelgazamiento) de la piel, aparición de estrías y de telangiectasis (esos pequeños vasos sanguíneos que dibujan como una redcilla en la piel y que suelen tener entre medio y un milímetro de diámetro), así como potenciales efectos secundarios sistémicos.

# PREDNISONA

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Prednisona<sup>®</sup>, Dacortin<sup>®</sup>

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Como queda dicho, se trata de un corticoide, un potente antiinflamatorio.

**Presentación:** Prednisona<sup>®</sup> de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg y 50 mg. Dacortin<sup>®</sup> de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 30 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Contienen lactosa en cantidad variable. En general, cuanto mayor es la cantidad de prednisona en el preparado, mayor es la cantidad de lactosa. Es decir, un comprimido de 10 mg de prednisona tendrá más cantidad de lactosa que uno de 2,5 mg. Pero esta cantidad varía según la casa comercial, y hay muchas.
- La intolerancia a la **lactosa** se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que la contienen y se manifiesta con síntomas como distensión, dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido de prednisona.
- Para los enfermos más intolerantes es interesante recordar que hay un glucocorticoide, el deflazacort en gotas, que no contiene lactosa.

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Los comprimidos se pueden partir pero, teniendo en cuenta que hay una gran cantidad de presentaciones, es recomendable, en lo posible, utilizar comprimidos enteros, de esta manera nos aseguramos mejor que se toma la dosis indicada.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- El fabricante recomienda conservar a una temperatura inferior a 25°C o sea que hay que tener cuidado en verano en zonas calurosas.

### ¿Para qué se usa este medicamento?

- En el campo de las enfermedades autoinmunes sería más fácil decir para qué no se utiliza. Los corticoides, hoy por hoy, son el tratamiento base de prácticamente todas las patologías autoinmunes sistémicas, especialmente en las fases agudas o durante el denominado tratamiento de inducción que es la fase en que muchas enfermedades que cursan en brotes precisan de una mayor medicación para su control.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- En general hablamos de **dosis bajas** (hasta 7,5 mg/día), **dosis medias** (de 10 mg/día hasta 30 mg/día), dosis altas (de 40 mg/día a 60 mg/día) y **dosis muy altas** (por encima de 60 mg/día. Hablamos de **pulsos de corticoides** cuando utilizamos dosis que van de los 125 mg a 1000 mg, que administramos por vía intravenosa habitualmente, pero también por vía oral, con el objetivo de conseguir un efecto antiinflamatorio rápido y potente. Luego hablaremos específicamente de los pulsos de corticoides.
- Aunque los corticoides se comenzaron a utilizar en 1949 todavía hoy en día se van descubriendo cosas nuevas respecto a su mecanismo de acción y la mejor forma de administrarlos para optimizar su eficacia y disminuir los efectos adversos. En los últimos años se han disminuido notablemente las dosis, tanto de inducción como de mantenimiento, al tiempo que se ha potenciado el uso de los pulsos.
- En general, independientemente de que se utilicen o no pulsos en los primeros 3-5 días, la dosis de inducción, la que utilizamos para intentar el control inicial de la enfermedad, en la inmensa mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas, se sitúa entre 0,5 mg y 1 mg por kg de peso y día, pero sin pasar, en general, de 60 mg/día. En el caso del lupus eritematoso sistémico parece que 30 mg/día puede ser suficiente. En todo caso, el médico siempre utilizará la dosis que considere más adecuada para cada paciente.
- Las dosis de mantenimiento también han disminuido notablemente. Habitualmente se intenta no pasar de 5-7,5 mg/día, para minimizar los efectos adversos.

### ¿Cómo se toma la prednisona?

- En el inicio del tratamiento, es decir, en la fase de inducción, es más frecuente tomar más de una dosis al día, a lo mejor dos dosis, aunque con frecuencia se toma cada 24 horas.
- En las fases de mantenimiento se toma en dosis única matutina, durante o después del desayuno y preferentemente antes de las 9 horas para imitar el ritmo fisiológico

de producción de glucocorticoides de nuestro organismo, que es máximo a esas horas y mínimo por la noche.

- En general, salvo indicación médica, en la fase de mantenimiento, evitamos que la prednisona se tome por la tarde.
- Es importante no suspender el fármaco de golpe.
- Los corticoides, por esa actividad mineralcorticoide que hemos comentado tienen todos los corticoides, tienden a “retener líquidos” y es recomendable disminuir la cantidad de sal en la dieta.
- Como favorecen la pérdida de potasio por la orina es recomendable hacer una dieta rica en verduras y frutas, que sean ricas en este elemento. Por ejemplo los plátanos, pistachos, yogur natural, batata, sandía, cardo, espinacas o aguacate.
- Por favorecer la pérdida de calcio por orina y el desarrollo de osteoporosis en general, se recomienda hacer una dieta rica en calcio. Recordar que el calcio está, fundamentalmente, pero no exclusivamente, en los productos lácteos. El yogur nos aporta calcio y potasio y puede ser bueno intensificar su ingesta mientras tomamos corticoides.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En general no hace falta ningún ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- No hace falta ajuste de dosis.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Pues si se trata de una situación puntual y ha pasado poco tiempo se toma y punto. Pero es importante cumplir el horario y tomar el medicamento con el desayuno y preferentemente antes de las 9 de la mañana, salvo en las fases de inducción en las que es posible que el médico indique repartir la dosis en 2 o incluso 3 tomas.
- Si nos acordamos el día siguiente, pues seguimos con el tratamiento tal y como lo teníamos indicado sin doblar la dosis “para compensar”.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Los posibles efectos adversos de los fármacos son muchos. Afortunadamente no siempre aparecen y, si aparecen, no tienen que aparecer todos los que se recogen en la ficha técnica. En el prospecto viene una descripción más completa, por supuesto. Aquí os comento algunos de los más frecuentes. Muchos tienen que ver con dosis elevadas y mantenidas, por eso insisto en que cada vez utilizamos dosis menores de

mantenimiento, siempre y cuando sea posible, porque en algunos pacientes se van a necesitar dosis un poco más altas de lo deseado. Para conseguir dosis menores de mantenimiento, en una gran cantidad de enfermedades autoinmunes, recurrimos a inmunodepresores tipo azatioprina o metotrexato. En todo caso no debemos olvidar que debemos utilizar una dosis suficiente. Algunos enfermos pueden sentirse tentados a tomar una dosis inferior a la recomendada por su médico. Es importante tener claro que los efectos negativos de una enfermedad mal controlada serán superiores a los posibles efectos adversos de los medicamentos utilizados para su control, incluyendo los corticoides.

- Muchos de los efectos adversos se deben a factores genéticos no modificables.
- Los corticoides abren el apetito y favorecen la **ganancia de peso**. Es importante hacer una dieta sana sin excesos alimenticios y ejercicio físico dentro de las posibilidades.
- Sobre el **tubo digestivo** se han descrito muchos trastornos como puedan ser una úlcera péptica, gastritis o esofagitis que en ocasiones se acompañan de sangrado y perforación. Pero la toxicidad parece estar más relacionada con la asociación a otros fármacos, especialmente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tipo ibuprofeno o naproxeno, o aspirina. Esta asociación debe evitarse en lo posible. Si no se puede evitar, se recomienda utilizar inhibidores de la bomba de protones tipo omeprazol (los denominados “protectores gástricos”) para minimizar los efectos adversos. Si se toman los corticoides solos no haría falta.
- Sobre todo al comienzo del tratamiento (primeras dos semanas) puede haber efectos sobre el **sistema nervioso** que se traduce en hiperactividad, dificultad de concentrarse, sensación de nerviosismo e insomnio. Es bueno saberlo y también que lo sepan los convivientes, porque a lo mejor hay un cierto grado de irascibilidad. Este efecto aparece fundamentalmente cuando se utilizan dosis por encima de 80 mg/día, en mujeres, sobre todo si hay antecedentes de consumo de alcohol o trastornos psiquiátricos.
- Los **efectos cardiovasculares** negativos se conocen desde hace años y son de los más temidos. Por una parte se favorece la **dislipemia** (ascenso de los niveles de colesterol, especialmente el denominado colesterol malo o LDL-colesterol y los triglicéridos) que aparece sobre todo con el uso prolongado, la **hipertensión arterial**, la **retención de líquidos**, las **arritmias** (de especial interés la fibrilación auricular) y la **arteriosclerosis precoz**.
- Son factores de riesgo para la aparición de efectos cardiovasculares adversos, la edad avanzada, el utilizar dosis altas (mayores de 7,5 mg/día), durante mucho tiempo, la historia familiar de hipertensión y la terapia en pulsos o bolos.

- Por su capacidad para retener sodio puede aparecer **hipertensión arterial**, o descontrol de una hipertensión previamente controlada y también edemas (hinchazón) de las piernas. Es importante hacer una dieta baja en sal. Muchos alimentos tienen sal. La cantidad de sal recomendada al día es de 2,5 g, sin pasar nunca de los 5 g al día (una cucharadita de postre). No olvidar que los alimentos procesados tienen mucha cantidad de sal; también productos como los encurtidos, anchoas, productos enlatados, aperitivos salados, embutidos, frutos secos y galletitas saladas, salsas preparadas (salsa de soja, ketchup, etc.), sopas de sobre y caldo en cubitos, quesos curados, margarina, etc. Conociendo esto no es difícil comprender que mucha gente consume más sal de la cuenta sin ser consciente de ello.
- Es relativamente frecuente el aumento de los niveles de azúcar o descontrol de los mismos en pacientes diagnosticados de **diabetes**. Son factores de riesgo para que se produzca, el uso prolongado, la edad (> 65 años), el sobrepeso, cuando hay cierto grado de insuficiencia renal, cuando hay antecedentes familiares de diabetes y el uso concomitante de micofenolato de mofetilo o inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina). Es importante hacer una dieta baja en calorías y pobre en azúcares refinados. En ocasiones, el médico tendrá que poner medicación o ajustar la existente para controlar los niveles de azúcar. Es importante saber que una posible subida de azúcar, tras la toma de corticoides, aparece a las 4 horas, con un pico a las 8 horas. ¿Qué quiere decir esto? Pues que si me tomo el corticoide tras el desayuno y quiero detectar ese pico, tengo que hacer el control al mediodía y a la noche.
- Ya hemos dicho que los corticoides tienen efecto inmunodepresor y que ese es uno de los motivos por los que los utilizamos en las enfermedades autoinmunes. Pero el sistema inmune es necesario para defendernos de las **infecciones**. Si atenúamos su función no es de extrañar que puedan aparecer infecciones con más facilidad, siendo un factor de riesgo el uso prolongado, sobre todo con dosis elevadas. Un tipo de infecciones cuya frecuencia aumenta, son las producidas por hongos, pero también se favorecen las infecciones por bacterias y virus. Es conveniente tener todas las vacunas al día.
- Son factores de riesgo para la aparición de infecciones, las dosis elevadas (>15 mg/día) y mantenidas en el tiempo y el uso concomitante de otros inmunodepresores, padecer una diabetes, el estar hospitalizado o tener pocos linfocitos en sangre.
- Ya se ha comentado que los corticoides favorecen la **pérdida de potasio** por lo que, en situaciones infrecuentes, pueden aparecer manifestaciones propias de un nivel de potasio bajo en sangre, sobre todo dolor o **calambres musculares**. Más raramente **alteraciones del ritmo del corazón**.

- Cuando se utilizan por tiempo prolongado la **piel** se atrofia y adelgaza, y se produce fragilidad capilar, aparecen hematomas y la cicatrización de cualquier herida es más dificultosa. A los cirujanos, en general, les gusta poco operar a pacientes tratados de forma crónica con corticoides.
- Con dosis elevadas y mantenidas en el tiempo, aparece lo que los médicos denominamos **aspecto cushingoide** (por la similitud con los hallazgos de la enfermedad de Cushing que aparece cuando el organismo produce mucho corticoide). Nos referimos a esa típica cara de luna llena que se debe al acúmulo de grasa, que también tiende a acumularse en el cuello y la zona de las clavículas dando lugar al denominado cuello de búfalo, y en el abdomen. Este efecto se ve favorecido por la ingesta alta de calorías.
- Pueden aparecer **cataratas** en caso de uso prolongado, sobre todo con dosis elevadas. Tienen una localización subcapsular y suelen ser bilaterales, lo que permite distinguir al oftalmólogo este tipo de cataratas de las que aparecen normalmente con la edad.
- Otro efecto indeseable que aparece en los ojos, es el posible desarrollo de lo que se llama **glaucoma**, y que no es otra cosa que el aumento de la presión intraocular. Esta complicación es más frecuente en las pacientes que utilizan colirios de corticoides.
- Nuestro organismo necesita los corticoides y los fabrica a diario, sobre todo a primeras horas del día, cuando solemos tener más actividad. En situaciones de amenaza para nuestro organismo, como la cirugía, las infecciones o, incluso, el estrés, nuestro cuerpo es tan sabio que aumenta la producción de corticoides de forma automática. Lo que sucede, si los tomamos como medicamento, es que nuestro cuerpo pierde ese automatismo. Es decir, si aportamos los corticoides el organismo lo reconoce y es como si dijera: “pues si me los dan de fuera no hace falta que los fabrique yo”. En ese caso se para la producción y se provoca lo que se llama una **insuficiencia suprarrenal**, que no es otra cosa que un frenaje del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (un eje complejo encargado de ajustar la producción de cortisol a las necesidades puntuales del organismo). Si se produce esa insuficiencia, en caso de que nuestro organismo necesite una dosis extra de corticoides, por una cirugía, por ejemplo, nuestra fábrica está detenida y no puede reaccionar. Por ese motivo, en personas que llevan tiempo tomando corticoides, se aumenta la dosis, o se pone una dosis extra, en función del tipo de cirugía (más alta la dosis cuanto más agresiva sea la cirugía), antes y durante el tiempo que el médico considera que persisten esas necesidades elevadas. Por otra parte, esto explica por qué, salvo cuando se utilizan por un breve periodo de tiempo, al retirar los corticoides los médicos siempre recomendamos

hacerlo de forma progresiva, para dar tiempo a que nuestro organismo comience a formar sus propios corticoides.

- Los factores de riesgo para que aparezca una insuficiencia suprarrenal son: utilizar una dosis alta (>20 mg/día), durante un tiempo prolongado (>3 semanas) y tomar el corticoide por las tardes. La toma de algunos fármacos, como el diltiazem (relativamente frecuente en pacientes con hipertensión arterial) o de hierba de san Juan (hipérico), favorecen su aparición.
- Un efecto adverso muy conocido es el desarrollo de **osteoporosis**, con la consiguiente aparición de fracturas, especialmente vertebrales. Se recomienda hacer ejercicio aeróbico (nadar no nos sirve, por ejemplo, pero sí el baile) y hacer una ingesta suficiente de calcio (1500 mg/día) y de vitamina D. Como el paciente puede tener una enfermedad fotosensible que motive una baja exposición al sol, entonces será bueno que el médico haga niveles de vitamina D en sangre e indique el oportuno aporte con algún preparado de la vitamina para conseguir niveles adecuados. Es bueno saber que un vaso de leche contiene unos 250 mg de calcio y un yogur unos 200 mg. La leche desnatada tiene el mismo contenido en calcio que la leche entera. Son fuentes importantes de calcio, los boquerones (si los comemos con su raspa), las sardinas en lata, las almendras, el sésamo, el brócoli, los higos secos o los garbanzos.
- Son factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, sexo femenino, menopausia, delgadez, edad superior a los 55 años, dosis altas de corticoides (>7,5 mg/día de prednisona o equivalente) y mantenidas, consumo de alcohol, haber tenido alguna fractura previa o padecer alguna enfermedad que favorezca el desarrollo de osteoporosis.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- El margen de dosis posible es muy grande.
- Lo más probable es que no note nada. Pero pueden aparecer efectos propios del fármaco como: sensación de inquietud, sudoración, mareo, dolor de cabeza o insomnio.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- La prednisona atraviesa la placenta. Ya sabemos que durante el embarazo cuantos menos medicamentos se tomen, mejor.
- La terapia con glucocorticoides durante el embarazo puede aumentar el riesgo de rotura prematura de membranas (RPM) y crecimiento intrauterino retardado y, en la

madre, puede aumentar el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional, osteoporosis e infección. Para evitar estos riesgos, se recomienda utilizar la dosis más baja posible de glucocorticoides para controlar la actividad de la enfermedad. Se consideran seguras dosis de hasta 10 mg/día. El uso de dosis altas de glucocorticoides debe limitarse a las mujeres que tienen una enfermedad que amenaza los órganos cuando es probable que los beneficios superen los riesgos.

- Una vez llegados al parto, si es por vía vaginal, no se recomienda administrar dosis de refuerzo pensando en una posible insuficiencia suprarrenal. En caso de cesárea sí puede ser necesaria una dosis extra de corticoides ese día.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- La prednisona se considera un fármaco seguro durante la lactancia. Aunque llega a la leche materna lo hace en poca cantidad. Se recomienda, si se toman dosis iguales o superiores a 20 mg/día, atrasar la lactancia a 4 horas después de la toma de la medicación porque la concentración máxima se alcanza a las 2 horas.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones son la norma cuando utilizamos muchos fármacos asociados. En general, la prednisona es de los corticoides que menos interacciones tienen. No obstante, es importante que el médico que los prescribe sepa que otros fármacos estamos tomando y que nosotros tengamos cuidado con los que podemos tomar por nuestra cuenta.
- Los **antiácidos**, que a veces se indican para minimizar posibles efectos sobre el estómago, pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales, por lo que se recomienda distanciar la toma unas 2 horas.
- Pueden modificar los efectos de los anticoagulantes tipo acenocumarol (**Sintrom®**). Es fundamental ajustar los controles.
- Las dosis elevadas pueden disminuir la respuesta a las **vacunas** convencionales. En el caso de la vacuna RNAm de la COVID, se recomienda una tercera dosis de refuerzo.
- La **ciclosporina** potencia los efectos sobre el sistema nervioso central, tipo excitación y facilitación de convulsiones, de los corticoides. Por otra parte, los corticoides disminuyen los niveles de ciclosporina.
- El fabricante advierte de no asociar **pimecrolimus** tópico con inmunodepresores al haberse reportado algunos casos de linfoma, cáncer de piel o infecciones, sobre todo en niños con dermatitis atópica. El riesgo no está cuantificado y, en todo caso,

se referiría a dosis altas (más de 20 mg/día) y prolongadas en el tiempo (más de 2 semanas).

- Pueden disminuir el efecto terapéutico de los **“inhibidores de los checkpoints”**, unos modernos fármacos conocidos también como inmunoterapia, utilizados en el tratamiento de algunos tumores. Pero esto seguro que lo tiene en cuenta el oncólogo.
- Disminuyen los niveles de **isoniacida**, un fármaco utilizado para el tratamiento de la tuberculosis.
- Con los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINEs) y ácido acetilsalicílico (**Aspirina®**), favorece el riesgo de sangrado digestivo y, en caso de asociación, se recomienda utilizar los denominados protectores gástricos, tipo omeprazol o similares.
- El uso conjunto con **quinolonas**, una clase de antibióticos utilizados frecuentemente (moxifloxacino, ciprofloxacino...) puede favorecer la aparición de tendinitis y rotura de tendones y esto es importante tenerlo en cuenta.
- En general potencian los efectos de los diferentes **inmunodepresores**. En la práctica clínica es una asociación habitual que el médico conoce perfectamente.
- La **equinácea**, una planta de uso común en medicina tradicional, puede disminuir los efectos de los corticoides y hacer que el enfermo no experimente los efectos deseados. Lo mejor es, en caso de tener una enfermedad autoinmune para cuyo control se precise de la administración de corticoides, no tomar equinácea.
- Cuando se toman **diuréticos** de asa, como la **furosemida (Seguril®)**, puede producirse con más facilidad pérdida de potasio (K<sup>+</sup>) por orina. El médico seguro que lo tiene en cuenta, pero hay veces que los enfermos toman diuréticos por su cuenta, para “no retener líquido”. Esta conducta se debe evitar.
- Los estrógenos, contenidos en los **anticonceptivos**, por ejemplo, intervienen en el metabolismo de los corticoides haciendo que sus niveles en sangre sean mayores.

### ¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?

- Al contrario. Es importante mantenerlo durante cualquier intervención. En esas circunstancias nuestro organismo necesita, más que nunca, de los corticoides y, si llevamos tiempo recibiendo, pudiera pasar que nuestro organismo no pudiera reaccionar a esas mayores necesidades produciendo más corticoides. Es pues, fundamental, no retirarlos. En caso de cirugía importante es posible que el médico ajuste al alza, y de forma transitoria, nuestra dosis diaria de corticoides.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- Aunque hay formulaciones de acción lenta y prolongada, los corticoides, en general, son de los fármacos de acción más rápida y de uso en urgencias para el tratamiento

de gran cantidad de situaciones que precisan una actuación inmediata, como pueda ser ataques de asma o reacciones alérgicas.

- En algunas enfermedades, como la polimialgia reumática, veremos los efectos en 24 horas. En otras, como la anemia hemolítica autoinmune o el lupus eritematoso sistémico, por ejemplo, pueden pasar varios días antes de que el efecto sea máximo.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando prednisona?**

- Cuando se utilizan dosis superiores a 20 mg/día, durante más de 2 semanas, se deben evitar las vacunas que utilizan organismos vivos, como la fiebre amarilla, rubéola, paperas, sarampión, varicela, viruela o fiebre tifoidea oral. Lo suyo es poner la vacuna 4 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor, en este caso con corticoides, o 4 semanas después de suspenderlo.
- En el caso de las vacunas contra el coronavirus de tipo RNAm, se recomienda administrar una tercera dosis al menos 28 días después de haber puesto las dos primeras. Preferentemente el mismo tipo de vacuna.
- La administración de vacunas inactivadas es segura en pacientes que toman corticoides. No obstante, pudiera pasar que, con dosis altas (superiores a los 20 mg/día) la respuesta fuera subóptima, por lo que se recomienda revacunar 3 meses después de la suspensión de los corticoides, o cualquier otro inmunodepresor.

## **Advertencias:**

Los corticoides son fármacos muy necesarios para el control de gran cantidad de enfermedades inmunomediadas. En los últimos años se ha llamado la atención sobre sus efectos adversos que intentamos minimizar con un uso racional. Es por eso que, una vez conseguido el efecto deseado, intentamos bajarlos a la dosis menor que sea eficaz o, incluso, retirarlos. Por otra parte, sabemos que cuando administramos los corticoides como medicamento hacemos que el organismo deje de producirlos como hormona necesaria para todas sus funciones, por ese motivo, en general, cuando llega la hora de retirar los corticoides, nuestro médico seguirá unas pautas de desescalada (disminución de dosis) progresiva.

Es cierto que esa supresión de la producción de corticoides propios no sucede en todos los pacientes que reciben corticoides. En general se asume que las dosis tomadas en la tarde son más perjudiciales, pero, la realidad es que no está claro. Tampoco hay una relación clara entre la dosis recibida ni el tiempo de tratamiento. Aunque se asume que, cuando se reciben corticoides durante menos de 3 semanas, es poco probable que se desarrolle, por lo que, en personas que los han utilizado durante este tiempo, los corticoides se podrían retirar sin tan siquiera hacer una desescalada.

La supresión de la fabricación de corticoides propios es muy poco probable cuando se utilizan dosis inferiores a 5 mg/día.

En muchas enfermedades inmunomediadas de curso crónico, al descender la dosis de corticoides, los pacientes se encuentran “peor”, como si la enfermedad se hubiera recrudecido en síntomas como cansancio o malestar. En estas circunstancias puede ser difícil distinguir entre la reaparición real de los síntomas o una manifestación propia de la retirada de corticoides. Cuando los síntomas no son exagerados, se prefiere esperar 7-15 días, antes de subir la dosis de corticoides. Si los síntomas remiten, pensaremos que se debían a la retirada de corticoides y lo que haremos, en caso de querer seguir disminuyendo la dosis, será hacerlo de un modo más lento.

En pacientes que desarrollan una úlcera corneal herpética los corticoides deben suspenderse porque, de lo contrario, pueden favorecer el desarrollo de una perforación corneal y la instauración de una ceguera permanente.

# METILPREDNISOLONA

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Urbason<sup>®</sup>, Solu-moderin<sup>®</sup>

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Como queda dicho, se trata de un corticoide, un potente antiinflamatorio.
- La forma intravenosa es la que se utiliza habitualmente en situaciones de urgencia y, en el caso de las enfermedades autoinmunes, en forma de bolos o pulsos.

## Presentación:

- Oral: Urbason<sup>®</sup> de 4 mg, 16 mg y 40 mg.
- Inyectable: Solu-Moderin<sup>®</sup> de 20 mg, 40 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos y viales?

- Contienen lactosa en cantidad variable. En general, cuanto mayor es la cantidad de urbason en el preparado, mayor es la cantidad de lactosa.
- Un comprimido de 4 mg contiene 84 mg de lactosa, un comprimido de 16 mg de urbason tendrá 105 mg y uno de 40 mg 136 mg.
- La intolerancia a la **lactosa** se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que la contienen y se manifiesta con síntomas como distensión, dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido de urbason.
- Para los enfermos más intolerantes es interesante recordar que hay un glucocorticoide, el **deflazacort** en **gotas**, que **no contiene lactosa**.

## Peculiaridades de la metilprednisolona

- El Urbason<sup>®</sup> es algo más potente que la prednisona. Una proporción 4 a 5. Por eso, un comprimido de 4 mg de Urbason<sup>®</sup> equivale a uno de 5 mg de Dacortin<sup>®</sup> o Prednisona<sup>®</sup>

- El Urbason® tiene un poco menos de efecto mineralcorticoide. Es decir, que retiene menos líquidos, por lo que puede ser de elección en personas con hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca.
- Al tener presentaciones intravenosas de 125 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg es el corticoide de uso por excelencia cuando utilizamos megadosis (pulsos o bolos), que cada vez utilizamos con más frecuencia.

### **Advertencias**

Solu-Moderin® de 40 mg contiene lactosa de origen bovino. En pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer reacciones alérgicas graves tras la administración parenteral de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (en España: Solu-Moderin® 40 mg) para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos. Se van a reformular todos los medicamentos implicados (en España: Solu-Moderin® 40 mg) para eliminar la lactosa. Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, no debe administrarse Solu-Moderin® 40 mg en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

# DEFLAZACORT

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Zamene<sup>®</sup>, Dezacor<sup>®</sup>, Deflazacort Cinfa<sup>®</sup> EFG, Deflazacort VIR<sup>®</sup> EFG, Deflazacort Veris<sup>®</sup> EFG, Deflazacort SUN<sup>®</sup> EFG, Deflazacort Pensa<sup>®</sup> EFG, Deflazacort Kern Pharma<sup>®</sup> EFG, Deflazacort Alter<sup>®</sup> EFG, Deflazacort Efarmes<sup>®</sup> EFG, Deflazacort Sandoz<sup>®</sup> EFG, Deflazacort Normon<sup>®</sup> EFG.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Como queda dicho, se trata de un corticoide, un potente antiinflamatorio.

## Presentación:

- Comprimidos: de 6 mg y 30 mg.
- Suspensión: Zamene<sup>®</sup> 22,75 mg/ml. Gotas orales de uso, sobre todo, en pediatría.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos y viales?

- Contienen lactosa en cantidad variable. Para los enfermos más intolerantes es interesante recordar que el deflazacort en gotas no contiene lactosa.

## Peculiaridades de deflazacort

- El deflazacort es menos potente que la prednisona, de tal manera que 1 comprimido de prednisona de 5 mg equivale, aproximadamente a  $\frac{1}{4}$  de comprimido de deflazacort de 30 mg (que son 7,5 mg), y un comprimido de deflazacort de 6 mg equivale a uno de prednisona de 5 mg.
- Su propiedad más interesante, y con la idea que se comercializó, fue un supuesto menor efecto sobre el metabolismo óseo y de la glucosa. Lo que haría que estuviera especialmente indicado en pacientes con osteoporosis y diabéticos. Pero esto no parece sustentarse en la práctica clínica si se utilizan dosis equipotentes.

# TRIAMCINOLONA

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Trigon Depot<sup>®</sup>, Triesence<sup>®</sup> y Nasacort<sup>®</sup>

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Se trata de un corticoide y, por tanto, un potente antiinflamatorio que solo se utiliza por **vía tópica**, en forma de crema o pomada, vía rectal, nasal, intraocular o para **inyección intramuscular e intrarticular**. Esta última forma de administración es la más habitual en las enfermedades autoinmunes sistémicas, sobre todo en el caso de afectación articular.

## Peculiaridades de triamcinolona (Trigon Depot<sup>®</sup>):

- Cada ampolla (1 ml) = 40 mg de triamcinolona.
- Por vía intramuscular se absorbe en 24-48 horas y ejerce su acción durante varias semanas (1 a 6).
- La triamcinolona es un corticoide que se utiliza en caso de precisar una actuación antiinflamatoria prolongada. Es decir, no se trata de un fármaco para una urgencia.
- No es un fármaco para utilizar en fase de mantenimiento de las enfermedades.
- Apenas tiene acción mineralcorticoide. Es decir, no retiene líquidos.

## Advertencias

Las inyecciones intraarticulares repetidas no están indicadas porque pueden provocar diferentes efectos secundarios. En caso de aumento del dolor acompañado de hinchazón local, limitación de la movilidad articular, fiebre y malestar, es importante acudir al médico por si se hubiera producido una infección articular que habría que tratar de forma urgente.

# BUDESONIDA

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

## **Marcas comerciales**

- Hay diferentes preparados para administración por vía nasal o inhalada. También para administración vía rectal.
- Desde el punto de vista de las enfermedades autoinmunes sistémicas nos interesan las formas de presentación oral:
  - ┆ Comprimidos de liberación prolongada de 9 mg (Cortiment®).
  - ┆ Cápsulas de liberación prolongada de 3 mg (Entocord®).
  - ┆ Cápsulas gastroresistentes de 3 mg (Intestifalk®).
  - ┆ Granulado gastroresistente de 9 mg (Intestifalk Uno®).

## **¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?**

- Contienen lactosa en cantidad variable.

## **Indicaciones de la budesonida oral:**

- Budesonida se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Crohn que afecta al intestino delgado (íleon) y porción inicial del colon (ciego). Es decir, afectación ileocecal. Pero solo en la fase de inducción y no en el mantenimiento.
- También en el tratamiento de la hepatitis autoinmune. En este caso, tanto en la inducción como en el mantenimiento.

## **Peculiaridades de la budesonida:**

- Es un corticoide de baja acción mineralcorticoide y de baja biodisponibilidad y actividad sistémica debido a que tiene un intenso metabolismo hepático inicial. De ahí sus principales indicaciones en la enfermedad de Crohn, que afecta a la zona distal del intestino delgado y proximal del colon y la hepatitis autoinmune.
- No debe tomarse con zumo de pomelo porque aumenta la biodisponibilidad sistémica.

# SULFASALAZINA

Laura Gallo Padilla, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Salazopyrina®

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un antiinflamatorio intestinal. Tras su administración oral, en el colon se convierte en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico.

## Presentación:

- Salazopyrina® 500 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Entre las sustancias que componen el fármaco, además del medicamento en sí, se encuentran otras conocidas como excipientes. En este caso, el único de declaración obligatoria es el “almidón de maíz”. Por tanto, aquellas personas con alergia o intolerancia a este cereal deberán evitar el fármaco. Por otra parte, y a pesar de lo que pueda pensarse, el almidón de maíz no contiene gluten y, por lo tanto, no implica ningún problema para los pacientes celíacos.

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Sí se pueden partir y, de hecho, vienen con una ranura diseñada específicamente para ello. No obstante, esta posibilidad de dividir el comprimido en dos, está exclusivamente destinada a facilitar la deglución del comprimido, pero no sirve para dividir en dosis iguales. También Pueden tragarse disueltos en agua u otro líquido siempre y cuando se disuelva el comprimido completo.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y en ambiente seco.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- La principal indicación de este fármaco es el tratamiento de los episodios agudos y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa. También de la enfermedad de Crohn activa.

- Se utiliza también en una gran cantidad de enfermedades con una base autoinmune e inflamatoria. En muchas ocasiones esas enfermedades no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto porque, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos suficientes que avalen esas indicaciones. Generalmente el médico suele explicar este hecho dado que el uso se consideraría “fuera de indicación”, lo que quiere decir que no está recogido en ficha técnica. Entre estas enfermedades se incluyen: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, uveítis anteriores o afectación intestinal de la enfermedad de Behçet.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- Dependerá de la enfermedad para la que se vaya a emplear. A veces, los médicos comenzamos con una dosis más baja y vamos subiendo en los siguientes días, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima que deseamos conseguir. Otras veces, comenzamos con la dosis deseada desde el principio. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias y se hace intentando mejorar la tolerancia. Independientemente de cómo se alcance esa dosis inicial (de forma progresiva o directamente), habitualmente al inicio del tratamiento, en la que llamaríamos **fase de inducción**, se utilizan dosis más elevadas y, una vez conseguido el efecto deseado, se tienden a utilizar dosis de **mantenimiento** inferiores y durante un tiempo más o menos prolongado, según la enfermedad de la que se trate.
- En la colitis ulcerosa activa, se suele iniciar la terapia con 1000-2000 mg/día (repartidos en 3-4 tomas) para reducir la intolerancia gastrointestinal. Posteriormente, si no existe un buen control sintomático, se suele ir incrementando hasta 3000-4000 mg/día según la tolerancia y la respuesta clínica. Una vez se han controlado los síntomas agudos, se mantiene al paciente con una dosis diaria de 1000 mg (2 comprimidos) divididos en 2-3 dosis al día de manera indefinida, a menos que aparezcan efectos secundarios.
- En la enfermedad de Crohn: de 3000 a 6000 mg/día repartidos en 3 dosis diarias con una duración de hasta 16 semanas, según respuesta.
- En la artritis reumatoide: dosis inicial de entre 500-1000 mg/día repartida en dos tomas diferentes. Posteriormente, se va aumentando semanalmente la dosis hasta alcanzar 2000 mg/día (4 comprimidos), que se repartirán también en 2 tomas.
- En la espondilitis anquilosante: dosis inicial de 500 mg/día en una toma. En base a la respuesta, se puede incrementar hasta 2000-3000 mg/día repartida en 2-3 tomas, siempre valorando la tolerancia.

- En la artritis psoriásica: dosis inicial de 500 mg una vez al día, pudiendo incrementarse hasta 2000-3000 mg/día repartidos en 3 dosis, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia.

### **¿Cómo se toma la sulfasalazina?**

- Los comprimidos pueden tragarse enteros o disueltos en agua y otro líquido, siempre y cuando se disuelva el comprimido completo. La toma se hará preferiblemente después de las comidas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- El empleo de sulfasalazina en pacientes con insuficiencia renal (leve-moderada) es bastante seguro, aunque será preciso un control estricto por parte de los médicos ante la posibilidad incrementada de efectos adversos.

### **Mi hígado no funciona bien ¿puedo tomar el fármaco?**

- Este medicamento se puede tomar cuando haya problemas de hígado con enfermedades como la cirrosis. Si bien, hay que realizar una vigilancia más estrecha para evitar presentar mayores efectos indeseables.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

Si se olvida de tomar una dosis, tómela lo antes posible y después continúe tomándola en su horario habitual. No obstante, si recuerda el olvido cuando ya está próxima la siguiente toma, es mejor que no consuma la dosis olvidada y espere a la siguiente. En cualquier caso, nunca tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos?**

- Los efectos secundarios más comúnmente asociados a la terapia son relacionados con problemática digestiva. Destacan: náuseas, pérdida de apetito y molestias gástricas.
- En la mayoría de los casos, el tratamiento se puede continuar reduciendo la dosis o después de unos días sin tratamiento.
- El resto de efectos secundarios más habituales, se describen a continuación:

#### Hematopoyesis

- El uso terapéutico de sulfasalazina puede asociarse con cierta depresión de la función de la médula ósea. Si se produce la afectación medular, puede desarrollarse leucopenia (descenso de glóbulos blancos) y/o trombocitopenia (descenso de las

plaquetas). Generalmente no suele acompañarse de síntomas salvo en casos con cifras muy bajas (que suelen ser muy poco frecuentes). Bastante menos frecuente es el descenso del número de glóbulos rojos, que se suele traducir en anemia y cansancio de intensidad variable dependiendo del grado de afectación.

- Normalmente, se suelen detectar pequeñas alteraciones en las cifras del hemograma, y ello puede hacer que su médico cambie la dosis del fármaco, o bien repetir antes la analítica para confirmar el valor.
- Como resultado de estos problemas, puede producirse además un incremento del riesgo de infecciones graves.

### Afectación respiratoria

- Dificultad para respirar y tos

### Sistema nervioso central y periférico y esfera ORL

- Inflamación de las meninges del cerebro (meningitis aséptica), que puede presentarse con dolor de cabeza, intolerancia a la luz o sonidos fuertes, vómitos, fiebre e incluso, convulsiones.
- Sensación de hormigueo, quemazón o adormecimiento de pies y manos
- Alteración del olfato y/o del gusto, así como “pitido en los oídos” (tinnitus)
- Alucinaciones, insomnio o pérdida de coordinación.

### Piel y anejos

- Las alteraciones cutáneas derivadas del consumo de este fármaco son bastante variadas, aunque poco frecuentes en líneas generales. Entre ellas cabe destacar: urticaria, eritema, edema facial, lesión inflamatoria recurrente con picazón (liquen plano), lesiones hemorrágicas de la piel (púrpura)
- Inflamación de la mucosa de la boca, infiltración conjuntival y edema alrededor de los ojos.

### Afectación digestiva

- Además de la sintomatología ya descrita, entre los efectos adversos más frecuentes, cabe destacar por su importancia clínica: empeoramiento de la enfermedad inflamatoria crónica del intestino, inflamación del páncreas y/o del hígado (pueden manifestarse con coloración amarillenta de la piel y líquidos corporales).

### Aparato reproductivo

- Puede causar disminución del número de espermatozoides e infertilidad en los varones que lo toman, aunque es reversible. De hecho, el tratamiento podría mantenerse

en aquellos varones con enfermedades reumáticas o musculoesqueléticas que estén bien controlados, ya que no existen datos que sugieran la posibilidad de que produzca malformaciones en el feto.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Se espera que una sobredosis de sulfasalazina produzca sobre todo náuseas y vómitos.
- En caso de ingestión masiva (accidental o voluntaria), deberán realizarle un lavado de estómago o evacuación intestinal, alcalinizándose la orina. Así mismo, requerirá observación y controles analíticos para asegurar que no se produce una afectación grave a nivel de la médula ósea, potencialmente mortal.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Las opciones de tratamiento pasan por el lavado gástrico, la administración intensiva de suero (si la función renal es normal) o la derivación de la salida de orina en quirófano si se llega a producir obstrucción por el depósito de cristales.

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- Atraviesa la placenta, a pesar de lo cual, según la información disponible, puede continuarse durante el embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas con buen control. Eso sí, debe incrementarse la suplementación habitual con ácido fólico, ya que este fármaco inhibe su absorción.
- Es importante comentarle al médico la posibilidad de que exista un embarazo o de su planificación futura, con el fin de tomar una decisión razonada acerca de la continuidad o no del tratamiento.

### **¿Puede tomarse durante la lactancia?**

- Se considera un fármaco seguro durante la lactancia.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Azatioprina:** Fármaco inmunomodulador empleado en diversas enfermedades autoinmunes. Se han notificado casos de supresión de médula ósea y leucopenia (con el consiguiente riesgo de infecciones graves)
- **Colestiramina (Efenso®):** Es un fármaco que se utiliza para los picores asociados a enfermedades del hígado o para tratar los niveles altos de colesterol. A veces

también se utiliza en pacientes que se les ha intervenido la vesícula y tienen malas digestiones. Disminuye de forma significativa la absorción de sulfasalazina, por ello resulta importantísimo no administrarlo conjuntamente.

#### Tener especial cuidado con:

- **Digoxina:** Fármaco utilizado en el tratamiento de la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca. La combinación puede producir reducción en la absorción de este fármaco y, por lo tanto, una reducción de su actividad. En caso de asociarlos es recomendable hacer medición de los niveles de digoxina en sangre.
- **Ácido fólico (Acfol®):** Fármaco utilizado para corregir prevenir y tratar de la deficiencia de ácido fólico en mujeres embarazadas y para corregir el déficit de ácido fólico en diferentes enfermedades y procesos. Igual que en el caso anterior, se produce una reducción de la absorción y del metabolismo de este fármaco, por lo que siempre es preciso un control estricto de los valores y la suplementación con mayores dosis si el médico lo estima necesario.
- **Antibióticos (ampicilina, rifampicina, etambutol, trimetoprim/sulfametoxazol):** Reducen el efecto de la sulfasalazina al reducir la flora del tracto gastrointestinal.
- **Metotrexato:** Puede intensificar el efecto de sulfasalazina. El uso conjunto puede aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales, especialmente náuseas.
- **Hierro:** Fármaco utilizado en el tratamiento de la anemia. Puede conducir a malabsorción de sulfasalazina.
- **Calcio** (gluconato cálcico, concretamente): Puede retrasar la absorción de la sulfasalazina.
- **Anticoagulantes:** Su administración conjunta puede producir cambios en la eliminación hepática de algunos anticoagulantes como el acenocumarol (o Sintrom), por lo que serán precisas mediciones más frecuentes del estado de coagulación.
- **Ciclosporina:** Fármaco inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados y en multitud de enfermedades autoinmunes. La sulfasalazina puede reducir las concentraciones de este fármaco, por lo que será necesario un control más estricto de los niveles y reajustes de dosis en caso preciso.

#### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Como sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos. Con la sulfasalazina, antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante los tres primeros meses, realizaremos recuentos sanguíneos completos, pruebas de función hepática y valoración de la función renal, incluyendo análisis de orina

- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- No, el tratamiento debe mantenerse con la dosis habitual, incluyendo el día de la intervención. Posteriormente, se reanudará lo antes posible, siempre y cuando esté disponible la vía oral.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. No se trata de un medicamento para controlar el dolor o la inflamación de forma inmediata, sino que modificará favorablemente el curso de las enfermedades. En la artritis reumatoide, por ejemplo, su efecto clínico tarda unos 2 meses, mientras que en otras enfermedades musculoesqueléticas puede demorarse un poco más. El médico es quien que decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando sulfasalazina?**

- La respuesta a las vacunas no se considera que se vea disminuida.

## **Advertencias**

El tratamiento con sulfasalazina puede producir una coloración naranja amarillento en la orina y la piel que no implica que nada vaya mal.

Dado que la sulfasalazina puede favorecer la formación de cálculos renales, se debe mantener una adecuada ingesta de líquidos.

**Marcas comerciales:** Colchicina SEID<sup>®</sup>, Colchimax<sup>®</sup>.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Se trata de un fármaco que reduce la respuesta inflamatoria consecutiva a la deposición de cristales de urato en las articulaciones, ya que disminuye el flujo leucocitario, inhibe la fagocitosis de los microcristales de urato, con lo que reduce la producción de ácido láctico evitando un pH ácido, y con ello la precipitación de los cristales de urato. Por este motivo se utiliza desde hace muchos años en el tratamiento de los ataques de gota
- Además, ejerce una acción antiinflamatoria inespecífica. Por ello se utiliza en diferentes enfermedades autoinflamatorias.

## Presentación:

- Colchicina SEID<sup>®</sup>: comprimidos de 0,5 mg y de 1 mg.
- Colchimax<sup>®</sup>: colchicina 0,5 mg + dicloverina 5 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Colchicina SEID<sup>®</sup> 1mg contiene lactosa lo que puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar.
- La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja, que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- El comprimido de 0,5 mg dispone de una ranura que sirve exclusivamente para fraccionar y facilitar la deglución en aquellas personas que lo precisen. Sin embargo, debe tener en cuenta que, si divide el comprimido en dos, cada una de esas partes

no equivaldrá necesariamente a dos dosis iguales, apreciación importante en lo que se refiere a la dosis que le haya prescrito su médico.

### **¿Cómo almaceno en casa este medicamento?**

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente (nunca más de 30°C), protegido de la luz y en ambiente seco (por tanto, el baño no sería un lugar apropiado).

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Alivia el dolor y la inflamación característicos del ataque agudo de gota. También tienen un efecto preventivo en este sentido, permitiendo reducir la frecuencia y gravedad de ataques agudos en aquellas personas que padecen de gota de manera crónica.
- En las enfermedades autoinflamatorias las dos indicaciones principales son: pacientes con diagnóstico de fiebre mediterránea familiar (FMF), para prevenir los ataques agudos y el desarrollo de una complicación muy típica de esta enfermedad, la amiloidosis, y en el control de las manifestaciones mucocutáneas y articulares de la enfermedad de Behçet.
- En muchas ocasiones, los médicos recetan también este medicamento en otras enfermedades con una base inflamatoria a pesar de no estar recogidas específicamente en el prospecto. Eso es debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que avalen esas indicaciones. Cabe destacar: tratamiento y prevención de las llagas (aftas) que padecen en la boca los pacientes diagnosticados de estomatitis aftosa, tratamiento de la pericarditis, aguda o recurrente, tratamiento del síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda o tratamiento de vasculitis cutáneas.
- Recientemente se ha utilizado en el tratamiento de la COVID-19, sin que haya demostrado su beneficio, ni en pacientes hospitalizados ni ambulatorios, por lo que no se recomienda su uso.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Se suele utilizar en dosis de 0,5-3 mg/día, en una toma única o repartida en 2 o 3 tomas a lo largo del día, sobre todo, si no se toleran dosis únicas diarias por la presencia de algún efecto secundario (fundamentalmente diarrea).
- A veces, con el objetivo de mejorar la tolerancia, el médico comenzará con una dosis inicial más baja que posteriormente irá aumentando hasta alcanzar la dosis máxima que desee conseguir.
- La duración de los tratamientos dependerá del problema concreto del paciente, de su respuesta y de la tolerancia al medicamento.

### **¿Cómo se toma colchicina?**

- Puede tomarse con o sin alimentos.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), el médico valorará la gravedad de dicha alteración. En casos leves y moderados, realizará una vigilancia más estrecha, pudiendo tener que reducir la dosis o incrementar el tiempo entre cada toma. Si la afectación del riñón es considerable (insuficiencia renal grave), el empleo de la colchicina está contraindicado.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- Al igual que en el caso anterior, en caso de alteración leve o moderada de la función hepática, se podrá prescribir colchicina, pero realizando una vigilancia estrecha y reduciendo la dosis en algunos casos.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si lo recuerda a las pocas horas, simplemente tomar la dosis correspondiente. Si ha pasado más tiempo y está cerca la hora de la próxima dosis, lo más sensato es no tomar la dosis olvidada y seguir con el horario habitual. En ningún caso duplique la dosis en caso de olvido.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

#### Trastornos gastrointestinales:

- Náuseas, vómitos y diarrea son los efectos adversos más frecuentes. Normalmente, suelen producirse en las primeras 24 horas tras el inicio del tratamiento o el incremento de dosis. La resolución de los mismos también suele ser rápida tras la reducción de la dosis o la suspensión del medicamento.

#### Trastornos ORL:

- En algunos pacientes, se ha descrito la aparición de dolor faríngeo (“dolor de garganta”) en relación con la toma de dosis elevadas de colchicina.
- En el prospecto figuran otros posibles efectos adversos, todos ellos muy infrecuentes:

#### Trastornos de la piel y anejos

- Pérdida de cabello
- Lesiones cutáneas de distribución y formas variables

### Trastornos del sistema nervioso

- Dolor muscular o debilidad generalizada
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos o pies

### Trastornos del aparato reproductor

- Azoospermia: consiste en la desaparición total de espermatozoides tras la eyaculación en el varón, dificultando ampliamente las posibilidades de embarazo. Es una complicación extremadamente rara.

### Trastornos de la sangre:

Con tratamientos prolongados puede producirse una reducción en la actividad de la médula ósea, pudiendo favorecer la aparición de infecciones secundarias a un descenso del número de leucocitos (glóbulos blancos), aumentar el riesgo de sangrado o causar la aparición de anemia.

## **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Se trata de un fármaco especialmente tóxico cuando se toma en dosis mayores a las recomendadas, sobre todo en ancianos o personas con alteración hepática o renal. Por ello, si se produce una ingesta mayor a la recomendada, hay que acudir a un servicio médico para una valoración y vigilancia.
- Los primeros signos suelen aparecer en torno a las 24 horas tras la ingesta. Habitualmente incluyen sensación de quemazón y molestias en la boca y la garganta, dificultad para tragar y trastornos digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea abundante y en algunos casos sanguinolenta)
- Tras las primeras 24 horas y hasta unos 7 días después, sin tratamiento, pueden experimentarse síntomas más graves, entre los que destacan: confusión, pérdida de cabello, alteraciones del ritmo cardiaco, dificultad respiratoria y fracaso medular, manifestándose este último con cansancio extremo, sangrado de encías y aparición de hematomas espontáneos.

## **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe un antídoto específico, aunque se puede emplear un polvo conocido como carbón activado que tiene capacidad para absorber distintos tipos de toxinas. La administración es por vía oral y solo puede realizarse en la primera hora tras la ingestión. Otra opción es la realización de un lavado gástrico. En cualquier caso, tras una ingestión excesiva de colchicina se debe monitorizar a los pacientes durante al menos 6-12 horas en un centro hospitalario.

### ¿Puede tomarse durante el embarazo?

- Aunque en la ficha técnica figura que está contraindicado durante el embarazo, lo cierto es que se ha visto que su uso durante el mismo no se acompaña de mayores problemas ni en la madre ni en el feto, motivo por el que hoy en día no se recomienda suspender.
- En pacientes con fiebre mediterránea familiar se considera que podría disminuir el número de brotes, aunque, en general, los brotes durante el embarazo no son la norma.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- Aunque se excreta a través de la leche materna, diversas sociedades médicas y consenso de expertos consideran seguro el uso de esta medicación durante la lactancia. Así mismo, figura en el listado de medicamentos esenciales compatibles con la lactancia.
- Si se evita amamantar 2-4 horas tras la toma del fármaco la exposición al mismo por parte del lactante se verá notablemente disminuida.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

#### Se deben evitar:

- **Zumo de pomelo:** Inhibe el metabolismo en el hígado de colchicina lo que se acompaña de niveles más elevados en sangre de colchicina que pueden llegar a ser tóxicos.
- **Antivirales usados en el tratamiento de la hepatitis C o VIH** (darunavir/cobicistat, ritonavir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir...). Pueden aumentar los niveles de colchicina lo que puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos.

#### Tener especial cuidado con:

- Algunos antibióticos como **azitromicina, eritromicina y claritromicina**. Pueden aumentar las concentraciones de colchicina, lo que puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos.
- **Amiodarona**. Es fármaco antiarrítmico que inhibe el metabolismo en el hígado de la colchicina lo que se acompaña de niveles más elevados de colchicina que pueden llegar a ser tóxicos.
- **Antifúngicos derivados de azol (fluconazol, itraconazol, ketoconazol...)**. Pueden aumentar las concentraciones de colchicina, lo que puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos.

- **Ciclosporina.** inmunosupresor empleado en diversas enfermedades autoinmunes y en pacientes trasplantados. Ocasionalmente se emplean juntos, pero la monitorización debe ser muy estrecha debido al incremento del riesgo de efectos secundarios a nivel del sistema nervioso y de la médula ósea.
- **Digoxina.** Fármaco utilizado en el tratamiento de la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca. Puede incrementar el riesgo de efectos adversos de colchicina.
- **Fármacos empleados para el control del colesterol y triglicéridos: estatinas (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina...) y derivados del ácido fibríco (fenofibrato, gemfibrozilo...).** El uso conjunto puede aumentar el riesgo de miopatía (daño muscular que se manifiesta por debilidad y ascenso de las enzimas de origen muscular en la analítica).
- **Verapamilo y diltiazem.** Son fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho entre otros. Aumentan los niveles de colchicina lo que puede incrementar el riesgo de efectos adversos.
- **Vitamina B12.** la absorción de vitamina B12 puede verse alterada por la administración crónica o de altas dosis de colchicina, no consiguiendo los efectos deseados con la dosis habitual pautada.

### ¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?

- Cómo sucede con todos los medicamentos, los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma y datos de función renal y hepática. La frecuencia de los mismos la decidirá el médico en base a las patologías previas del paciente y a la tolerancia que tenga al fármaco

### ¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?

- Hoy en día se considera un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- En aquellos casos en los que el objetivo es el control del dolor producido por un ataque de gota, el efecto debería ser evidente en las primeras 18 a 24 horas, dado su rápido efecto antiinflamatorio.
- En otros casos (como la estomatitis aftosa recurrente, la enfermedad de Behçet o la pericarditis), puede tardar entre días y semanas en notar una mejoría clara de los síntomas.
- En el caso de la fiebre mediterránea familiar, en general, se considera que un periodo de 3 meses nos permite valorar si la dosis utilizada está siendo eficaz o no.

## ¿Puedo vacunarme si estoy tomando colchicina?

- Sin problema.

### **Advertencias**

Se trata de un fármaco con un margen terapéutico estrecho que puede acumularse, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o hepática, produciendo efectos secundarios, que pueden ser graves.

No se recomienda en el tratamiento de la COVID-19 por no haberse demostrado ningún beneficio ni en la profilaxis ni en el tratamiento de la enfermedad.

## ANTIPALÚDICOS

---

Raquel Álvarez Sánchez, José Luis Callejas Rubio

Estos fármacos, como su nombre indica, tienen una utilidad fundamental en el tratamiento de una enfermedad infecciosa, el paludismo. Sin embargo, desde hace muchos años se utilizan en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, especialmente el lupus eritematoso sistémico.

En este apartado incluimos dos fármacos:

**Hidroxicloroquina**

**Mepacrina o quinacrina**



## HIDROXICLOROQUINA

José Luis Callejas Rubio, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Dolquine<sup>®</sup>, Duplaxil EFG<sup>®</sup>, Hidroxicloroquina Aldo-Union EFG<sup>®</sup>, Hidroxicloroquina Aristo EFG<sup>®</sup>, Hidroxicloroquina Ratiopharm EFG<sup>®</sup>.

### ¿Qué tipo de fármaco es?

- Pertenece al grupo de medicamentos denominados antipalúdicos, fármacos utilizados para el tratamiento del paludismo o malaria, una enfermedad infecciosa provocada por la picadura de un mosquito que trasmite un parásito llamado *Plasmodium*, pero que actualmente se utiliza, además, en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente el lupus eritematoso sistémico (LES)

### Presentación:

- Comprimidos recubiertos con película 200 mg: Dolquine<sup>®</sup>, Hidroxicloroquina Aldo-Union EFG<sup>®</sup>, Hidroxicloroquina Aristo EFG<sup>®</sup>, Hidroxicloroquina Ratiopharm EFG<sup>®</sup>.
- Comprimidos recubiertos con película 400 mg: Duplaxil EFG<sup>®</sup>.

### ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Contienen entre sus excipientes almidón de maíz, por lo que sí puede ser administrados en pacientes con enfermedad celíaca.

### ¿Se pueden partir los comprimidos?

- No hay ningún problema en partir cualquiera de los dos; es más, probablemente la dosis de Duplaxil<sup>®</sup> que le recomiende su médico será de medio comprimido de 400 mg. No obstante, los comprimidos tienen un sabor amargo que puede hacerse evidente al partirlos. De hecho, en los pacientes que no pueden tragar los comprimidos, se ha recomendado que los trituren y mezclen con una pequeña cantidad de puré de manzana, jarabe de chocolate o jalea.

### **¿Cómo almaceno en casa este medicamento?**

- No requiere condiciones especiales de conservación. Deben conservarse en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Hidroxicloroquina está autorizada para el tratamiento de la artritis reumatoide, el lupus discoide crónico y el lupus eritematoso sistémico.
- En pacientes con LES no sólo se utiliza en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas y articulares, sino que se recomienda su uso en TODOS los pacientes, salvo contraindicación, ya que su uso se ha relacionado con una disminución del riesgo de brotes, de infecciones, de eventos cardiovasculares, de neoplasias y, fundamentalmente, de mortalidad.
- Dada su eficacia en estas patologías, su uso se ha ampliado a otras enfermedades autoinmunes que en muchas ocasiones no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto. Se utilizan principalmente en el control de las manifestaciones cutáneas y articulares de enfermedades como la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias (especialmente dermatomiositis), la enfermedad mixta del tejido conectivo y los síndromes antisintetasa.
- También se puede usar, por su efecto antiagregante, en algunos pacientes con síndrome antifosfolípido.
- Muchas de las patologías en las que los médicos utilizamos estos fármacos no aparecen entre las indicaciones del prospecto debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que las avalen.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- La dosis recomendada ha ido cambiando a lo largo del tiempo en función de si se utiliza el peso real del paciente (el que pone la báscula) o el peso ideal (para su edad y estatura). Actualmente la dosis más utilizada es la de 5 mg por kilogramo de peso real, sin sobrepasar los 400 mg al día en pacientes que pesan 80 kg o más
- La dosis también se puede ajustar a la situación clínica del paciente, de tal forma que se puede usar dosis más elevadas en los brotes de la enfermedad y dosis más bajas cuando la enfermedad está inactiva y el objetivo de su uso sea el de prevenir los brotes.
- En muchas ocasiones, y dado que es imposible ajustar al miligramo la dosis diaria, lo que se hace es planificar la dosis total acumulada de una semana y luego repartirla diariamente; por ejemplo, si un paciente pesa 55 kilos, le correspondería 275 mg al día; si se multiplica por 7 días, la dosis semanal sería de 1725 mg; se podría dar 5

días 200 mg/d (1000) y 2 días 400 mg/d. La idea es que no hay que ser absolutamente estricto en estos mg de más o de menos acumulados a la semana

### ¿Cómo se toma hidroxicloroquina?

- Los comprimidos deben tomarse sin masticar, con alimentos o con un vaso de leche.

### Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?

- En estos casos se puede seguir tomando el tratamiento. Posiblemente el médico responsable decida hacer controles oftalmológicos con más frecuencia e incluso reducir la dosis cuando se utiliza el fármaco de forma crónica.

### Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?

- En principio no precisa ajuste de dosis.

### ¿Qué hago si me olvido de una dosis?

- Absolutamente nada. Como hemos dicho anteriormente, se puede ajustar la dosis semanal. Por otra parte, es un fármaco que en muchas ocasiones indicamos se tome a días alternos.

### ¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hacer para intentar detectarlos y controlarlos?

- En general la hidroxicloroquina, en las dosis utilizadas en enfermedades autoinmunes, es de los fármacos mejor tolerados. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos. La mayoría de los efectos secundarios observados son dosis-dependientes.

#### Aparato gastrointestinal:

- Los **trastornos gastrointestinales** son las reacciones adversas más frecuentes, observadas en el 10-20% de los pacientes; pueden desaparecer de manera espontánea o pueden reducirse disminuyendo la dosis, cambiando la hora de la toma o utilizando otra marca comercial.

#### A nivel ocular:

- La principal y más conocida complicación asociada al uso crónico es la **toxicidad ocular** y que puede afectar a:
  - **Córnea:** produce lo que se llama una queratopatía por antipalúdicos. El fármaco se puede acumular en la córnea que puede opacificarse de diferentes formas, como

puntos o como un remolino. La agudeza visual no suele estar reducida, pero pueden aparecer luces y molestias con la exposición a la luz o el sol. Es reversible al suspender el fármaco sin secuelas.

- **Retina:** es una manifestación clínica a veces irreversible, de ahí la importancia del protocolo para detectarla a tiempo. Produce en el fondo del ojo lo que se denomina una maculopatía en ojo de buey, por la similitud que adquiere con el ojo de ese animal. Se manifiesta por una dificultad en la lectura y visión borrosa. Estos síntomas son inespecíficos y pueden sugerir toxicidad, pero también pueden ser el resultado de otras patologías más comunes. Hay tres fases: premaculopatía, maculopatía establecida y maculopatía terminal, por lo que la idea es detectarla en fases iniciales para suspender el tratamiento. Existen una serie de factores de riesgo para que pueda aparecer, siendo los principales grupos de riesgo los mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia renal o hepática, tomar dosis más altas de las recomendadas, uso prolongado durante muchos años con dosis acumuladas muy elevadas del fármaco y presencia previa de lesiones por otras causas en la retina.
- Para evitar esta complicación lo habitual es comenzar realizando una valoración inicial de la retina. Este estudio, que no tiene por qué demorar el inicio del tratamiento, y que puede hacerse en las semanas o meses siguientes, nos sirve para descartar que haya otras lesiones de base en la retina, que sean desconocidas. Una vez que se ha iniciado el tratamiento se realizarán controles por el oftalmólogo, con una frecuencia variable en los primeros 5 años, dependiendo de la presencia o no de los factores de riesgo para la aparición de toxicidad, y luego anualmente. Aunque la prueba clásica para detectar posibles alteraciones ha sido el test de los colores, hoy en día existen otras pruebas de cribado que el oftalmólogo elegirá en función de las características de cada caso y que servirán para ajustar el tratamiento o incluso suspenderlo si fuera preciso.
- Otros efectos adversos como pueden ser la presencia de miopatía, que se manifiesta en forma de debilidad muscular, cuadros psiquiátricos o alteraciones en el electrocardiograma son muy infrecuentes.
- La idea a transmitir es que los beneficios de la hidroxiclороquina superan con mucho los riesgos de su toxicidad, que se recomienda su uso y que con unos controles adecuados se puede diagnosticar una eventual toxicidad en fases precoces.

### Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?

- Puede experimentar dolores de cabeza, trastornos visuales, colapso cardiovascular, convulsiones y alteraciones en el ritmo y la conducción.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?

- No existe antídoto específico. En caso de sobredosificación voluntaria el tratamiento es sintomático; debe realizarse inmediatamente evacuación estomacal provocando el vómito o haciendo un lavado gástrico y disminuir la absorción usando carbón activado. La hemodiálisis no es útil para eliminar la hidroxiclороquina.

### ¿Puede tomarse durante el embarazo?

- Aunque en ficha técnica se indica que hay que tener precaución e incluso puedan estar contraindicados, a día de hoy sabemos que son fármacos muy seguros durante el embarazo. En pacientes con lupus se ha demostrado que disminuyen las complicaciones y, en general, se recomienda a las pacientes que lo mantengan durante la gestación.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- Pasa a la leche en una cantidad mínima, inferior a la dosis utilizada en lactantes. Se considera un fármaco muy seguro durante la lactancia.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Es importante, antes de iniciar un tratamiento, que el médico prescriptor conozca todos los fármacos que está tomando el paciente. Destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar/contraindicados:

- **Cimetidina (Cidine®)**. Fármaco utilizado para la dispepsia y para el reflujo gastroesofágico. Inhibe el metabolismo de hidroxiclороquina y puede producirse un aumento de concentración en la sangre y por tanto riesgo de toxicidad.
- **Fármacos antipalúdicos (mefloquina, artemisina...)**. Debe evitarse su uso conjunto ya que se puede incrementar el riesgo de convulsiones y toxicidad a nivel cardíaco.
- **Agalsidasa alfa y beta**. Fármacos utilizados por vía intravenosa en los hospitales como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (enfermedad rara). Se debe evitar el uso simultáneo ya que hidroxiclороquina inhibe la actividad intracelular de alfa-galactosidasa alfa y beta.

### Tener especial cuidado con:

- **Digoxina.** Fármaco utilizado en el tratamiento de la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca. Si se toma hidroxycloquina al tiempo pueden aumentar los niveles de digoxina y favorecer su toxicidad (arritmias). Si se asocian se deben controlar los niveles de digoxina en sangre.
- **Insulina y otros hipoglucemiantes (glicazida, repaglinida, clorpropamida...)** empleados para la diabetes. Puede ser necesaria una reducción en sus dosis ya que se puede potenciar su efecto hipoglucemiante.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la hidroxycloquina. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Antiácidos.** Pueden reducir la absorción de hidroxycloquina por lo que su administración debe de separarse al menos 4 horas.

### Más control en pacientes con:

- **Escitalopram y citalopram.** Fármacos utilizados como antidepresivos Hidroxycloquina puede potenciar uno de los efectos adversos de estos fármacos, el riesgo de prolongación intervalo QT. Vigilar en pacientes con alguna patología cardiaca.
- **Tamoxifeno.** Fármaco utilizado en mujeres con cáncer de mama. Tamoxifeno puede aumentar el riesgo de toxicidad a nivel de la retina.
- **Antipsicóticos (quetiapina, haloperidol, paliperidona...)** que se utilizan en diversos trastornos como depresión mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, síndrome confusional... El uso concomitante con estos fármacos puede aumentar el riesgo de toxicidad a nivel cardiaco, concretamente el riesgo de prolongación del intervalo QT.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Habitualmente se hacen controles oftalmológicos basales y con carácter anual posteriormente. El intervalo entre controles se ajusta en función de las características de cada paciente.
- Se pueden medir los niveles del fármaco. No parece tener utilidad a la hora de ajustar la dosis, aunque permite identificar a aquellos pacientes no cumplidores que, por los motivos que sean, no están tomando la medicación.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Hoy en día se considera un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía. Algunos autores recomiendan suspenderlo únicamente el día de la cirugía por aquello de tener el estómago vacío. Pero no por un mayor riesgo de infecciones o problemas de cierre de suturas.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Los antipalúdicos son fármacos de acción lenta. Eso quiere decir que el máximo efecto puede observarse después de varias semanas e incluso meses, lo que no significa que no empecemos a notar los beneficios en los días siguientes al inicio del tratamiento.
- En el caso de la dermatomiositis y manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis, se recomienda valorar la eficacia después de un periodo de uso no inferior a 3 meses.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando hidroxicloroquina?**

- En principio no hay ninguna contraindicación para la administración de cualquier vacuna y la respuesta a las vacunas no se considera que se vea disminuida.

### **Advertencias**

Las medicinas se toman porque se consideran precisas para controlar alguna enfermedad. Siempre pueden tener algún efecto adverso. En el caso de los antipalúdicos se supone que los beneficios superan con creces esos posibles efectos adversos y, en general, se toleran bien. No obstante, cada persona es un mundo y es fundamental que, en caso de que el paciente crea que algo no va bien tras el inicio de la medicación, lo consulte con su médico.

## QUINACRINA o MEPACRINA

José Luis Callejas Rubio, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Mepacrine (medicamento extranjero), Mepacrine hydrochloride (medicamento extranjero).

### ¿Qué tipo de fármaco es?:

- Al igual que la hidroxicloroquina, pertenece al grupo de medicamentos denominados antipalúdicos. También se ha utilizado para el tratamiento de una enfermedad infecciosa intestinal producida por un protozoo llamada giardiasis. Pero, lo que a nosotros nos interesa en este libro es que es un fármaco que se ha utilizado para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente el lupus discoide, el lupus subagudo, el lupus eritematoso sistémico y la dermatomiositis.

**Presentación:** Mepacrine tabletas que contienen 100 mg.

### ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Contienen almidón de maíz, por lo que sí pueden ser administrados en pacientes con enfermedad celíaca.

### ¿Se pueden partir los comprimidos?

- No hay ningún problema en partirlos; es más, probablemente la dosis de mepacrina que le recomiende su médico será de medio comprimido de 100 mg.

### ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- No requiere condiciones especiales de conservación. Deben conservarse en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

### ¿Para qué se usa este medicamento?

- Se han extrapolado los beneficios clínicos del tratamiento con hidroxicloroquina a la quinacrina o mepacrina en las enfermedades autoinmunes sistémicas, de tal forma que lo usamos fundamentalmente en varias situaciones: en caso de intolerancia a

hidroxicloroquina y en caso de toxicidad ocular por hidroxicloroquina, ya que no tiene toxicidad ocular.

- A veces se asocia a hidroxicloroquina cuando no se consigue controlar por completo la actividad cutánea.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Se suele iniciar con una dosis de 50 mg/d que puede subirse de forma progresiva hasta los 200-300 mg/d

### **¿Cómo se toma?**

- Es mejor tomar este medicamento después de las comidas con un vaso de agua, zumo de frutas o té. Las tabletas se pueden triturar y mezclar con alimentos dulces para las personas que no pueden soportar el sabor amargo o tienen dificultad para tragar las tabletas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En estos casos se puede seguir tomando el tratamiento, si bien es posible que haya que disminuir las dosis, en función del grado de insuficiencia que tenga.

### **Mi hígado no funciona del todo bien ¿puedo tomar el fármaco?**

- En estos casos se puede seguir tomando el tratamiento, si bien es posible que haya que disminuir las dosis, en función del grado de insuficiencia que tenga.

### **¿Qué pasa si me olvido de una dosis?**

- No pasa nada. Si se olvida una dosis, se toma tan pronto como lo recuerde. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, omita la dosis que ha olvidado y reanude su horario regular de dosificación.
- No se debe duplicar la siguiente dosis.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hacer para intentar detectarlos y controlarlos?**

- La mayor ventaja que tiene la mepacrina o quinacrina frente a la hidroxicloroquina es que no tiene toxicidad ocular por lo que no requiere controles.
- El principal efecto adverso es que puede producir una pigmentación amarillenta de la piel y la orina durante el tratamiento a largo plazo o con dosis altas, pero es reversible cuando se suspende el tratamiento.
- Otros efectos adversos descritos son: mareos, especialmente al levantarse después de estar sentado o acostado, que pueden evitarse en su caso, levantándose lentamente, molestias gastrointestinales y dolores de cabeza.

- Mepacrina puede producir una leve reacción de enrojecimiento cuando se toma con alcohol. Puede haber síntomas como latidos acelerados del corazón, mareos, dolor de cabeza, dificultad para respirar y náuseas. Si experimentase estos síntomas es aconsejable evitar el alcohol.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?

- No existe antídoto específico. En caso de sobredosificación voluntaria el tratamiento es sintomático; debe realizarse inmediatamente evacuación estomacal provocando el vómito o haciendo un lavado gástrico y disminuir la absorción usando carbón activado. La hemodiálisis no es útil para eliminarla.

### ¿Se puede usar durante el embarazo?

- No hay datos sobre su seguridad en embarazo por lo que deben interrumpirse en dicho caso.

### ¿Se puede usar durante el embarazo?

- No hay datos sobre su seguridad durante la lactancia por lo que deben interrumpirse en dicho caso.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Asumimos las mismas que para hidroxiclороquina:
- Las interacciones entre fármacos son la norma. Es importante, antes de iniciar un tratamiento, que el médico prescriptor conozca todos los fármacos que está tomando el paciente Destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar/contraindicados:

- **Cimetidina (Cidine®)**. Fármaco utilizado para la dispepsia y para el reflujo gastroesofágico. Inhibe el metabolismo de hidroxiclороquina y puede producirse un aumento de concentración en la sangre y por tanto riesgo de toxicidad.
- **Fármacos antipalúdicos (mefloquina, artemisina...)**. Debe evitarse su uso conjunto ya que se puede incrementar el riesgo de convulsiones y toxicidad a nivel cardíaco.
- **Agalsidasa alfa y beta**. Fármacos utilizados por vía intravenosa en los hospitales como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (enfermedad rara). Se debe evitar el uso simultáneo ya que mepacrina se asume que inhibe la actividad intracelular de alfa-galactosidasa alfa y beta.

### Tener especial cuidado con:

- **Digoxina.** Fármaco utilizado en el tratamiento de la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca. Si se toma hidroxycloquina al tiempo pueden aumentar los niveles de digoxina y favorecer su toxicidad (arritmias). Si se asocian se deben controlar los niveles de digoxina en sangre.
- **Insulina y otros hipoglucemiantes (glicazida, repaglinida, clorpropamida...)** empleados para la diabetes. Puede ser necesaria una reducción en sus dosis ya que se puede potenciar su efecto hipoglucemiante.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de mepacrine. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Antiácidos.** Pueden reducir la absorción de mepacrine por lo que su administración debe de separarse al menos 4 horas.

### Más control en pacientes con:

- **Escitalopram y citalopram.** Fármacos utilizados como antidepresivos. Mepacrine puede potenciar uno de los efectos adversos de estos fármacos, el riesgo de prolongación intervalo QT. Vigilar en pacientes con alguna patología cardíaca.
- **Tamoxifeno.** Fármaco utilizado en mujeres con cáncer de mama. Tamoxifeno puede aumentar el riesgo de toxicidad a nivel de la retina.
- **Antipsicóticos (quetiapina, haloperidol, paliperidona...)** que se utilizan en diversos trastornos como depresión mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, síndrome confusional... El uso concomitante con estos fármacos puede aumentar el riesgo de toxicidad a nivel cardíaco, concretamente el riesgo de prolongación del intervalo QT.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos, los médicos solicitamos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma, pruebas de función renal e hígado.
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Hoy en día se considera un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía. Algunos autores recomiendan suspenderlo únicamente el día de la cirugía por aquello de

tener el estómago vacío, pero no por un mayor riesgo de infecciones o problemas de cierre de suturas

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Los antipalúdicos son fármacos de acción lenta. Eso quiere decir que el máximo efecto puede observarse después de varias semanas e incluso meses, lo que no significa que no empecemos a notar los beneficios en los días siguientes al inicio del tratamiento.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando quinacrina?**

- En principio no hay ninguna contraindicación para la administración de cualquier vacuna y la respuesta a las vacunas no se considera que se vea disminuida.

## **Advertencias**

La mepacrina debe evitarse en pacientes con psoriasis, ya que puede empeorar esta enfermedad. No obstante, esta recomendación se hacía igualmente para hidroxicloroquina y hoy en día no se sostiene.

También debe evitarse en la miastenia gravis (una enfermedad autoinmune de debilidad muscular) y en pacientes con antecedentes de psicosis (formas graves de enfermedad mental).

Las medicinas se toman porque se consideran precisas para controlar alguna enfermedad. Siempre pueden tener algún efecto adverso. En el caso de los antipalúdicos se supone que los beneficios superan con creces esos posibles efectos adversos y, en general, se toleran bien. No obstante, cada persona es un mundo y es fundamental que, en caso de que el paciente crea que algo no va bien tras el inicio de la medicación, lo consulte con su médico.

# INMUNOSUPRESORES CLÁSICOS

---

Raquel Álvarez Sánchez, Javier de la Hera Fernández,  
Marta García Morales, Andrés González García, Norberto Ortego Centeno

Se trata de fármacos utilizados para suprimir o, mejor dicho, deprimir en cierta medida el sistema inmune. Utilizados inicialmente la mayoría de ellos en el tratamiento del cáncer, pronto empezaron a indicarse, como tratamiento inespecífico de la mayoría de las patologías autoinmunes sistémicas.

En este apartado incluimos:

**Azatioprina**

**Metotrexato**

**Leflunomida**

**Ciclofosfamida**

**Micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico**

**Anticalcineurínicos: ciclosporina y tacrolimus**



**Marcas comerciales:** Imurel<sup>®</sup>, Immufalk<sup>®</sup>.

### ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un inmunodepresor clásico. Es decir, actúa “frenando” la actividad del sistema inmune, aunque de una manera muy inespecífica.

**Presentación:** comprimidos 50 mg, 75 mg, 100 mg recubiertos con película.

### ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Contienen lactosa (74 mg, 87 mg o 116 mg) lo que puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar.
- La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja (20 veces menos que la presente en un vaso de leche), que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido de azatioprina. En caso de aparecer se puede combatir repartiendo la dosis diaria en dos o tres tomas.

### ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Se recomienda no hacerlo. Si no hay más remedio (como por ejemplo si tenemos algún problema al tragar o porque la dosis indicada obliga a hacerlo) se debe hacer con mucha precaución, pulverizando y dispersando en 20 mL de agua.

### ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y en ambiente seco.

### ¿Para qué se usa este medicamento?

- Se utiliza en una gran cantidad de enfermedades autoinmunes. En muchas ocasiones esas enfermedades no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto. Eso es debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que avalen esas indicaciones.
- En ocasiones el fármaco se utiliza como “ahorrador” de corticoides. Es decir, en pacientes cuyas patologías responden a los corticoides, pero en los que no se quiere o no se debe utilizar dosis excesivas de los mismos, se administra azatioprina con el fin de disminuir la dosis de corticoides. Esto sucede especialmente en personas que precisan una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona para controlar su enfermedad. Para intentar bajar esa dosis añadimos azatioprina al considerar que, a la larga, es mejor para el paciente.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- Se suele utilizar en dosis de 1 a 2,5 mg/kg/día, que se puede tomar en una toma única o repartida en 2 o 3 tomas a lo largo del día.
- A veces, los médicos comenzamos con una dosis más baja y vamos subiendo en los próximos días, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima que deseamos conseguir en pocos días o semanas. Otras veces comenzamos con la dosis deseada desde el principio. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias y se hace intentando mejorar la tolerancia.
- Independientemente de cómo se alcance esa dosis inicial (de forma progresiva o más de golpe), habitualmente al inicio del tratamiento, en la que llamaríamos fase de **inducción**, se utilizan dosis más elevadas y, una vez conseguido el efecto deseado, se tienden a utilizar dosis de **mantenimiento** inferiores y durante un tiempo más o menos prolongado, según la enfermedad de la que se trate.
- La toxicidad de azatioprina depende de la forma en que el organismo de cada uno lo metaboliza y en ese metabolismo intervienen varias enzimas (proteínas) que en unas personas son más activas y en otras menos. Hoy en día tenemos la opción de saber, al menos en parte, cómo es el metabolismo del fármaco, por eso es posible que los médicos hagamos una determinación previa de los niveles de tiopurina metiltransferasa (TPMT), o un estudio genético de esa misma enzima y de otra denominada NUDT 15, que son proteínas fundamentales en ese metabolismo. El estudio genético se hace tomando una muestra de células que se obtienen habitualmente a partir de un frotis oral. Los resultados permiten ajustar la dosis inicial y contribuyen a prevenir la aparición de toxicidad a nivel de la médula ósea. Aunque se recomienda hacer estas determinaciones, lo cierto es que la mayoría de los casos de toxicidad medular

no se relacionan con el estado de estas enzimas. Es por eso que, independientemente de los resultados obtenidos, los médicos seguimos haciendo controles de sangre periódicos.

### **¿Cómo se toma la azatioprina?**

- Preferentemente en una sola dosis después de las comidas. No obstante, para mejorar la tolerancia se puede tomar en mitad de las comidas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos podemos hacer un ajuste de dosis.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que el hígado no tenga un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia hepática), los médicos podemos hacer ajuste de dosis.
- En caso de insuficiencia hepática grave, una circunstancia muy poco frecuente, la azatioprina está contraindicada.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Pues si han pasado unas horas, tomarla y punto. Si ha pasado más tiempo y está cerca la hora de la próxima dosis, lo más sensato es omitir la dosis olvidada y seguir con el horario habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Muchos de los efectos adversos graves que se recogen en el prospecto del fármaco se observan más frecuentemente en pacientes trasplantados en los que se utilizan dosis elevadas y asociadas a otros fármacos. En general la azatioprina, en las dosis utilizadas en enfermedades autoinmunes, es de los fármacos mejor tolerados. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos. Para detectarlos de forma precoz se hacen los oportunos controles analíticos. Los principales efectos adversos son:

#### Reacciones de hipersensibilidad

- Ocasionalmente, tras la administración de azatioprina, se han descrito diferentes manifestaciones clínicas que sugieren una reacción de **hipersensibilidad o intolerancia** que es de causa desconocida. Los trastornos observados incluyen: malestar,

mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, entumecimiento, erupciones cutáneas, mialgia, artralgia, trastornos renales e hipotensión. Dicho de otra manera, el enfermo nota como que la azatioprina le ha caído mal.

- Tras una reacción de este tipo el fármaco debe ser suspendido y consultar con el médico. La continuidad del tratamiento se considera de forma individual. La experiencia dice que esa intolerancia se mantiene aún a pesar de disminuir la dosis. Afortunadamente, sucede en un porcentaje muy pequeño de casos (aproximadamente un 2 %).

### Hematopoyesis

- La médula ósea es fundamental a la hora de “fabricar” células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). El uso terapéutico de azatioprina puede asociarse con cierta depresión de esa función de la médula ósea (2%). En general, esa depresión de la médula es reversible y dependiente de dosis. Es decir, si se suspende el fármaco la médula se recupera, y es más frecuente con dosis más elevadas. Si se produce la afectación medular, la principal manifestación es la leucopenia (descenso de glóbulos blancos), aunque también es posible su aparición en forma de anemia (descenso de glóbulos rojos), trombocitopenia (descenso de las plaquetas) o descenso simultáneo de los tres tipos celulares (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).

### Susceptibilidad a infecciones

- Los pacientes que estén en tratamiento con azatioprina sola o en combinación con otros inmunosupresores han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y fúngicas. Esto es más común en pacientes trasplantados en los que se utilizan dosis mayores del fármaco. Con las dosis empleadas en enfermedades autoinmunes esta susceptibilidad es mucho menor. En todo caso, para minimizar el riesgo de presentarlas hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19.

### Aparato gastrointestinal

- Una minoría de pacientes experimenta náuseas con la toma de azatioprina por primera vez. Esta situación puede evitarse administrando los comprimidos después o en medio de las comidas. De manera poco frecuente también puede aparecer diarrea.
- Pueden detectarse alteraciones de la analítica relacionada con la función hepática (transaminasas y/o fosfatasa alcalina), asociados al tratamiento con azatioprina.

Suelen ser alteraciones de carácter reversible que se detectan en las analíticas de control y se corrigen en cuanto se abandona la terapia, si es que los médicos consideramos que tienen la suficiente entidad como para retirar la medicación.

### Piel y anejos

- Algunas personas presentan **pérdida de cabello**. En multitud de ocasiones la situación se resuelve de forma espontánea a pesar de la continuación de la terapia. Es decir, que se consulta con el médico y entre los dos se decide la actitud a seguir.
- El riesgo de desarrollar un **cáncer de piel** está aumentado y parece que tiene que ver con la **fotosensibilidad** que induce el fármaco. Para minimizarlo es bueno evitar la exposición solar prolongada, así como los bronceados en cabinas de luz ultravioleta y utilizar protectores solares.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Lo más preocupante sería la afectación de la médula ósea, que puede ser máxima tras 9-14 días y manifestarse como una disminución de las células sanguíneas. La caída de los leucocitos favorece la aparición de infecciones (**fiebre**), la de los glóbulos rojos anemia (**cansancio exagerado**), y la de las plaquetas sangrados (**hematomas fáciles, sangrado por las encías al cepillar los dientes...**).

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. No obstante, la azatioprina se puede eliminar por técnicas de diálisis y, en caso de toma masiva, podría plantearse hacer una sesión única de diálisis para retirar el fármaco de la sangre.

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- Durante el embarazo lo ideal sería no tomar ninguna medicación y en el vademécum se califica como de categoría D, es decir, que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. No obstante, en caso de que su médico lo considere oportuno, debe saber que es uno de los inmunodepresores más seguros y utilizados durante el embarazo. En esta situación se recomienda utilizar en dosis inferiores a 2 mg/kg/día.

### **¿Puede tomarse durante la lactancia?**

- Pues sí. Aunque en el vademécum se recoge que se debe evitar durante la lactancia, lo cierto es que la azatioprina es un inmunodepresor que, según información recogida en la página e-lactancia.org (una página estupenda para ver la influencia de los

medicamentos en la lactancia), es de riesgo muy bajo para el lactante y se puede continuar el tratamiento durante la lactancia.

## ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

### Fármacos que se deben evitar:

- **Dipirona o metamizol (Nolotil®)**. Es por el tema de la afectación de la médula ósea, el que decimos que se relaciona con la caída de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Se recomienda evitar la asociación porque la dipirona también lo puede provocar. Por tratarse de un fármaco que solemos tener en casa y tomar por cuenta propia, considero que es de los más preocupantes.
- **Vacunas del sarampión, rubeola, paperas y varicela zoster**, siempre y cuando se utilice una **vacuna con virus vivos atenuados** porque hay riesgo de infección diseminada. En el caso del herpes zoster, desde 2017 se cuenta con una vacuna recombinante que se usa tanto para la profilaxis de la infección como para el tratamiento del dolor que puede producirse después de la infección (neuralgia postherpética), que no está hecha a base de virus vivos atenuados. Es decir, el problema no se debe a la enfermedad contra la que se dirige la vacuna, sino al tipo de vacuna utilizada y las que no debemos utilizar, salvo causa mayor, son las que se basan en virus vivos atenuados.
- **Pimecrolimus (Elidel®) y tacrolimus (Protopic®) tópicos**. Aumentarían el riesgo de infección y cáncer y se recomienda evitar la asociación.
- **Febuxostat (Adenuric®)**. Es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la gota. Al igual que el alopurinol, que luego comentamos, puede aumentar los niveles de azatioprina. Se recomienda evitar la asociación.
- **Upodacitinib (Rinvoq®)**. Fármaco inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se recomienda evitar la asociación ya que puede aumentar el efecto inmunosupresor de upadicitinib.
- **BCG intravesical**. Se utiliza para el tratamiento del carcinoma urotelial. Su uso conjunto se debe evitar ya que la azatioprina puede disminuir la eficacia de BCG.
- **Cladribina**. Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Puede potenciar el efecto inmunosupresor de azatioprina.
- **Mercaptopurina**. La azatioprina y la mercaptopurina son productos comerciales utilizados para el tratamiento de diferentes enfermedades. La azatioprina se metaboliza por el hígado en mercaptopurina. El uso combinado puede provocar mielosupresión severa.

- **Natalizumab (Tisabry®)**. Fármaco utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple por vía intravenosa. Su asociación puede aumentar el riesgo de infecciones.

Tener especial cuidado con:

- **Alopurinol (Zyloric®)**. Aumenta los niveles en sangre de azatioprina y sus metabolitos. Por eso, si hay que asociarlo, se debe disminuir la dosis de azatioprina en un 75 %. Es decir, si la dosis recomendada de azatioprina fuera 100 mg/día, pues el médico indicaría únicamente 25 mg/día. En todo caso, seguro que el médico hará un estrecho control de su analítica.
- **Equinácea**. Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la azatioprina. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Anticoagulantes (warfarina y acenocumarol (Sintrom®))**. A veces los niveles de anticoagulación se descontrolan mucho. En pacientes con síndrome antifosfolípido tratados con azatioprina, hace falta aumentar mucho la dosis de anticoagulante y conseguir un INR adecuado se hace difícil. Pero es lo que hay y habrá que hacer controles más frecuentes.
- **Baricitinib (Olininat®)**. Se trata de un fármaco utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación ya que azatioprina puede aumentar el efecto inmunosupresor de baricitinib.
- **Fingolimod**: Se trata de un fármaco utilizado para la esclerosis múltiple. Su uso conjunto puede aumentar el efecto inmunosupresor de fingolimod y el riesgo de infecciones.
- **Tofacitinib (Xeljanz®)**. Se usa en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El uso conjunto obligaría a una vigilancia mayor. No se recomienda su asociación, ya que azatioprina puede aumentar el efecto inmunosupresor de tofacitinib.
- **Leflunomida (Arava®)**. Se trata de un fármaco utilizado para artritis reumatoide y artritis psoriásica. El principal problema sería la toxicidad sobre la médula ósea. Obligaría a vigilar muy estrechamente a los pacientes. Se recomienda evitar su uso conjunto ya que azatioprina puede aumentar los efectos adversos de leflunomida, especialmente el riesgo de toxicidad hematológica (médula ósea).
- **Ribavirina**. Fármaco utilizado para el tratamiento de la Hepatitis C. Si se utilizan conjuntamente, ribavirina puede aumentar las concentraciones del metabolito activo de azatioprina, lo que puede aumentar el riesgo de mielosupresión.

- **Roflumilast.** Fármaco utilizado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su uso conjunto puede aumentar el efecto inmunosupresor de azatioprina.

#### Más control en pacientes con:

- Los **inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)**, que son uno de los fármacos hipotensores más frecuentemente utilizados, también pueden favorecer la aparición de toxicidad sobre la médula ósea. Eso implica mantener una vigilancia estrecha.
- **Derivados del ácido 5 aminosalicílico (sulfasalazina, mesalazina).** Son utilizados para el tratamiento de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Pueden potenciar el efecto mielosupresor de azatioprina, ya que pueden aumentar la concentración en sangre de los metabolitos activos de azatioprina. Se debe mantener vigilancia estrecha.
- **Anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab pegol).** Fármacos utilizados en diferentes enfermedades inflamatorias inmunomediadas. El uso combinado obliga a hacer controles más estrechos.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma y datos de función hepática. Al inicio del tratamiento se hacen de forma más frecuente (cada 7-10 días) y posteriormente de forma menos frecuente (3-4 meses).
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Hoy en día se considera un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía. Algunos autores recomiendan suspenderlo únicamente el día de la cirugía por aquello de tener el estómago vacío. Pero no por un mayor riesgo de infecciones o problemas de cierre de suturas.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. Por ejemplo, en la trombocitopenia inmune, puede observarse la máxima respuesta a los 6 meses. En muchas enfermedades es difícil saberlo. Pero la idea es que no es como un antibiótico o un antiinflamatorio,

que actúan sobre la marcha, sino que hay que tener paciencia. En algunos casos, la respuesta puede ser completa y en otros será parcial. El médico es quien que decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando azatioprina?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicelazóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- La respuesta a las vacunas no se considera que se vea disminuida.

### **Advertencias**

Los medicamentos se toman porque es necesario. Todos se asocian a diferentes efectos adversos. En relación al uso de azatioprina se ha comunicado un aumento del riesgo de cánceres, especialmente linfoma, tras un uso prolongado. En cualquier caso, ese riesgo podría estar relacionado también con la enfermedad de base para la que se indica el tratamiento con azatioprina y sería de escasa magnitud. La susceptibilidad a mayor riesgo de cáncer de piel tendría que ver con la fotosensibilidad y se intenta minimizar tomando medidas de fotoprotección, como ya hemos comentado.

## **Marcas comerciales:**

- Metotrexato oral: Wyeth®, Cipla®.
- Metotrexato subcutáneo: Methofill®, Metoject®, Imeth®, Nordimet®, Bertanel®, Quinux®.

## **¿Qué tipo de fármaco es?**

- Es un inmunodepresor clásico que se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, pero, sobre todo, para el control de diferentes enfermedades con componente inflamatorio y autoinmune.

## **Presentación:**

- Metotrexato oral semanal comprimidos: 2,5 mg.
- Metotrexato solución inyectable subcutánea en jeringa precargada: 7,5 mg/semana, 10 mg/semana, 12,5 mg/semana, 15 mg/semana, 17,5 mg/semana, 20 mg/semana, 22,5 mg/semana, 25 mg/semana, 27,5 mg/semana y 30 mg/semana.
- Metotrexato solución inyectable subcutánea en pluma precargada: 7,5 mg/semana, 10 mg/semana, 12,5 mg/semana, 15 mg/semana, 17,5 mg/semana, 20 mg/semana, 22,5 mg/semana, 25 mg/semana, 27,5 mg/semana y 30 mg/semana.

## **¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos y de los inyectables?**

### Comprimidos:

- Contienen lactosa (65 mg) lo que puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar.
- La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja (al menos 20 veces menos que la presente en un vaso de leche), que no todos los pacientes con intolerancia a la lac-

tosa tendrán síntomas al tomar el comprimido de metotrexato. En caso de aparecer se puede combatir repartiendo la dosis diaria en dos o tres tomas.

#### Inyectables

- Contienen sodio, menos de 23 mg de sodio, lo que se considera esencialmente exento de sodio.

### **¿Se pueden partir los comprimidos?**

- Se recomienda no hacerlo.

### **¿Cómo almaceno en casa este medicamento?**

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente no mayor de 25°C, protegido de la luz, en ambiente seco dentro de su embalaje externo y fuera del alcance de los niños.
- Los comprimidos, jeringas y plumas no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Hemos de deshacernos de ellos en el punto SIGRE de cada farmacia o en contenedores especiales preparados que existen en las farmacias y centros de salud donde nos informarán correctamente. Las jeringas precargadas vienen con un protector de seguridad para la aguja de tal manera que nadie se pueda pinchar después de utilizarlas. En el caso de las plumas precargadas, una vez que se inyecta, se desplaza una cubierta protectora y la aguja queda recogida para que nadie pueda pincharse después de utilizarse.

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- La principal indicación de metotrexato es para controlar la inflamación articular y cutánea en la artritis reumatoide y en la psoriasis
- No obstante, se utiliza en una gran cantidad de enfermedades autoinmunes. En muchas ocasiones estas enfermedades no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto. Eso es debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que avalen esas indicaciones. Se utiliza para reducir la inflamación articular y cutánea en el lupus. Así como para el control del proceso inflamatorio sistémico en otras enfermedades como las vasculitis, sarcoidosis, miopatías inflamatorias y en la afectación inflamatoria ocular.
- En numerosas ocasiones se utiliza como “ahorrador” de corticoides. Es decir, en pacientes cuyas patologías responden a los corticoides, pero en los que no se quiere o no se debe utilizar dosis excesivas de los mismos, se administra metotrexato con el fin de disminuir la dosis de corticoides. Esto sucede especialmente en personas

que precisan una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona para controlar su enfermedad. Al añadir metotrexato controlaremos mejor la inflamación y así nos permitiremos bajar la dosis de prednisona siendo a largo plazo beneficioso para el paciente.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- En general, la eficacia del metotrexato aumenta según vamos subiendo la dosis. Al inicio casi siempre comenzamos con dosis más bajas, en torno a 7,5 - 10 mg a la semana, con ánimo de favorecer la tolerancia. Es importante recordar que la dosis del fármaco que prescribamos se toma siempre una sola vez a la semana. Por ejemplo, si nos prescriben 10 mg a la semana tomaremos 4 comprimidos de 2,5 mg el día de la semana que elijamos. El número de pastillas pautadas se puede tomar en una sola toma, pero habitualmente nos gusta dividirla cada 12 horas para también así mejorar la tolerancia gastrointestinal; siguiendo el ejemplo tomaríamos 2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos por la noche. De tratarse la prescripción inyectable nos pincharíamos una sola vez a la semana la dosis pautada por nuestro médico.
- El inicio de la acción antiinflamatoria no es instantáneo y precisa unas semanas hasta que logramos ajustar correctamente la dosis de cada paciente. Por ello al inicio siempre lo combinamos con otros tratamientos hasta que logramos el efecto terapéutico del metotrexato que es a partir de las 4-6 semanas. Así comenzamos con una dosis más baja y vamos subiendo en las próximas semanas o meses, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima u óptima para cada paciente, siempre guiados con las correspondientes evaluaciones clínicas y análisis para evitar posibles toxicidades. Otras veces, comenzamos con la dosis deseada desde el principio. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias como el grado de actividad de la enfermedad y siempre buscando la mejor tolerancia posible.
- Independientemente de cómo se alcance esa dosis final (de forma progresiva o más de golpe), habitualmente al inicio del tratamiento, en la que llamaríamos fase de inducción, se utilizan dosis más elevadas y, una vez conseguido el efecto deseado, se tienden a utilizar dosis de mantenimiento inferiores y durante un tiempo más o menos prolongado, según la enfermedad de la que se trate.
- Así, por tanto, podríamos subir la dosis de metotrexato hasta los 20-25 mg semanales como dosis máximas que ajustaremos según existan otras circunstancias o enfermedades asociadas que nos hagan disminuir la dosis. Son ejemplos de estas situaciones, el bajo peso o desnutrición, la presencia de una enfermedad hepática o renal y la edad avanzada.
- Cuando utilizamos dosis por encima de los 15 mg a la semana el número de comprimidos sube excesivamente (serían más de 6 comprimidos) y la absorción a veces

se ve alterada por lo que muchas veces preferimos pincharlo una vez a la semana en forma de jeringas precargadas de uso muy sencillo que mejora la tolerancia digestiva y, además, se asocia a mayor eficacia.

- Al inicio del tratamiento se suele preferir la formulación oral pero según se va ajustando el tratamiento y se necesitan dosis más altas del fármaco muchas veces se prefiere la dosis subcutánea pues facilita y simplifica el tratamiento (sustituyendo un número elevado de comprimidos por un pinchazo único semanal), también hace que se tolere mejor a nivel digestivo y se alcancen mejores niveles del fármaco en sangre.
- Hasta 10 mg/semana se considera que la vía oral o subcutánea son equivalentes. A partir de esa dosis la vía subcutánea es superior a la oral. Si, por ejemplo, con 10 mg/semana por vía oral, el paciente no está controlado, podemos, en vez de subir la cantidad de pastillas, pasar a 10 mg/semana subcutáneos. Es muy probable que consigamos un buen control.

### **¿Cómo se toma o se administra el metotrexato?**

- Los comprimidos se tomarán con o sin alimentos, pero siempre de la misma forma.
- En cuanto a los inyectables, lo primero siempre el lavarse las manos meticulosamente con agua y jabón. Sacamos la jeringa precargada del envase y limpiamos la zona de inyección con la toallita con alcohol que aporta el envase siguiendo un movimiento circular sobre la piel de dentro hacia afuera. Sin volver a tocar la zona de piel desinfectada pellizcamos la piel a su alrededor e introducimos la aguja completamente con un solo movimiento rápido. A continuación, presionamos el émbolo hasta el final para introducir todo el fármaco y retiramos la jeringa sin dejar de mantener pulsado el émbolo. Una vez fuera de la piel retiramos el pulgar del émbolo y la aguja se queda cubierta por el sistema de protección de la jeringa de forma que nadie se pueda pinchar con ella. Usando un algodón se puede presionar suavemente sobre el lugar de la inyección, sin frotar, o incluso se puede poner una tirita adhesiva si fuera necesario. Los pinchazos se pueden ir rotando en los diferentes lugares recomendados como son: el abdomen alrededor del ombligo generalmente por debajo y alejado al menos 5 cm del mismo, en la cara anterior de ambos muslos en la línea media y en la cara externa de los brazos (habitualmente en este sitio se precisa de ayuda para hacer el pellizco cutáneo).

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos habitualmente ajustamos la dosis reduciéndola y si el grado de insuficiencia renal fuera importante desaconsejamos el tratamiento con metotrexato.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En el caso de existir una dolencia hepática somos muy precavidos con el uso de metotrexato y reducimos mucho su dosis e incluso muchas veces lo desaconsejamos. No obstante, en las ocasiones en las que se crea necesario su uso se procederá a realizar un seguimiento muy estrecho del paciente con analíticas frecuentes con control del perfil hepático.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se olvida tomar la dosis el día establecido se puede tomar al día siguiente sin problemas o manteniendo el intervalo de 12 horas, de tal manera que al final de la semana hayamos tomado la dosis semanal establecida. De igual forma, si se olvida pincharlo el día programado se puede hacer al día siguiente y recuperar la siguiente semana el día habitual de tratamiento.
- Si se olvida el ácido fólico que habitualmente se toma el día siguiente del metotrexato, lo podemos tomar cualquier día posterior de dicha semana y si no recordamos haberlo tomado es más beneficioso tomarlo, aunque sea dos comprimidos esa semana que realmente haberlo olvidado.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- La aparición de efectos adversos va a depender, principalmente, de la dosis que utilizemos, de tal forma que a mayor dosis mayor probabilidad de que aparezcan efectos no deseados. Muchos de los efectos adversos graves que se recogen en el prospecto del fármaco se observan más frecuentemente en pacientes en los que se utiliza metotrexato como agente antitumoral donde se utilizan dosis muy elevadas del fármaco. En general, en las dosis utilizadas en enfermedades autoinmunes, es de los fármacos mejor tolerados. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos. Para detectarlos de forma precoz se hacen los oportunos controles analíticos.
- Para minimizar muchos de los efectos adversos asociados a la toma de metotrexato, los médicos, habitualmente, recomendamos tomar un comprimido de ácido fólico (Acfol®) de 5 mg al día siguiente de la toma o pinchazo de metotrexato. Hay veces que si tenemos algún efecto adverso hasta recomendamos 2 comprimidos de ácido fólico repartidos en la semana. En ocasiones se indica ácido folínico.

## Los principales efectos adversos son:

### Aparato gastrointestinal

- Al inicio del tratamiento puede aparecer una sensación nauseosa, incluso vómitos junto con molestias abdominales y a veces algún afta en la boca. Todos estos síntomas se evitan al fraccionar y repartir la toma de metotrexato como hemos comentado previamente y sobre todo comenzando con dosis más bajas. La asociación de ácido fólico también ayuda a prevenir dichos síntomas. Si, a pesar de todo, persistieran se puede utilizar la vía subcutánea para intentar evitarlos, lo que sucede en la mayoría de las ocasiones.
- Al inicio del tratamiento puede aparecer cierto cansancio o astenia junto con algo de cefalea.
- La función hepática se vigila muy de cerca en los controles rutinarios que se realizan tras el inicio del tratamiento. Con frecuencia pueden detectarse alteraciones de la analítica, sobre todo en forma de aumento de transaminasas. En caso de aparecer, valoraremos si tienen la suficiente entidad como para retirar la medicación o si simplemente se precisa un ajuste de la dosis del fármaco o suspender otros medicamentos con los que pudiera estar interfiriendo el metotrexato. En este sentido, los médicos desaconsejamos totalmente consumir alcohol mientras se tome metotrexato.

### Hematopoyesis

- La médula ósea es fundamental a la hora de “fabricar” células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). El uso terapéutico de metotrexato puede asociarse con cierta depresión de esa función de la médula ósea que, en general, es dependiente de dosis y reversible. Es decir, en caso de que apareciera, si se suspende el fármaco la médula se recupera. Si se produce la afectación medular, la principal manifestación es la leucopenia (descenso de glóbulos blancos), aunque también es posible su aparición en forma de anemia (descenso de glóbulos rojos), trombocitopenia (descenso de las plaquetas) o descenso simultáneo de los tres tipos celulares (aplasia o hipoplasia medular). Generalmente no suele acompañarse de síntomas, salvo en casos raros con cifras muy bajas de cualquier tipo de célula; en el caso de los leucocitos podrían aparecer infecciones, en el caso de los glóbulos rojos cansancio exagerado (a causa de la anemia) y en el caso de las plaquetas sangrados fáciles. Normalmente, en las analíticas rutinarias que se solicitan después de iniciar el tratamiento se incluye la práctica de hemogramas que permiten detectar esas posibles alteraciones y actuar en consecuencia.

### Reacciones de hipersensibilidad

- Obviamente, como con cualquier fármaco, puede existir una reacción alérgica al inicio del mismo pero son de carácter leve y extremadamente raras.

### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de metotrexato en diferentes enfermedades autoinmunes, no parece aumentar de forma importante la susceptibilidad a padecer infecciones. En todo caso, para minimizar el riesgo de presentarlas hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19. Así como la evaluación de las infecciones previas que ha tenido por parte de su médico antes del inicio del tratamiento y completar el calendario vacunal recomendado.

### Piel y anejos

- La pérdida de cabello y algún tipo de erupción cutánea se ha descrito en ocasiones asociada al tratamiento con metotrexato. En multitud de ocasiones la situación se resuelve de forma espontánea a pesar de la continuación del tratamiento. Es decir, que se consulta con el médico y entre los dos se decide la actitud a seguir.
- El riesgo de desarrollar un cáncer de piel parece que tiene que ver con la fotosensibilidad que induce el fármaco. Para minimizarlo es bueno evitar la exposición solar prolongada, así como los bronceados en cabinas de luz ultravioleta y utilizar protectores solares.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Ante una ingesta mayor de la recomendada sobre todo aparecerán síntomas de intolerancia gastrointestinal como dolor abdominal junto con náuseas y vómitos frecuentes, cansancio importante y empeoramiento de los parámetros analíticos que evalúan la función hepática.
- Lo más preocupante, y en caso de tomar dosis superiores a las indicadas, sería la afectación de la médula ósea, que puede ser máxima tras 9-14 días y manifestarse como una disminución de las células sanguíneas. La caída de los leucocitos favorece la aparición de infecciones (fiebre), la de los glóbulos rojos anemia (cansancio exagerado), y la de las plaquetas sangrados (hematomas fáciles, sangrado por las encías...).

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- Los principales casos de sobredosis se producen cuando, por error, se toma la dosis prescrita por el médico de forma diaria en vez de semanal; insistimos que en las

enfermedades autoinmunes siempre se pauta una única vez a la semana repartida en 2 tomas cada 12 horas si fuera necesario.

- Tenemos un antídoto para evitar la toxicidad hematológica producida por una intoxicación como es el ácido fólico intravenoso junto con una hidratación abundante y la alcalinización de la orina junto con técnicas de hemodiálisis, en caso de toma masiva, para retirar el fármaco de la sangre.

### ¿Puede tomarse durante el embarazo?

- Metotrexato está totalmente contraindicado durante el embarazo por el alto riesgo de toxicidad para el embrión, malformaciones y muerte fetal.
- Es importante comentarle al médico la posibilidad de que exista un embarazo para que en ningún caso se comience el tratamiento hasta que no se excluya totalmente esa posibilidad.
- Se debe evitar el embarazo si cualquier miembro de la pareja (tanto hombre como mujer) está tomando metotrexato pues es tóxico para ambos. Es por lo que recomendamos medidas contraceptivas en la pareja. A la hora de planificar el embarazo, se debe suspender la medicación en cualquier miembro de la pareja al menos 3-6 meses antes. Fundamentalmente, porque los efectos deletéreos se mantienen en el tiempo.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche materna por lo que su uso no es recomendable durante la lactancia.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Acitretina.** Fármaco utilizado para enfermedades dermatológicas como psoriasis, hiperqueratosis, liquen plano... El uso conjunto aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. No se debe asociar.
- **Baricitinib (Olumiant®), tofacitinib (Xeljanz®).** Son fármacos utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y se recomienda no asociar por considerar que provocarían un alto nivel de inmunosupresión.
- **Clozapina (Leponex®, Nemea®).** El uso conjunto aumenta el riesgo de toxicidad sobre la médula ósea, es decir existe mayor riesgo de que toxicidad medular.
- **Natalizumab (Tisabry®).** Fármaco utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple por vía intravenosa. El uso conjunto aumenta el riesgo de infecciones.

- **Dipirona o metamizol (Nolotil®)**. Es un analgésico ampliamente utilizado. No deben utilizarse de manera conjunta por el tema de la afectación de la médula ósea, el que decimos que se relaciona con la caída de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Se recomienda evitar la asociación porque el metamizol también lo puede provocar.
- **Vacunas del sarampión, rubeola, paperas y varicela zoster**, siempre y cuando se utilice una **vacuna con virus vivos atenuados** porque hay riesgo de infección diseminada. En el caso del herpes zoster, desde 2017 se cuenta con una vacuna recombinante que se usa tanto para la profilaxis de la infección como para el tratamiento del dolor que puede producirse después de la infección (neuralgia postherpética), que no está hecha a base de virus vivos atenuados. Es decir, el problema no se debe a la enfermedad contra la que se dirige la vacuna, sino al tipo de vacuna utilizada y las que no debemos utilizar, salvo causa mayor, son las que se basan en virus vivos atenuados.

Tener especial cuidado con:

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**. Intentar evitar tomarlos de forma rutinaria y a diario pues si así lo hiciéramos aumentamos los niveles de metotrexato en sangre y la posibilidad de algún efecto adverso.
- **Alcohol etílico**. No se debe consumir alcohol pues podemos dañar el hígado al asociarlo con metotrexato.
- **Anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol [Sintrom®])**. A veces el metotrexato puede potenciar los efectos de los anticoagulantes pudiendo haber más riesgo de sangrado por lo que habrá que hacer controles más frecuentes de anticoagulación (el conocido INR) al inicio del tratamiento hasta ajustar la pauta de anticoagulación correctamente.
- **Bebidas con cafeína y teofilina**. Hay que intentar evitar el consumo excesivo y diario pues pueden disminuir el efecto terapéutico del metotrexato.
- **Ciclosporina**. Su asociación aumenta los niveles en sangre de metotrexato por lo que nos puede aumentar los efectos adversos del mismo.
- **Ciprofloxacino y penicilinas**. Son antibióticos de uso común. Se pueden utilizar conjuntamente pero su médico valorará si precisa continuar con el tratamiento con metotrexato hasta que la infección se resuelva o si precisa ajustar la dosis (disminuirla) pues aumentan los niveles en sangre de metotrexato.
- **Sulfametoxazol/trimetopim (Septrim®)**. Antibiótico de uso menos frecuente pero que se debe evitar usar junto con metotrexato pues potencia su toxicidad sobre la médula ósea. En ocasiones se asocian, con ánimo de prevenir una posible infección

por *Pneumocystis jirovecii*. En este caso, debe hacerse un control muy estricto por parte del médico.

- **Colestiramina (Efenso<sup>®</sup>)**. Es un fármaco que se utiliza para los picos asociados a enfermedades del hígado o para tratar los niveles altos de colesterol. A veces también se utiliza en pacientes que se les ha intervenido la vesícula y tienen malas digestiones. Disminuye de forma significativa la absorción de metotrexato, por ello resulta importantísimo no administrarlo conjuntamente.
- **Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares)**. Fármacos utilizados para controlar la acidez de estómago y el reflujo. Podrían aumentar los niveles de metotrexato sobre todo cuando ambos se usan a dosis muy altas. En general es una interacción más teórica que real. Se supone que omeprazol sería el protector con más riesgo y por eso se puede utilizar otro con menos interacciones.
- **Retinoides (Isotretinoína)**. Utilizados para el tratamiento del acné su médico vigilará de cerca los niveles de transaminasas.
- **Leflunomida (Arava<sup>®</sup>)**. Fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, si su médico decide asociarlos vigilará de cerca la toxicidad de ambos tanto a nivel del hígado como en la sangre con controles más estrechos y ajustando correctamente las dosis.
- **Triamterene**. Diurético poco utilizado hoy en día, pero su uso conjunto puede provocar toxicidad en la médula ósea.
- **Tetraciclinas (doxiciclina)**. Familia de antibióticos apenas usados hoy en día, pero que al usarlos conjuntamente aumentan los niveles de metotrexato en sangre así que los vigilaríamos de cerca.

### ¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma, datos de función hepática y renal, principalmente. Al inicio del tratamiento se hacen de forma más frecuente (cada 4-6 semanas) y posteriormente de forma menos frecuente (3-4 meses).
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria. De igual manera cuando subimos las dosis también realizamos un control al mes o mes y medio.

### ¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?

- Hoy en día se considera un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía programada. Algunos autores recomiendan suspenderlo la semana de la cirugía y 1 o

2 semanas posterior a la misma; pero sobre todo en pacientes de más edad o con presencia de alguna enfermedad de base hepática, renal, respiratoria o si se trata de una cirugía con alto riesgo de infección posterior.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad y de las dosis que se utilicen de inicio. Lo que sí que está claro que es un fármaco seguro y muy eficaz, pero de inicio lento y progresivo por eso al inicio siempre lo solapamos con otros tratamientos de inicio rápido como son los corticoides. El efecto deseado se alcanza a las 6 semanas generalmente y aún se observa una mejoría mayor pasadas las 12 semanas desde el inicio. Así, la idea es que no es como un antibiótico o un antiinflamatorio, que actúan sobre la marcha, sino que hay que tener paciencia. En algunos casos, la respuesta puede ser completa y en otros será parcial. El médico es quien que decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando metotrexato?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Si bien es cierto, que mientras se esté tomando el fármaco es posible que la vacuna no pueda desarrollar el efecto deseado al tener el sistema inmune modulado por metotrexato. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## **Advertencias**

Los medicamentos se toman porque es necesario. Todos se asocian a diferentes efectos adversos. En relación al uso de metotrexato se ha comunicado un aumento del riesgo de cánceres, especialmente linfoma y síndrome mielodisplásico, tras un uso prolongado y a dosis muy altas. En cualquier caso, ese riesgo podría estar relacionado también con la enfermedad de base para la que se indica el tratamiento con metotrexato y sería de escasa magnitud; además suelen ser de buen pronóstico y algunos remitieron al suspender el tratamiento. La susceptibilidad a mayor riesgo de cáncer de piel tendría que ver con la fotosensibilidad y se intenta minimizar tomando medidas correctas de fotoprotección.

En relación al uso de metotrexato se ha descrito en muy raras ocasiones un cuadro de neumonitis o inflamación pulmonar secundaria al fármaco que en muchas ocasiones está relacionado con una afectación previa del pulmón por la propia enfermedad de base y que se resuelve al retirar el fármaco y asociar glucocorticoides en la mayoría de pacientes.

Uno de los principales problemas con metotrexato es que, por el error que sea, se tome, en vez de forma semanal, de forma diaria. Es importante que tanto médico como paciente lo recuerden.

Es imperativo suspender el alcohol mientras se toma metotrexato.

**Marcas comerciales:** Arava<sup>®</sup>, Lefluartil EFG<sup>®</sup>, Leflunomida Cinfa EFG<sup>®</sup>, Leflunomida Medac EFG<sup>®</sup>, Leflunomida Mylan EFG<sup>®</sup>, Leflunomida Normon EFG<sup>®</sup>, Leflunomida Ratiopharm EFG<sup>®</sup>, Leflunomida Stada EFG<sup>®</sup>, Leflunomida Tilomed EFG<sup>®</sup>.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un inmunodepresor clásico con funciones antiinflamatorias y antiproliferativas que actúa, fundamentalmente, controlando la inflamación sobre todo a nivel de las articulaciones.

**Presentación:** Comprimidos recubiertos con película de 10 mg y 20 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Cada comprimido contiene lactosa, en diferente cantidad según la presentación, lo que puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar.
- La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja (20 veces menos que la presente en un vaso de leche), que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido de Leflunomida. En caso de aparecer se puede combatir repartiendo la dosis diaria en dos o tres tomas.
- Algunas presentaciones contienen lecitina de soja, por lo que no debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Se recomienda no hacerlo.

### **¿Cómo almaceno en casa este medicamento?**

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y el calor, en su envase y en ambiente seco. Mantenerlo fuera del alcance de los niños

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- La principal indicación de leflunomida es para controlar la inflamación articular y cutánea en la artritis reumatoide y en la psoriasis.
- No obstante, se utiliza en otras enfermedades autoinmunes. En muchas ocasiones esas enfermedades no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto. Eso es debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que avalen esas indicaciones. Entre esas otras indicaciones figuran: vasculitis sistémicas, sarcoidosis, lupus, arteritis de células gigantes y polimialgia reumática.
- Así, por tanto, en numerosas ocasiones se utiliza como “ahorrador” de corticoides. Es decir, en pacientes cuyas patologías responden a los corticoides, pero en los que no se quiere o no se debe utilizar dosis excesivas de los mismos, se administra leflunomida con el fin de disminuir la dosis de corticoides. Esto sucede especialmente en personas que precisan una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona para controlar su enfermedad. Al añadir leflunomida controlaremos mejor la inflamación lo que nos permitirá bajar la dosis de prednisona siendo a largo plazo mejor para el paciente.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Cuando la actividad de la enfermedad es importante o queremos un inicio rápido de la acción del fármaco se administra una dosis de carga de 100 mg al día durante 3 días y posteriormente una dosis de mantenimiento, según el grado de la actividad, de 10 mg o 20 mg al día
- Cuando no es urgente el inicio de la acción del fármaco se comienza con 10 o 20 mg al día con lo que el efecto es más progresivo y se tolera mucho mejor
- El inicio de la acción antiinflamatoria no es instantáneo y precisa unas semanas hasta que logramos el efecto deseado. Por ello, al inicio siempre lo combinados con otros tratamientos como son los corticoides que tienen una acción inmediata hasta que logramos el efecto terapéutico de la leflunomida a partir de las 6 semanas o con mucha más rapidez si usamos la dosis de carga inicial. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias como el grado de actividad de la enfermedad y siempre buscando la mejor tolerancia posible.
- Independientemente de cómo se alcance esa dosis inicial (de forma progresiva o más de golpe), habitualmente al inicio del tratamiento, en la que llamaríamos fase de

inducción, se utilizan dosis más elevadas y, una vez conseguido el efecto deseado, se tienden a utilizar dosis de mantenimiento inferiores y durante un tiempo más o menos prolongado, según la enfermedad de la que se trate.

### **¿Cómo se toma la leflunomida?**

- Los comprimidos deben ingerirse enteros con cantidad suficiente de líquido y se pueden tomar con o sin alimento en el estómago.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos podemos hacer un ajuste de dosis, aunque con este fármaco no suele ser necesario hasta fases más avanzadas de insuficiencia renal.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En el caso de existir una dolencia hepática somos muy precavidos con el uso de leflunomida y habitualmente lo desaconsejamos. No obstante, en las ocasiones en las que se crea necesario su uso se procederá a realizar un seguimiento muy estrecho del paciente con analíticas frecuentes con control del perfil hepático.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se olvida una dosis, y han pasado pocas horas, lo suyo es tomárselo lo antes posible y después continuar tomándolo en su horario habitual. Si ha pasado más tiempo y está cerca la hora de la próxima dosis, lo más sensato es omitir la dosis olvidada y seguir con el horario habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- En líneas generales es un fármaco seguro y bien tolerado. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos. Para detectarlos de forma precoz se hacen los oportunos controles analíticos. Generalmente, desaparecen con la reducción de la dosis o si fuera necesario, con su suspensión. Los principales efectos adversos son:

#### Aparato gastrointestinal

- Al inicio del tratamiento en una minoría de pacientes puede aparecer una sensación nauseosa, incluso vómitos junto con molestias abdominales, diarrea en ocasiones

y a veces algún afta (ulcerita) en la boca. Esos síntomas, si se produjeran, suelen mejorar y desaparecer en el tiempo. A veces precisan un ajuste de la dosis.

- En ocasiones más raras, puede producir algo de pérdida de peso. Cierta cansancio o astenia junto con algo de cefalea son otros síntomas que pueden aparecer al inicio del mismo para posteriormente ir mejorando y desapareciendo habitualmente.
- Pueden detectarse alteraciones de la analítica relacionadas con la función hepática (aumento de transaminasas). La función hepática se vigila muy de cerca en los controles rutinarios después del inicio del tratamiento; suelen ser alteraciones de carácter reversible, que se corrigen en cuanto se abandona la terapia. En caso de aparecer, valoraremos si tienen la suficiente relevancia como para retirar la medicación o si simplemente se corrigen ajustando la dosis del fármaco o evitando otros medicamentos asociados. Es muy importante no consumir alcohol mientras se mantenga el tratamiento con este fármaco.

### Hematopoyesis

- La médula ósea es fundamental a la hora de “fabricar” células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). El uso terapéutico de leflunomida puede asociarse con cierta depresión de esa función de la médula ósea. Si se produjera, en general, es reversible y dependiente de dosis. Es decir, si se suspende el fármaco la médula se recupera, y es más frecuente con dosis más elevadas o si se combina con otros inmunodepresores. Si se produce la afectación medular, la principal manifestación es la leucopenia (descenso de glóbulos blancos), aunque también es posible su aparición en forma de anemia (descenso de glóbulos rojos), trombocitopenia (descenso de las plaquetas) o descenso simultáneo de los tres (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Generalmente no suele acompañarse de síntomas salvo en casos raros con cifras muy bajas. Normalmente, en las analíticas de control rutinarias después de iniciar el tratamiento se detectan dichas alteraciones y se ajusta la dosis de leflunomida de tal manera que se controlan y evitan dichas alteraciones.

### Reacciones de Hipersensibilidad

- Obviamente como con cualquier fármaco puede existir una reacción alérgica al inicio del mismo, pero son de carácter leve y poco frecuentes.

### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de leflunomida en diferentes enfermedades autoinmunes, no parece aumentar de forma importante la susceptibilidad a padecer infecciones. En todo caso, para minimizar el riesgo de presentarlas hay que tomar medidas de higiene

generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19.

### Piel y anejos

- La pérdida de cabello y algún tipo de erupción cutánea junto con más sequedad de la piel se ha descrito en ocasiones asociada al tratamiento con leflunomida. En la mayoría de ocasiones la situación se resuelve de forma espontánea a pesar de la continuación del tratamiento. Es decir, que se consulta con el médico y entre los dos se decide la actitud a seguir.
- El riesgo de desarrollar un cáncer de piel parece que tiene que ver con la fotosensibilidad que induce el fármaco. Para minimizarlo es bueno evitar la exposición solar prolongada, así como los bronceados en cabinas de luz ultravioleta y utilizar protectores solares.

### Cardiovasculares

- En raras ocasiones puede producir subida de la tensión arterial que es habitualmente leve. Así que, si eres hipertenso y tomas pastillas para la tensión durante el tratamiento, merece la pena hacer controles con mayor frecuencia por si fuera necesario un ajuste del tratamiento hipotensor.

## **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Ante una ingesta mayor de la recomendada sobre todo aparecerán síntomas de intolerancia gastrointestinal como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, así como otros del tipo de cansancio importante, picor y erupción cutánea junto con empeoramiento de los parámetros analíticos que evalúan la función hepática con riesgo de desarrollar un fallo hepático.
- Lo más preocupante, y en caso de tomar dosis superiores a las indicadas, sería la afectación de la médula ósea, que puede ser máxima tras 9-14 días y manifestarse como una disminución de las células sanguíneas. La caída de los leucocitos favorece la aparición de infecciones (fiebre), la de los glóbulos rojos anemia (cansancio exagerado), y la de las plaquetas sangrados (hematomas fáciles, sangrado por las encías...).

## **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico, pero se recomienda administrar colestiramina y carbón activado para aumentar la eliminación de leflunomida, lo que tiene que hacerse en medio hospitalario.

### ¿Puede tomarse durante el embarazo?

- Leflunomida está totalmente contraindicado durante el embarazo por el alto riesgo de toxicidad para el embrión, malformaciones y muerte fetal.
- Es importante comentarle al médico la posibilidad de que exista un embarazo para que en ningún caso se comience el tratamiento hasta que no se excluya totalmente. Por todo ello, la mujer en edad fértil que tome leflunomida debe utilizar un método de contracepción efectivo mientras dure el tratamiento y durante cierto período posterior.
- Es muy importante saber también que las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida porque los metabolitos tóxicos para el feto se pueden acumular meses después de finalizar el tratamiento. Si no es posible que se cumpla ese período de espera se puede realizar un procedimiento de lavado del fármaco que su médico le comentará y, de esta manera, esperar unos 2 meses hasta poder intentar el embarazo.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- Se desconoce si se excreta en la leche materna, aunque sí lo hace en animales. Su uso está contraindicado por el riesgo elevado de efectos secundarios en el lactante.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma, y siempre hay que tenerlas en cuenta antes de prescribir una medicación, ya que podemos producir más efectos secundarios de los deseados.
- De entre todas las interacciones destacamos las más importantes, aunque, insistimos, no están incluidas todas:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Colestiramina (Efenso<sup>®</sup>) y carbón activado en polvo.** Ambos fármacos disminuyen de forma significativa y rápida el efecto terapéutico de leflunomida, por ello, resulta importantísimo no administrarlos conjuntamente.
- **Vacunas del sarampión, rubeola, paperas y varicela zoster.** No se recomiendan en pacientes en tratamiento con inmunosupresores e inmunomoduladores.
- **Equinácea.** Las cápsulas con derivados de la planta se venden en supermercados. Su uso puede disminuir la eficacia de leflunomida. Se recomienda evitar su uso.
- **Natalizumab.** Medicamento utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple que no se recomienda asociar a inmunodepresores por el incremento del riesgo de

desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, como consecuencia de la infección por el virus JC, y otras infecciones.

- **Baricitinib (Olumiant®), tofacitinib (Xeljanz®).** Son fármacos utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y se recomienda no asociar por considerar que provocarían un alto nivel de inmunosupresión.

#### Más control en pacientes con:

- **Anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol [Sintrom®]).** A veces leflunomida puede potenciar los efectos de los anticoagulantes pudiendo haber más riesgo de sangrado por lo que habrá que hacer controles más frecuentes de anticoagulación (el conocido INR) al inicio del tratamiento hasta ajustar la pauta de anticoagulación correctamente.
- **Metotrexato.** Se trata de otro fármaco inmunodepresor usado muy frecuentemente en las enfermedades autoinmunes sistémicas. En ocasiones se pueden utilizar conjuntamente pero siempre ajustando dosis y vigilando muy de cerca la función del hígado y de la médula ósea.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma y datos de función hepática principalmente. Al inicio de comenzar el tratamiento se hacen de forma más frecuente (cada 4-6 semanas) y posteriormente de forma menos frecuente (3-4 meses).
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria. De igual manera cuando subimos las dosis también realizamos un control al mes o mes y medio.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Hoy en día se considera un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía por ello la mayoría de los autores recomiendan mantenerlo.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad y de las dosis que se utilicen de inicio. El inicio de la acción antiinflamatoria no es instantáneo y precisa unas semanas hasta que logramos el efecto deseado. Por ello al inicio siempre lo combinados con otros tratamientos como son los corticoides que tienen una acción inmediata. El efecto deseado se alcanza a partir de las 6 semanas generalmente o con mucha más rapidez si

usamos la dosis de carga inicial y según van pasando las semanas aún se obtiene una mejoría mayor. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias como el grado de actividad de la enfermedad y siempre buscando la mejor tolerancia posible. La idea es que no es como un antibiótico o un antiinflamatorio, que actúan sobre la marcha, sino que hay que tener paciencia. En algunos casos, la respuesta puede ser completa y en otros será parcial. El médico es quien que decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando leflunomida?

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con leflunomida y en general para los inmunosupresores.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### Advertencias

Los medicamentos se toman porque es necesario. Todos se asocian a diferentes efectos adversos. En relación al uso de leflunomida se ha descrito en muy raras ocasiones un cuadro de neumonitis o inflamación pulmonar secundaria al fármaco que en muchas ocasiones está relacionado con una afectación previa del pulmón por la propia enfermedad de base y que se resuelve al retirar el fármaco y asociar glucocorticoides en la mayoría de pacientes.

# MICOFENOLATO SÓDICO y MICOFENOLATO DE MOFETILO

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

## **Marcas comerciales:**

- Micofenolato de mofetilo: Cellcept<sup>®</sup>, Myfenax EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Cinfa EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Sandoz EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Tecnigen EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo STADA EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Normon EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Accord EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Aristo EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Aurovitas EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Genesis EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Kern Pharma EFG<sup>®</sup>, Micofenolato de mofetilo Tillomed EFG<sup>®</sup>.
- Micofenolato sódico Myfortic<sup>®</sup>, Ceptava EFG<sup>®</sup>.

## **Presentación.**

- Micofenolato de mofetilo:
  - Comprimidos recubiertos con película: 250 mg, 500 mg.
  - Suspensión oral: Cellcep<sup>®</sup> t 1g/5 ml suspensión oral.
- Micofenolato sódico:
  - Comprimidos gastroresistentes: 180 mg, 360 mg.

## **¿Qué tipo de fármaco es?**

- Es un inmunosupresor o inmunodepresor clásico.
- Micofenolato de mofetilo es un “profármaco”, lo que quiere decir que en nuestro organismo se convierte en otro compuesto, el ácido micofenólico, que es el que ejerce el efecto inmunodepresor. La formulación sódica (micofenolato sódico) tiene como ventaja, mejorar la tolerancia digestiva en algunos enfermos, siendo ese el principal motivo del cambio de un preparado a otro en la práctica diaria. Es decir, a algunos enfermos que toleran regular el micofenolato de mofetilo, sobre todo por problemas digestivos, les cambiamos a micofenolato sódico y, en algunos casos, se mejora la tolerancia.

## **¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?**

- El contenido que tienen los comprimidos, además del fármaco, son excipientes que en algunos casos contienen azúcares. En caso de padecer diabetes, es importante

vigilar las cifras de azúcar en sangre de forma más estrecha mientras se tome este tratamiento.

- Ceptava® contienen lactosa lo que puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar.
- La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja (20 veces menos que la presente en un vaso de leche), que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido de Ceptava®. En caso de aparecer se puede combatir repartiendo la dosis diaria en dos o tres tomas.
- Los comprimidos contienen sodio, menos de 23 mg por comprimido, lo que se considera exento de sodio.
- Uno de sus efectos indeseables más frecuentes son los síntomas intestinales. Para disminuirlos su médico puede repartir la dosis diaria en 3-4 tomas al día.
- Ambas formulaciones es mejor tomarlas con el estómago vacío para aumentar la absorción. En el caso de tomar micofenolato de mofetilo, se puede plantear administrar con las comidas para disminuir los efectos adversos.
- Si tienes problemas digestivos previos a la toma de este fármaco, y se encuentra con antiácidos comunes que se compran en la farmacia sin receta, es conveniente separar al menos 2 horas la toma de micofenolato de los antiácidos.

### **¿Se pueden partir los comprimidos?**

- Se recomienda no hacerlo.

### **¿Cómo almaceno este medicamento?**

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y en ambiente seco.

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- La principal indicación de este fármaco es la prevención del rechazo en los pacientes que han recibido el trasplante de algún órgano como el hígado o el riñón. Podríamos decir que actúa frenando el sistema inmune. Esta acción se pensó que podía extrapolarse al tratamiento de las enfermedades autoinmunes, lo que se ha confirmado en la práctica.
- Se utiliza en una gran cantidad de enfermedades autoinmunes. En muchas ocasiones esas enfermedades no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto.

Eso es debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que avalen esas indicaciones. Generalmente el médico, suele explicar este hecho dado que el uso se consideraría “fuera de indicación”, que quiere decir que no está recogido en ficha técnica. Esto último no quiere decir que no sea adecuado el tratamiento a la enfermedad para que se utiliza, porque normalmente suele haber experiencia previa con este fármaco en la misma enfermedad o en enfermedades similares.

- En ocasiones el fármaco se utiliza como “ahorrador” de corticoides. Es decir, en pacientes cuyas patologías responden a los corticoides, pero en los que no se quiere o no se debe utilizar dosis excesivas de los mismos, se administra micofenolato con el fin de disminuir la dosis de corticoides. Esto sucede especialmente en personas que precisan una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona para controlar su enfermedad. Para intentar bajar esa dosis añadimos micofenolato al considerar que, a la larga, es mejor para el paciente.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Se suele utilizar en dosis de 1 a 3 g al día en la formulación micofenolato mofetilo, y 720 mg a 1440 mg al día, en la sódica. Se suele tomar repartida en 2 o 3 tomas a lo largo del día.
- A veces, los médicos comenzamos con una dosis más baja y vamos subiendo en los próximos días, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima que deseamos conseguir en pocos días o semanas. Otras veces comenzamos con la dosis deseada desde el principio. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias y se hace intentando el mejor equilibrio entre eficacia y tolerancia.
- Independientemente de cómo se alcance esa dosis inicial (de forma progresiva o más de golpe), habitualmente al inicio del tratamiento, en la que llamaríamos fase de inducción, se utilizan dosis más elevadas y, una vez conseguido el efecto deseado, se tienden a utilizar dosis de mantenimiento inferiores y durante un tiempo más o menos prolongado, según la enfermedad de la que se trate.

### **¿Cómo se toma micofenolato?**

- Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua, sin masticar, ni triturar, ni disolverlos. Se recomienda tomar con el estómago vacío, sin embargo, para mejorar la tolerabilidad se permite tomar con alimentos, pero hay que tomarlos siempre de la misma manera elegida cada día para evitar cambios en la absorción del medicamento.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos podemos hacer un ajuste de dosis, aunque con este fármaco solo hace falta en caso de insuficiencia renal avanzada.

### **Mi hígado no funciona del todo bien ¿puedo tomar el fármaco?**

- Este medicamento se puede tomar cuando haya problemas de hígado con enfermedades como la cirrosis. Pero en este caso hacemos una vigilancia más estrecha de posibles efectos adversos.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se olvida de tomar una dosis hay que tomarla lo antes posible y después continuar con los horarios habituales. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos?**

- Los principales efectos adversos son los digestivos (porque pueda dar cierta intolerancia como mala digestión, sensación de distensión abdominal o diarrea) y el incremento del riesgo de infecciones, al ser un fármaco que adormece las defensas propias.
- En general, con las dosis utilizadas en enfermedades autoinmunes, es de los fármacos mejor tolerados. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos. Para detectarlos de forma precoz se hacen las oportunas revisiones y los oportunos controles analíticos. Los principales efectos adversos son:

#### Hematopoyesis

- El uso terapéutico de micofenolato puede asociarse con cierta depresión de la función de la médula ósea. Si se produce, la principal manifestación es la leucopenia (descenso de glóbulos blancos), aunque también es posible su aparición en forma de anemia (descenso de glóbulos rojos), trombocitopenia (descenso de las plaquetas) o descenso simultáneo de los tres tipos celulares (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Generalmente no suele acompañarse de síntomas salvo en casos raros con cifras muy bajas. Lo más habitual son pequeñas alteraciones que pueden hacer que el médico haga controles con más frecuencia. En general, esa depresión de la médula desaparece con el ajuste de dosis o la suspensión del medicamento.

#### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de micofenolato en diferentes enfermedades autoinmunes, se ha visto que ha incrementado ligeramente el riesgo de tener infecciones comunes.

Lógicamente, esto hace que cuando un paciente tenga una infección y esté tomando la medicación, es posible que su médico la suspenda temporalmente o ajuste a la baja la dosis, en función de la situación de la enfermedad inmunológica para la cual tiene prescrito micofenolato.

### Tumores

- De la experiencia del uso en pacientes trasplantados, se observó que el riesgo de tumores de piel y hematológicos era superior al de la población que no toma el fármaco. Pero realmente esa información resulta controvertida.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Se espera que una sobredosis de micofenolato pudiera tener como resultado una supresión más intensa del sistema inmunitario y un aumento de la propensión a las infecciones y de la supresión de la médula ósea. La caída de los leucocitos favorece la aparición de infecciones (fiebre), la de los glóbulos rojos anemia (cansancio exagerado), y la de las plaquetas sangrados (hematomas fáciles, sangrado por las encías...).

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. No parece que se pueda eliminar por diálisis. A veces se puede intentar eliminar utilizando secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pero, lógicamente, todo esto lo hará el médico de urgencias, en medio hospitalario, si lo considera oportuno

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- Este medicamento está contraindicado durante el embarazo por el alto riesgo de malformaciones para el feto que se han visto en casos previos y en estudios realizados en animales.
- En caso de deseo de embarazo el fármaco tiene que suspenderse al menos 6 semanas. Algunas veces, como en el caso de la nefritis lúpica, se puede sustituir por azatioprina, fármaco que se considera seguro durante el embarazo.
- A los varones se les explicará, que durante el tratamiento y hasta 90 días después de que este haya finalizado deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo, se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo
- Se puede utilizar mientras se toman anticonceptivos. Se han hecho estudios para ver si el efecto de los anticonceptivos se ve alterado y no ocurre así. No obstante, como

ya se ha comentado antes, dado que este medicamento se asocia con problemas durante el embarazo, se recomienda además de utilizar los anticonceptivos, otro método de barrera adicional.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- No es muy recomendable porque se puede excretar en la leche materna. De igual manera que durante el embarazo, se debería modificar por otro tratamiento más seguro durante la lactancia.
- Según la página e-lactancia, una página que recoge las evidencias más recientes en relación a lactancia mientras se toman diferentes fármacos, el riesgo asociado a la lactancia sería bajo. Pero con la salvedad de la escasa información disponible.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Deben evitarse en pacientes tratados con inmunodepresores en general y micofenolato en particular.
- **Antiácidos (Almax®).** Pueden disminuir la absorción de micofenolato. Como hemos comentado, si hiciera falta tomar los dos fármacos separaremos las tomas al menos 2 horas entre ellas.
- **Colestiramina (Efenso®).** Es un fármaco que se utiliza para los picos asociadas a enfermedades del hígado o para tratar los niveles altos de colesterol. A veces también se utiliza en pacientes que se les ha intervenido la vesícula y tienen malas digestiones. Disminuye de forma significativa la absorción de micofenolato, por ello resulta importantísimo no administrarlo conjuntamente.
- **Aciclovir (Zovirax®) y ganciclovir (Cymevene®).** Aumentarían los niveles de micofenolato, por lo que hay que tener precaución con la dosis.
- **Natalizumab (Tysabri®).** Medicamento utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple que no se recomienda asociar a inmunodepresores por el incremento del riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, como consecuencia de la infección por el virus JC, y otras infecciones.
- **Rifampicina (Rifaldin®).** Disminuye mucho la actividad del fármaco (casi hasta la mitad). Habrá que tenerlo en cuenta en caso de ser necesario su uso.
- **Tofacitinib (Xeljanz®) y baricitinib (Olumiant®).** Son fármacos utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y se recomienda no asociar por considerar que provocarían un alto nivel de inmunosupresión.

- **Equinácea.** Las cápsulas con derivados de la planta se venden en supermercados. Su uso puede disminuir la eficacia de micofenolato. Se recomienda evitar su uso. Teniendo en cuenta que su eficacia es más que dudosa, lo recomendable es suspenderla.

#### Tener especial cuidado con:

- Combinación con otros **inmunosupresores**. Generalmente este fármaco se puede utilizar combinando con otros inmunosupresores y con corticoides. Esto debe ser una indicación del médico, y lógicamente a los efectos indeseables de micofenolato habría que sumar los propios de los otros fármacos. Normalmente, suele ser una prescripción médica por parte de una persona experta en el tema, necesitará de controles más estrechos para controlar una posible toxicidad.
- **Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol...).** Fármacos utilizados con mucha frecuencia, en ocasiones por indicación del propio paciente para tratar molestias gástricas en general, o como “protector”. Si usamos micofenolato de mofetilo es conveniente separar la toma de los dos fármacos para evitar que no disminuya la actividad de micofenolato. Micofenolato sódico se ve menos afectado.
- **Amoxicilina/ácido clavulánico y ciprofloxacino.** Antibióticos ampliamente utilizados en multitud de infecciones. Pueden reducir la concentración en sangre del micofenolato, lo que puede dar lugar a una disminución de la eficacia del mismo, por lo que sobre todo en pacientes trasplantados deben utilizarse con precaución.

#### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma y datos de función del hígado, especialmente. Al inicio del tratamiento se hacen de forma más frecuente (a la semana o dos semanas) y posteriormente de forma menos frecuente (3-4 meses).
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.
- Además, es posible medir los niveles en sangre del fármaco. Lo que pasa es que no hay una relación estrecha entre niveles y eficacia o ineficacia. A veces pedimos los niveles para comprobar que el enfermo se toma la medicación. Aunque parezca mentira, muchas veces de las que pensamos que un fármaco no funciona, lo que pasa es que el enfermo no se lo está tomando.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspenderlo el día antes de la cirugía, como prácticamente todas las medicaciones inmunosupresoras. No hay muchos datos que sugieran que haya peores resultados de la cirugía o más riesgo de infecciones.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. El inicio de acción no es tan rápido como con los glucocorticoides, necesitando al menos un mes, y a veces incluso 3-4 meses. En muchas enfermedades es difícil saberlo. En algunos casos, la respuesta puede ser completa y en otros será parcial. El médico es quien que decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando micofenolato?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, paperas, varicela, herpes zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Si bien es cierto, que mientras se esté tomando el fármaco es posible que la vacuna no pueda desarrollar el efecto deseado al tener el sistema inmune modulado por micofenolato. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

Los medicamentos se toman porque es necesario. Todos se asocian a diferentes efectos adversos. En relación al uso de micofenolato se ha comunicado un aumento del riesgo de cánceres, especialmente linfoma, tras un uso prolongado. En cualquier caso, ese riesgo podría estar relacionado también con la enfermedad de base para la que se indica el tratamiento y sería de escasa magnitud.

**Marcas comerciales:** Genoxal®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Se trata de un inmudepresor, o inmunosupresor (que a efectos prácticos es lo mismo) clásico. En concreto es el más potente de los inmunodepresores de que disponemos. Pertenece a los denominados fármacos alquilantes, moléculas que, al unirse al ADN de las células, interfiere en su duplicación favoreciendo su muerte. Lo malo es que no selecciona las células responsables de un posible daño autoinmune, sino que actúa de forma indiferenciada atacando a células en general y provocando, por tanto, muchos efectos adversos.

## Presentación:

- Genoxal® 50 mg comprimidos recubiertos.
- Genoxal® 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión.
- Genoxal® 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Entre las sustancias que componen el fármaco, además del medicamento en sí, se encuentran otras conocidas como excipientes. En este caso, los más reseñables de declaración obligatoria son la lactosa, sacarosa, almidón de maíz, pero presentes en un porcentaje muy pequeño. El almidón de maíz no contiene gluten y, por lo tanto, no implica ningún problema para los pacientes celíacos. Como el porcentaje es tan pequeño, aunque usted fuese diabético o intolerante a la lactosa no debería afectarle.

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Se recomienda no hacerlo.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- Respecto a los comprimidos, se deben conservar por debajo de 25°C, en su envase original protegido de la luz y de focos de calor.

- El polvo para solución inyectable se almacenará en el hospital donde nos estén tratando. En todo caso no se debe conservar a temperatura superior a 25°C para evitar que se deteriore el fármaco. Si esto ocurre se puede identificar visualmente con facilidad pues se torna un líquido viscoso claro o amarillento. Los viales con este aspecto deben ser desechados.
- Tanto la solución reconstituida como la diluida pueden utilizarse hasta 24 horas después de su reconstitución (no almacenar por encima de 8°C).

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Su uso inicial fue en el tratamiento de muchos tipos diferentes de tumores. Cosa que aquí no nos interesa.
- En el campo de las enfermedades autoinmunes tiene indicación en el tratamiento de las manifestaciones graves de la inmensa mayoría de las sistémicas, como pueden ser la granulomatosis con poliangiitis (también conocida como granulomatosis de Wegener) o formas progresivas y graves de lupus eritematoso sistémico (LES), en concreto, la nefritis lúpica. Pero también en el tratamiento de la afectación del sistema nervioso central del lupus o de la afectación pulmonar de la mayoría de las enfermedades autoinmunes como puedan ser la esclerodermia o las miopatías inflamatorias.
- Se utiliza, en general, en la denominada fase de inducción. Es decir, cuando la enfermedad está más activa. Al conseguir la remisión, es decir, cuando conseguimos frenar las manifestaciones más graves de la enfermedad, pasamos a la denominada fase de mantenimiento en la que, en general, cambiamos a otro inmunodepresor menos potente, pero con menos efectos adversos.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- La dosis va a depender de la fase de enfermedad en cuestión y será más elevada en la fase de inducción y más baja en la de mantenimiento. Eso en el caso de que decidamos hacer el mantenimiento con este inmunodepresor. En general, como ya hemos comentado, en la fase de mantenimiento preferimos recurrir a inmunodepresores menos potentes, pero más seguros.
- La vía oral, es decir, los comprimidos, al menos en Europa, cada día se utilizan menos, puesto que la administración por esta vía se acompaña de mayores dosis y, por tanto, más efectos adversos.
- Si su médico decidiera utilizar la vía oral, por pensar que es la más adecuada para tratar su enfermedad, individualizará mucho la cantidad de fármaco a administrar en función no solo de la enfermedad, o complicación de la misma que quiere tratar,

sino también de sus características generales, como edad, sexo, peso, estado de sus riñones, etc. En general no se pasar de los 2-2,5 mg/kg de peso y día en la fase de inducción, que se disminuirá en la fase de mantenimiento.

- La dosis administrada en la forma intravenosa también varía mucho según la enfermedad, la complicación de esa enfermedad que queremos tratar y las características generales del paciente que vamos a tratar. Hace años, en el caso de la nefritis lúpica (una de las principales indicaciones en la práctica clínica) se vio que la denominada pauta Eurolupus, que consiste en administrar 500 mg cada 14 días, durante 3 a 6 meses, como pauta de inducción a la remisión, se acompañaba de buenos resultados y menor toxicidad que dosis superiores. Por ese motivo esta pauta se ha extendido a otras enfermedades, si bien, en la mayoría de ellas, no se ha comprobado su eficacia con un ensayo clínico. Cosa que sí se hizo en el caso de la nefritis lúpica.
- En personas de más de 70 kg es posible que su médico aumente la dosis a 750 mg cada 14 días durante el mismo tiempo, es decir 3-6 meses.
- En formas muy graves se puede hacer una administración diaria durante los primeros días.
- En muchos casos las dosis se calcularán en función de los metros cuadrados de superficie del paciente (parámetro que se calcula en función no solo del peso, sino también de su talla) y el intervalo de administración se disminuirá a 10 días, en las fases iniciales, o se alargará a los 30 días después de las primeras dosis.

### **¿Cómo se administra en este medicamento?**

- Se debe administrar por la mañana, pues cada dosis se debe acompañar de una abundante hidratación para forzar que se genere la mayor cantidad posible de orina y así reducir la toxicidad a nivel del aparato urinario, en concreto sobre la vejiga.
- Se deben tragar los comprimidos enteros.
- En el caso de utilizar la vía intravenosa el fármaco se utilizará en medio hospitalario, preferentemente en los denominados hospitales de día y en estrecha relación con los servicios de farmacia donde el fármaco se manipulará de acuerdo con unas estrictas medidas de seguridad.
- La administración intravenosa debe llevarse a cabo preferiblemente como una perfusión, es decir, de forma lenta y continuada.
- Para reducir la probabilidad de reacciones adversas que parecen ser dependientes de la velocidad de administración (por ejemplo, hinchazón facial, dolor de cabeza, congestión nasal, quemazón del cuero cabelludo), el fármaco debe ser inyectado o perfundido muy lentamente (habitualmente entre 30 minutos y 2 horas, dependiendo del tipo y volumen de suero empleado).

- Para disminuir los efectos adversos, se hará una premedicación y puede administrarse algún fármaco que ayude a controlar posibles vómitos. Ese fármaco es probable que se mantenga por vía oral durante las siguientes horas.
- A veces, con ánimo de disminuir la toxicidad sobre la vejiga, se administrará antes un fármaco que se llama Mesna. Esta práctica es más frecuente en el tratamiento del cáncer, situación en la que se administran cantidades muy superiores del fármaco.
- Después de la administración de la ciclofosfamida, en el mismo hospital de día, seguro que se te pasa algún suero que favorezca la formación de orina para evitar que los metabolitos del fármaco, tóxicos para la vejiga, se acumulen en ella. Además, seguro que se te recomienda que ese día bebas agua abundante.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- Sí, pero quizá sea necesario ajustar la dosis. Se recomienda reducir la dosis en un 50 % cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 ml/minuto.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- El uso de este fármaco en pacientes que antes del tratamiento ya presentan alguna alteración de la función hepática se debe individualizar, pudiendo emplearse si se considera necesario, pero ajustando la dosis. Se recomienda reducirla en un 25 % cuando la bilirrubina sérica esté entre 3,1 mg/100 ml y 5 mg/100 ml.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se ha olvidado una dosis en el caso de la medicación oral continuaremos al día siguiente. No debemos tomar el doble de dosis para recuperar. Seguiremos con la misma pauta. Se habrá olvidado una dosis y no pasa nada.
- Si se nos olvida acudir a la cita para la administración intravenosa en el hospital de día, lo que haremos será contactar para que nos la administren lo antes posible.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- El margen de seguridad de ciclofosfamida es muy estrecho. Por eso, en caso de tomar más dosis de la cuenta tiene que contactar con su médico para que le haga el oportuno seguimiento.
- En primer lugar, puede notar náuseas y vómitos. Luego dependerá de la dosis que haya podido tomar de más.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No hay antídoto específico.
- Ciclofosfamida es dializable. De tal manera que se puede recurrir a hacer hemodiálisis en caso de sobredosificación accidental.

## ¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?

- Los efectos adversos descritos son numerosos y muy variados. De todas maneras, es importante dejar bien claro que muchos de los que se recogen en la ficha técnica son más frecuentes y graves en los casos en los que el fármaco se utiliza para el tratamiento de neoplasias. En ese caso las dosis son más altas que cuando lo utilizamos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.
- De forma más detallada destacan por su frecuencia o gravedad:

### Toxicidad hematológica

- Pueden disminuir el número de células de la sangre (mielodepresión) afectando a los leucocitos (leucopenia), neutrófilos (neutropenia), plaquetas (trombopenia) y hematies (anemia).
- La leucopenia y/o neutropenia implican un mayor riesgo de infecciones. Si la leucopenia y/o neutropenia son graves, pueden producirse infecciones graves (sepsis o shock séptico) que en ocasiones pueden llegar a ser mortales o reactivarse infecciones latentes.
- Las infecciones pueden ser de origen bacteriano, fúngico (producidas por hongos), virales y parasitario (producidas por parásitos) y deben tratarse adecuadamente (antibióticos, antifúngicos, antivirales, etc. según las necesidades).
- En caso de infección activa grave o potencialmente grave el tratamiento con ciclofosfamida debe ajustarse reduciendo la dosis o incluso suspendiéndolo (pudiéndose reintroducir si fuese necesario una vez resuelta la infección).
- La trombocitopenia conlleva un mayor riesgo de sangrado de cualquier localización.
- Para intentar minimizar este efecto se hace un hemograma antes de la administración de la dosis correspondiente de ciclofosfamida se le hará un hemograma y la dosis del fármaco se ajustará según los resultados.
- Si las cifras de leucocitos fueran muy bajas, se podrá suspender el fármaco hasta recuperación y luego administrar una dosis más baja. El recuento de células sanguíneas se normaliza relativamente rápido (aproximadamente en 20 días).

### Toxicidad en el aparato urinario

- Con el tratamiento con ciclofosfamida se han descrito casos de cistitis hemorrágica (inflamación de la vejiga que cursa con sangre en la orina), pielitis (inflamación del riñón), uretritis (inflamación de la uretra), hematuria (presencia de sangre en la orina) e incluso tumores en la vejiga.
- La toxicidad a nivel urinario puede ocurrir a corto o largo plazo (incluso tras la primera dosis de ciclofosfamida) y es potencialmente grave.

- Se consigue reducir significativamente la toxicidad urinaria simplemente garantizando una adecuada hidratación y vaciando la vejiga regularmente.
- Durante el tratamiento se recomienda el seguimiento con análisis de orina periódicos.

#### Toxicidad cardiaca

- Se han asociado a la ciclofosfamida casos de miocarditis y miopericarditis, algunos de ellos mortales y diferentes arritmias.
- La toxicidad cardiaca puede ser aguda (incluso con una sola dosis).
- Los pacientes de edad avanzada o con patología cardiaca previa al tratamiento son más susceptibles de presentar toxicidad a este nivel. En estos casos hay que prestar especial atención.

#### Toxicidad pulmonar

- La toxicidad pulmonar puede llevar a insuficiencia respiratoria. Esta toxicidad es muy rara. Puede aparecer tras la primera dosis de ciclofosfamida, e incluso años después del tratamiento.

#### Tumores malignos (neoplasias, cáncer)

- Todos los tratamientos inmunodepresores pueden favorecer el desarrollo de neoplasias de diferentes localizaciones (aparato urinario, hematológicos, tiroides, etc.). En general el beneficio supera a los posibles efectos adversos.

#### Curación de heridas

- La ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

#### Otros posibles efectos secundarios

- Caída del pelo que es reversible, náuseas y vómitos, llagas en la boca.

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- No. Las mujeres no podrán quedarse embarazadas durante el tratamiento ni en los 12 meses después de su finalización. Los hombres deberán evitar ser padres durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes a su finalización.
- El tratamiento con ciclofosfamida puede dificultar conseguir la gestación después de la terapia o incluso producir esterilidad permanente, efecto que deberá tenerse en cuenta si se prevé una fecundación o embarazo tras la finalización del tratamiento con ciclofosfamida.

## ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- No. La ciclofosfamida se excreta por la leche materna y hay casos descritos de efectos secundarios en los niños lactantes de madres en tratamiento con ciclofosfamida.

## ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma, y siempre hay que tenerlas en cuenta antes de prescribir una medicación, ya que podemos producir más efectos secundarios de los deseados.
- De entre todas las interacciones destacamos las más importantes, aunque, insistimos, no están incluidas todas:
- La ciclofosfamida necesita metabolizarse en el hígado a sus principios activos. Esto quiere decir que cualquier fármaco que favorezca o entorpezca la vía por la que se metaboliza la ciclofosfamida va a afectar a sus niveles en sangre. Si favorece el metabolismo lo que hará será disminuir los efectos de ciclofosfamida. Si, por el contrario, el fármaco administrado al mismo tiempo lo que hace es dificultar el metabolismo hepático de la ciclofosfamida, pues lo que pasará es que aumentarán los posibles efectos adversos.

### Fármacos que se deben evitar:

- En general, no se recomienda la asociación de ciclofosfamida con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster)**. Deben evitarse en pacientes tratados con inmunodepresores en general y ciclofosfamida en particular.
- **Baricitinib (Olumiant®), tofacitinib (Xeljanz®)**. Son fármacos utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y se recomienda no asociar por considerar que provocarían un alto nivel de inmunosupresión.
- **Cladribina**. Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Puede potenciar el efecto inmunosupresor de ciclofosfamida.
- **Metamizol (Nolotil®)**. Es uno de los fármacos más utilizados para combatir todo tipo de dolores. Pues se debe evitar la asociación porque aumenta el riesgo de que se produzca toxicidad sobre la médula ósea que se traduce en pérdida de su función que no es otra que la formación de las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- **Zumo de pomelo**. Favorece la absorción de ciclofosfamida lo que se acompaña de niveles más elevados de ciclofosfamida que pueden llegar a ser tóxicos.
- El consumo de alcohol potencia los efectos adversos tipo náuseas y vómitos.

Fármacos con los que hay que tener precaución si se asocian ya que se puede requerir ajustar la dosis o buscar alternativas:

- **Equinácea.** Es una planta de venta en supermercados que se utiliza con mucha frecuencia en el tratamiento de diversos problemas, sobre todo el resfriado. El caso es que puede disminuir la eficacia de ciclofosfamida. Mejor no asociar.
- **Leflunomida (Arava®).** Se trata de un fármaco utilizado para artritis reumatoide y artritis psoriásica. El principal problema sería la toxicidad sobre la médula ósea. Obligaría a vigilar muy estrechamente a los pacientes. Se recomienda evitar su uso conjunto ya que ciclofosfamida puede aumentar los efectos adversos de leflunomida, especialmente el riesgo de toxicidad hematológica (médula ósea).
- **Antifúngicos derivados de azol (itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol y voriconazol).** Estos fármacos hacen que aumente la concentración de ciclofosfamida en sangre lo que podría facilitar la aparición de efectos adversos.
- **Amiodarona (Trangorex).** Fármaco utilizado para tratar diferentes patologías cardíacas. Hay que vigilar su asociación ya que ciclofosfamida puede aumentar el riesgo de toxicidad de amiodarona, especialmente toxicidad a nivel pulmonar.
- **Inhibidores de la proteasa (darunavir, atazanavir, lopinavir...).** Son fármacos empleados en el tratamiento del VIH. Estos fármacos inhiben el metabolismo de ciclofosfamida, por lo que pueden aumentar los niveles en sangre, aumentando el riesgo de efectos adversos, sobre todo el riesgo de bajada de defensas.
- **Clozapina.** Fármaco empleado en patologías de tipo psiquiátricas. Hay que vigilar su asociación ya que su uso conjunto puede aumentar el riesgo de bajada de defensas.

**¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Durante el tratamiento necesitará un seguimiento estrecho por parte de su médico con hemogramas y análisis de orina periódicos.
- Deberá tener especial precaución con las infecciones, pues el tratamiento lo hace más susceptible a padecerlas, y consultar a la mayor brevedad posible si comienza con síntomas sugerentes (fiebre, malestar general, sudoración, escalofríos, dolor de alguna localización, molestias al orinar, síntomas respiratorios, etc.).

**¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda no administrar antes de 10 días tras una intervención quirúrgica. Lógicamente todo va a depender del tipo de cirugía y la situación en la que se encuentre el paciente.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- No es como los corticoides, que tienen un efecto casi inmediato. En el caso de la ciclofosfamida el efecto lo iremos viendo de forma progresiva, en días, semanas e incluso meses. Hay que tener paciencia.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando ciclofosfamida?

- Durante el tratamiento con ciclofosfamida solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento. Las vacunas con virus vivos atenuados no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después de los inmunosupresores.
- Por ejemplo, la vacuna de neumococo se puede administrar sin problemas, con grados de inmunización parecidas a los no inmunodeprimidos, pero como se explica anteriormente lo recomendable es tener al día el calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.
- Es recomendable administrar todas las vacunas necesarias antes de comenzar el tratamiento.

### Advertencias

La ciclofosfamida puede causar infertilidad en los dos sexos. El desarrollo de infertilidad depende de la dosis, la duración del tratamiento y el estado de la función gonadal. Con la pauta comentada previamente (Eurolupus) esta complicación es prácticamente nula. En todo caso, su médico puede tomar medidas como pueda ser la preservación de óvulos o esperma.

El uso de ciclofosfamida por vía oral se acompaña de mayor toxicidad y los controles han de ser mucho más estrictos.

El consumo de alcohol potencia los efectos adversos tipo náuseas y vómitos.

## ANTICALCINEURÍNICOS

Raquel Álvarez Sánchez, Raquel Ríos Fernández

- Fármacos utilizados, fundamentalmente, en el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos que también se han utilizado en diferentes enfermedades autoinmunes.
- Comentamos dos fármacos:
  - **Ciclosporina**, el más clásico, ligado para siempre a la historia del control del rechazo del trasplante de órganos; y
  - **Tacrolimus**, con un perfil de seguridad mejor que ciclosporina

# CICLOSPORINA

---

Raquel Ríos Fernández, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Ciqorin EFG®, Sandimmun Neoral®, Ikerbis®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un inmunosupresor, del grupo llamado “inhibidores de la calcineurina”.

**Presentación:** Cápsulas blandas: 25, 50 y 100 mg., Solución oral 100 mg/ml., Colirio oftálmico 1 mg/ml.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de las cápsulas?

- Las cápsulas de **Sandimmun Neoral** contienen 100 mg de alcohol (etanol) por cada cápsula de 100 mg, 50 mg alcohol (etanol) por cada cápsula de 50 mg y 25 mg de alcohol (etanol) por cada cápsula de 25 mg.
- Las cápsulas de **Ciqorin EFG®** contienen 159,50 mg de alcohol (etanol) por cada cápsula de 100 mg, 79,75 mg alcohol (etanol) por cada cápsula de 50 mg y 39,86 mg de alcohol (etanol) por cada cápsula de 25mg Una dosis de 500 mg contiene 500 mg de etanol, y equivale a cerca de 13 ml de cerveza o 5 ml de vino. Es tan pequeña la cantidad de alcohol que el efecto es imperceptible. No obstante, el contenido tendrá que tenerse en cuenta en caso de mujeres embarazadas, en periodo de lactancia, niños, en pacientes con enfermedades hepáticas o con epilepsia.
- **Sandimmun Neoral®** contiene también aceite de ricino, por lo que puede producir molestias de estómago y diarrea.
- Tiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por cada cápsula de 25 mg; lo que equivale a estar “exento de sodio”.
- Una dosis de 500 mg de Sandimmun Neoral contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 13 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto perceptible

## ¿Se deben abrir las cápsulas?

- No se debe hacer y, por eso, no lo vamos a hacer.

### ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Ciclosporina cápsulas (Ciqorin EFG®, Sandimmun Neoral®). Se debe conservar en el embalaje original hasta su consumo para protegerlo de la luz y la humedad. Siempre a menos de 30°C, pero no requiere guardarlo en el frigorífico. No congelar.
- Ciclosporina solución oral. La solución oral se mantiene estable una vez abierto el recipiente, durante dos meses. Se debe conservar entre 15 y 30°C, pero no por debajo de 20°C durante periodos de más de 1 mes, puesto que contiene componentes oleosos de origen natural que tienden a solidificar a bajas temperaturas.
- Colirio ciclosporina. La solución oftálmica viene protegida en bolsitas de aluminio. Se debe conservar en dichas bolsas para protegerlas de la luz y evitar su evaporación. Tampoco requiere frigorífico. No congelar. Se debe desechar inmediatamente después de su uso cualquier envase unidosis individual abierto con restos de emulsión.

### ¿Para qué se usa este medicamento?

- La función de la ciclosporina es la de controlar el sistema inmune. En principio este fármaco se utilizó para evitar el rechazo de los órganos trasplantados.
- Pronto se comenzó a utilizar también en una gran cantidad de enfermedades autoinmunes, entre ellas uveítis, psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide y una enfermedad renal denominada síndrome nefrótico.
- El colirio de ciclosporina se usa en el tratamiento de las queratitis (inflamación de la córnea) graves, en el contexto de un ojo seco.
- La ciclosporina se utiliza también en otras enfermedades autoinmunes que no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto como lupus, hepatitis autoinmune, enfermedad de Behçet o síndrome antisintetasa, entre otras. Esto es debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que avalen estas indicaciones, pero no quiere decir que no esté indicado.
- En muchas ocasiones, el fármaco se utiliza como “ahorrador” de corticoides. Es decir, en pacientes cuyas patologías responden a los corticoides, pero en los que no se quiere o no se debe utilizar dosis excesivas, se administra ciclosporina con el fin de disminuir la dosis de los mismos.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- La dosis depende del peso corporal. En las enfermedades autoinmunes la dosis habitual oscila entre 2,5 mg/kg y 5 mg /kg de peso corporal al día. En los receptores de órganos trasplantados se requieren dosis muchísimo más altas.
- La dosis total diaria suele administrarse dividida en 2 tomas, una cada 12 horas.

- A veces, los médicos comenzamos con una dosis más baja y vamos subiendo en los próximos días, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima que deseamos conseguir en pocos días o semanas. Otras veces comenzamos con la dosis deseada desde el principio. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias y se hace intentando conseguir mejorar la tolerancia y los menos efectos adversos posibles.
- Una vez conseguido el efecto deseado con la dosis de inducción, los médicos solemos bajar a una dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/día a 2 mg/kg/día.
- En el caso del colirio oftálmico, la dosis es de una gota una vez al día que se aplicará en los ojos afectados a la hora de acostarse.

### **¿Cómo se toma la ciclosporina?**

- Al abrir el blíster se percibe un olor característico (como a podrido) que es totalmente normal, y no quiere decir que la cápsula esté en mal estado
- Hay que tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua.
- Se debe de tomar en el mismo momento cada día.
- Se puede tomar con o sin comida. Pero una vez elegida la forma de tomarla, no se debe de cambiar ya que puede alterar el grado de absorción. Como el médico pudiera ajustar la dosis según los niveles alcanzados en sangre, es importante que siempre se tome de la misma manera.
- Cuando se usa la solución oral se debe de usar la jeringa dosificadora para la extracción, no se debe de enjuagar y se ha de limpiar el exterior con un pañuelo de papel seco
- La solución no se debe de tomar en una taza o cuchara de plástico, ya que se adhiere a la superficie. Preferentemente en vaso de cristal con zumo de naranja, de manzana o batido de chocolate. Nunca debe tomarse con pomelo o zumo de pomelo ya que puede afectar al funcionamiento del fármaco.
- El colirio se debe administrar en la oclusión nasolagrimal y cerrar los párpados 2 minutos después de la instilación para reducir la absorción sistémica. Si se utiliza más de un medicamento oftalmológico tópico, las aplicaciones se deben espaciar al menos 15 min y la ciclosporina se debe administrar la última. La emulsión no utilizada se debe desechar inmediatamente. En caso de utilizar lentillas, estas se deben retirar y esperar 15 minutos antes de volver a ponerlas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos intentamos evitar el tratamiento con

ciclosporina. Sólo se iniciará después de haber valorado la relación riesgo-beneficio y vigilando estrechamente la función renal.

### **Mi hígado no funciona bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- Este fármaco se metaboliza por el hígado. Así que si no funciona bien será necesario un ajuste de dosis, dando una dosis menor a la que corresponda. El médico responsable hará un seguimiento analítico de la función hepática.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se ha olvidado tomar una dosis, hay que tomarla tan pronto como uno se acuerde. Lo ideal es tomarla en las 4 horas más cercanas a la dosis olvidada. Si está cerca de la siguiente dosis, no hay que tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada; se salta la dosis olvidada y luego se continúa con las tomas como iba realizando.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Muchos de los efectos adversos graves que se recogen en el prospecto del fármaco se observan más frecuentemente en pacientes trasplantados en los que se utilizan dosis elevadas y asociada a otros fármacos. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos.
- En general, los efectos adversos son reversibles, reduciendo la dosis o suspendiendo el fármaco.
- En cuanto al colirio, los principales efectos adversos son el dolor ocular y, sobre todo, la sensación de quemazón.

#### Daño renal

- Se puede producir un deterioro de la función renal. Se relaciona con dosis altas, administración durante un tiempo prolongado y con la toma, al mismo tiempo, de otros fármacos que también puedan dañar el riñón. Su presencia se estudia con un análisis de sangre en el que se miden los niveles de creatinina. Hay que evitar asociar el fármaco a otros que también puedan dañar el riñón, como puedan ser los antiinflamatorios no esteroideos que con frecuencia consumimos por propia iniciativa.

#### Hipertensión arterial

- Es un efecto reversible bajando la dosis; aunque en ocasiones puede que requiera tratamiento. Es importante hacer controles periódicos de la tensión arterial y disminuir la toma de sal.

### Neurotoxicidad

- Lo más frecuente es la aparición de temblor, dolor de cabeza e insomnio. Rara vez obligan a suspender el tratamiento.

### Alteraciones analíticas

- Aumento del azúcar, de los lípidos, del ácido úrico o potasio en sangre. Por el contrario, puede producir disminución de los niveles de magnesio en sangre.

### Susceptibilidad a infecciones

- Al igual que otros medicamentos que actúan sobre el sistema inmune, la ciclosporina puede influir sobre la capacidad de su organismo para combatir ciertas infecciones. Signos de infección podrían ser fiebre o dolor de garganta.
- Se ha observado reactivación de infecciones por un tipo de virus, los poliomavirus, que pueden estar de manera latente en nuestro organismo, sin producir ninguna enfermedad. Con la inmunosupresión, se pueden reactivar conduciendo a una enfermedad renal o a una enfermedad neurológica llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva. No obstante, suele ocurrir con dosis altas, que habitualmente se usan en pacientes trasplantados.
- Para minimizar el riesgo de presentar infecciones hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19.

### Aparato gastrointestinal

- Lo más frecuente es la pérdida de apetito, náuseas con sensación de mareo, vómitos, malestar o dolor abdominal y diarrea.

### Piel y anejos

- Acné, crecimiento excesivo del vello o hiperplasia gingival. La hiperplasia gingival es un engrosamiento de las encías; se ponen grandes y dolorosas. Se asocia a mala higiene dental, altas dosis de ciclosporina y a veces a la toma concomitante de un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial llamado nifedipino. Se aconseja cepillado y uso de hilo dental con cuidado y regularmente, y masajear las encías para su prevención, así como visitar al dentista regularmente. Aunque en algunos casos requiere tratamiento antibiótico.

### Irritación ocular

- El uso del colirio de ciclosporina puede producir irritación ocular con enrojecimiento e hinchazón palpebral, aumento del lagrimeo, visión borrosa y dolor ocular.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Lo más frecuente son vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia...

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se deben seguir medidas de soporte generales y aplicar tratamientos sintomáticos. Durante las primeras horas después de la ingesta oral puede ser útil provocar el vómito y el lavado gástrico. No sirve la diálisis.

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- Durante el embarazo lo ideal sería no tomar ninguna medicación; sólo se debe de usar cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.
- No obstante, es uno de los inmunodepresores más seguros durante el embarazo y, por eso, se permite su uso durante el mismo.

### **¿Puede tomarse durante la lactancia?**

- Dado su elevado peso molecular y su alta fijación a proteínas, la excreción del fármaco en el calostro y leche materna, es baja.
- Según recomendaciones del portal e-lactancia (<http://www.e-lactancia.org/>), y siguiendo indicaciones de diversas sociedades médicas y consenso de expertos, se considera un fármaco seguro durante la lactancia con mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son la norma, y siempre hay que tenerlas en cuenta antes de prescribir una medicación, ya que podemos producir más efectos secundarios de los deseados.
- La ciclosporina es uno de los inmunosupresores que interacciona con más fármacos, por lo que es importante, antes de iniciar un tratamiento, que el médico prescriptor conozca todos los fármacos que está tomando el paciente.
- De entre todas las interacciones destacamos las más importantes, aunque, insistimos, no están incluidas todas:

### Fármacos que se deben evitar:

- **Zumo de pomelo.** Favorece la absorción de ciclosporina lo que se acompaña de niveles más elevados de ciclosporina que pueden llegar a ser tóxicos.
- **Hierba de San Juan.** Es de uso generalizado para infinidad de problemas. Se vende en los supermercados y el caso es que su uso disminuye los niveles de ciclosporina. Como curiosidad decir que se han descrito pacientes que perdieron un órgano trasplantado (la ciclosporina se utiliza para prevenir el rechazo) como consecuencia de esta asociación.
- **Aliskiren (Rasilez®).** Fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial. Se produce un incremento importante de los niveles de aliskiren en sangre.
- **Atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pitavastatina y arroz rojo.** Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia. El uso conjunto de estatinas, incluso de arroz rojo, con ciclosporina, incrementa mucho el riesgo de miopatía. Pravastatina y fluvastatina se afectan en menor medida y por eso se recomienda utilizar alguna de ellas en pacientes tratados con ciclosporina.
- **Bilastina (Ebastel®).** Antihistamínico que utilizamos en la rinoconjuntivitis alérgica, que muchas veces tenemos en casa y utilizamos cuando aparecen los síntomas, por ejemplo, al llegar la primavera. El motivo es el aumento de los niveles de bilastina, sobre todo en pacientes con algún deterioro de la función renal, que puede provocar una alteración en la conducción cardíaca (prolongación del QT) de consecuencias graves.
- **Dabigatrán (Pradaxa®).** Se trata de un anticoagulante directo. El principal problema de la asociación se observa si hay algún grado de insuficiencia renal. El caso es que el uso concomitante con ciclosporina aumenta los niveles del anticoagulante.
- **Eplerenona (Elecor®).** Se utiliza en la insuficiencia cardíaca y la asociación con ciclosporina favorece el aumento de potasio en sangre.
- **Amilorida (Ameride®),** espironolactona (Aldactone®) y triamtereno (Salidur®). Son diuréticos que retienen potasio y su asociación a ciclosporina puede convertirse en un problema.
- **Bosentán.** Utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y el Raynaud grave con úlceras. El uso concomitante produce incremento importante de los niveles de bosentán y descenso de los de ciclosporina.
- En general, no se recomienda la asociación de ciclosporina con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela.** Deben evitarse en pacientes tratados con inmunodepresores en general y ciclosporina en particular.

### Estudiar la asociación por si hay que ajustar dosis o buscar alternativas:

- Antinflamatorios no esteroideos (AINEs). Nos referimos a **naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, celecoxib** y demás fármacos de uso tan habitual en el tratamiento de cefalea, dolor menstrual, dolor de muelas y dolores en general. Hacen que aumenten las concentraciones de ciclosporina y favorecen la aparición de efectos adversos como hipertensión arterial o insuficiencia renal. Se deben evitar estos fármacos en pacientes tratados con ciclosporina.
- **Equinácea**. Es una planta de venta en supermercados que se utiliza con mucha frecuencia en el tratamiento de diversos problemas, sobre todo el resfriado. El caso es que puede disminuir la eficacia de ciclosporina. Mejor no asociar.
- **Vacuna de la COVID-19** basada en ARN. El problema es que podría disminuir la eficacia por lo que habría que considerar una tercera dosis.
- **Claritromicina (Klacid®)**. Es un antibiótico que produce un aumento importante de los niveles de ciclosporina en sangre. Se utiliza muchas veces en personas con alergia a la penicilina. El médico seguro que puede encontrar una alternativa mejor.
- **Colchicina (Colchimax®)**. Además de en el tratamiento de la gota, en el caso de las enfermedades autoinmunes la utilizamos sobre todo en el tratamiento de las aftas en pacientes con enfermedad de Behçet en los que podemos utilizar la ciclosporina en el tratamiento de uveítis. El problema es que aumentan mucho los niveles de ciclosporina. De utilizar de forma conjunta habría que ajustar a la baja la dosis de ciclosporina.
- **Baricitinib (Olumiant®), tofacitinib (Xeljanz®)**. Son fármacos utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y se recomienda no asociar por considerar que provocarían un alto nivel de inmunosupresión.
- **Antifúngicos derivados de azol (itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol)**. Estos fármacos hacen que aumente muchísimo la concentración de ciclosporina en sangre lo que podría facilitar la aparición de efectos adversos. Afortunadamente, en caso de precisar utilizar un antifúngico el médico podrá recurrir a alguno como fluconazol.

### Mayor control cuando se asocia a:

- **Amiodarona (Trangorex®)**. Es un fármaco utilizado en el tratamiento de arritmias y diferentes patologías cardíacas. Aumenta los niveles de ciclosporina y habrá que tenerlo en cuenta.
- **Alopurinol (Zyloric®)**. Este medicamento se utiliza en el tratamiento de la gota. El caso es que aumenta los niveles de ciclosporina y, si se asocian, habrá que hacer los oportunos ajustes.

- **Edoxaban (Lixiana®)**. Se trata de un anticoagulante directo. El principal problema de la asociación se observa si hay algún grado de insuficiencia renal. El caso es que el uso concomitante con ciclosporina aumenta los niveles del anticoagulante.
- **Digoxina**. Fármaco utilizado en el tratamiento de la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca. Si se toma ciclosporina al tiempo pueden aumentar los niveles de digoxina y favorecer su toxicidad. Si se asocian se deben controlar los niveles de digoxina en sangre.
- **Diltiazem y verapamilo**. Son fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho entre otros. Aumentan los niveles de ciclosporina y habrá que tenerlo en cuenta.
- **Eritromicina (Pantomicina®)**. Es un antibiótico. Se utiliza fundamentalmente en alérgicos a penicilina. Aumenta los niveles de ciclosporina. Habrá que tenerlo en cuenta si se deciden utilizar de forma conjunta.
- **Omeprazol**. Fármaco ampliamente utilizado como “protector” de estómago. El caso es que su uso conjunto parece acompañarse de aumento de los niveles de ciclosporina y habrá que tenerlo en cuenta. No obstante, esta interacción no está clara. En todo caso se puede utilizar otro inhibidor de la bomba de protones como alternativa, en concreto pantoprazol.
- **Anticonceptivos con estrógenos**. Aumentan los niveles de ciclosporina y habrá que tenerlo en cuenta.
- **Hidroxicloroquina (Dolquine®)**. Utilizada fundamentalmente como tratamiento de fondo en los pacientes con lupus. El uso conjunto de ambos fármacos puede acompañarse de aumento de los niveles de ciclosporina. Por tanto, hay que controlarlos.

### ¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?

- Se debe de hacer controles periódicos de tensión arterial en el domicilio.
- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma, pruebas de función renal y hepática y control de los lípidos en sangre a fin de detectar posibles efectos adversos
- También se puede medir los niveles de ciclosporina en sangre para ver si se consigue el rango deseado para que el tratamiento sea efectivo. Al inicio de comenzar el tratamiento se hacen de forma más frecuente (cada 7-10 días) y posteriormente de forma menos frecuente (3-4 meses).
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- No es necesario. Es más, la disponibilidad de fórmulas por vía intravenosa facilita su tratamiento durante un eventual ingreso hospitalario.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. En muchas enfermedades es difícil saberlo. Pero la idea es que no es un fármaco, que actúa sobre la marcha, sino que hay que tener paciencia hasta que se consigan los efectos deseados. En el caso de la artritis reumatoide, por ejemplo, se debe esperar hasta 12 semanas. Eso sí, si a los 6 meses no se ha obtenido beneficio se debe suspender. En algunos casos, la respuesta puede ser completa y en otros será parcial. El médico es quien decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando ciclosporina?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con ciclosporina y en general para los inmunosupresores.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Si bien es cierto, que mientras se esté tomando el fármaco es posible que la vacuna no pueda desarrollar el efecto deseado al tener el sistema inmune modulado por ciclosporina. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## **Advertencias**

Los medicamentos se toman porque son necesarios. Todos se asocian a diferentes efectos adversos. En relación al uso de ciclosporina se ha comunicado un aumento del riesgo de cánceres, especialmente linfoma, y piel, tras un uso prolongado. Está más en relación con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso específico de ciclosporina. En cualquier caso, ese riesgo podría estar relacionado también con la enfermedad de base para la que se indica el tratamiento y sería de escasa magnitud. Para minimizar el cáncer de piel es bueno evitar la exposición solar prolongada, así como los bronceados en cabinas de luz ultravioleta y utilizar protectores solares.

El fármaco está contraindicado en pacientes sometidos a radioterapia con rayos ultravioleta, tanto PUVA como UVB.

Ciclosporina es un fármaco que interactúa con muchos otros. Unos potencian sus efectos y otros los aminoran. Es importante que el médico que lo indica sepa toda la medicación que toma el enfermo y que el enfermo no tome más medicación de la indicada.

# TACROLIMUS

---

Raquel Ríos Fernández, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Advafraf<sup>®</sup>, Conferoport EFG<sup>®</sup>, Envarsus<sup>®</sup> Modigraf<sup>®</sup>, Prograf<sup>®</sup>, Tacforius EFG<sup>®</sup>, Tacni EFG<sup>®</sup>, Adoport EFG<sup>®</sup>, Cellmune<sup>®</sup>, Protopic<sup>®</sup>, Takrozem<sup>®</sup>, Tacrolimus STADA EFG<sup>®</sup>.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Tacrolimus es un fármaco inmunosupresor, del grupo llamado “inhibidores de la calcineurina”.

## Presentación

- Cápsulas de liberación prolongada 0,5, 0,75, 1, 2, 3 y 5 mg.
- Cápsulas de liberación normal 0,5, 1 y 5 mg.
- Sobres (granulado para suspensión oral) de 0,2 y 1 mg.
- Pomada 0,03 %, 0,1 %.
- Ampollas 5mg/ml para perfusión intravenosa.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de las cápsulas?

- Cada cápsula contiene lactosa (dependiendo de la presentación) y un contenido de sodio menor de 23 mg (éste último prácticamente inapreciable).
- La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene trazas de lecitina de soja (0,48 % del total de la composición de la tinta de impresión).

## ¿Se deben abrir las cápsulas?

- Se recomienda no hacerlo. Solamente abrir las cápsulas en caso de problemas para tragar.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Hay que conservarlo en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad y guardarlo a temperaturas inferiores a 30°C.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- La función del tacrolimus es la de controlar el sistema inmune del organismo.

- Habitualmente se usa para evitar el rechazo de los órganos trasplantados.
- Sin embargo, se usa también en gran cantidad de enfermedades autoinmunes que no aparecen entre las indicaciones recogidas en el prospecto, como lupus, hepatitis autoinmunes, miopatías inflamatorias, placas de morfea o de psoriasis, síndrome antisintetasa, uveítis idiopáticas o miastenia. Eso es debido a que, al tratarse de enfermedades poco frecuentes, en general, no se dispone de ensayos clínicos que avalen esas indicaciones.
- La fórmula tópica se suele usar en dermatitis atópica, liquen plano, psoriasis, pioderma gangrenoso y vitiligo.
- El fármaco se utiliza en estas enfermedades como “ahorrador” de corticoides. Es decir, en pacientes cuyas patologías responden a los corticoides, pero en los que no se quiere o no se debe utilizar dosis excesivas de los mismos, se administra tacrolimus con el fin de disminuir la dosis de los mismos. Esto se realiza especialmente en personas que precisan una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona, o equivalente, para controlar su enfermedad.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- La dosis depende del peso corporal. Para las enfermedades autoinmunes la dosis habitual es de 0,05-0,15 mg/kg/día.
- Para los receptores de órganos trasplantados se requieren dosis mucho más alta.
- A veces, los médicos comenzamos con una dosis más baja y vamos subiendo en los próximos días, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima que deseamos conseguir en pocos días o semanas. Otras veces comenzamos con la dosis deseada desde el principio. Eso, lógicamente, dependerá de diferentes circunstancias y se hace intentando un equilibrio entre mejorar la tolerancia y un rápido control de la enfermedad.

### **¿Cómo se toma el tacrolimus?**

- Se deben tomar en ayunas, 1 hora antes o 2-3 horas después de la ingesta de alimentos.
- En caso de fórmulas de liberación inmediata se recomienda dividir el total de la dosis en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche, separadas 12 horas entre sí.
- En caso de fórmulas de liberación prolongada se administrará el total de la dosis en una única toma.
- Las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de la apertura del blíster.
- Si no se pueden tragar las cápsulas el contenido se puede tomar sublingual, aunque la absorción no es del todo completa, abriendo la cápsula y depositando el contenido

debajo de la lengua. El paciente debe evitar tragar durante 5-15 minutos y no tomar alimentos durante los 30 minutos siguientes.

- El contenido de los sobres se debe diluir en 15-30 ml de agua a temperatura ambiente y tomar inmediatamente después de su preparación.
- El paso de sobres a cápsulas de liberación inmediata se realizará en una relación 1:1 y viceversa. El paso de cápsulas de liberación inmediata a prolongada también se realizará en una proporción 1:1. No se recomienda el paso de sobres a liberación prolongada.
- La pomada se aplica cada 12 horas sobre la lesión. Inicialmente se usará la concentración de 0,1% cada 12 horas durante 3 semanas; seguido de la concentración de 0,03% cada 12 horas hasta remisión de las lesiones. Posteriormente se puede usar una aplicación de la pomada de 0,1 % cada 24 horas dos veces a la semana como dosis de mantenimiento para evitar recidivas de las lesiones.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado puede tomarlo, siempre monitorizado por su médico.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- Puede ser necesario una reducción de la dosis.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- En las fórmulas de liberación prolongada si se olvida una dosis se puede tomar siempre que hayan pasado menos de 14 horas desde la hora de la toma. Si han pasado más horas, se deja y se continúa el día siguiente. Nunca se duplica la dosis en la siguiente toma.
- En caso de fórmulas de liberación inmediata si se ha olvidado tomar una dosis, hay que tomarla tan pronto como uno se acuerde. Lo ideal es tomarla en las 4 horas más cercanas a la dosis olvidada. Si está cerca de la siguiente dosis, no hay que tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada; se salta la dosis olvidada y luego se continúa con las tomas como iba realizando.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Muchos de los efectos adversos graves que se recogen en el prospecto del fármaco se observan más frecuentemente en pacientes trasplantados en los que se utilizan dosis elevadas y asociada a otros fármacos. Eso no quiere decir que esté exento,

ni mucho menos, de efectos adversos. En general son reversibles y desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

- Los efectos adversos más frecuentes son:

#### Daño renal

- No produce síntomas y se detecta con una analítica de sangre en la que se midan los niveles de creatinina.

#### Hipertensión arterial

- Es uno de los principales efectos adversos. Es importante saber que es un efecto reversible que responde a una disminución de dosis; aunque en ocasiones puede que requiera tratamiento.

#### Neurotoxicidad

- Los más frecuentes son la aparición de temblor, insomnio y cefalea. Raramente pueden aparecer convulsiones.

#### Diabetes

- Los síntomas son: sed, necesidad de orinar con más frecuencia y aumento del apetito.

#### Alteraciones analíticas

- Puede modificar los niveles de potasio, ácido úrico, calcio, sodio y lípidos. Esto justifica la realización de controles analíticos.

#### Susceptibilidad a infecciones

- Al igual que otros medicamentos que actúan sobre el sistema inmune, el tacrolimus puede influir sobre la capacidad del organismo para combatir ciertas infecciones. Signos de infección podrían ser la aparición de fiebre, escozor al orinar o dolor de garganta.
- En ocasiones puede favorecerse la activación de algún virus latente tipo poliomavirus o citomegalovirus. Es una circunstancia excepcional que suele ocurrir con dosis altas, que son las que se usan en pacientes trasplantados.
- Para minimizar el riesgo de presentar infecciones hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19.

- En pacientes con tratamiento inmunodepresor prolongado es importante actualizar todas las vacunas.

### Trastornos cardíacos

- Hipertrofia cardíaca o alteraciones del ritmo cardíaco.

### Piel y anejos

- La fórmula tópica puede producir sensación de quemazón, picor, hipersensibilidad, enrojecimiento, sensación de hormigueo, y rubefacción facial al tomar alcohol. Puede aumentar también la incidencia de infecciones cutáneas como foliculitis, acné o herpes.

### Aplasia pura de células rojas

- Es un trastorno poco frecuente por el que la médula ósea no produce suficientes glóbulos rojos

## **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Temblor, cefalea, náuseas y vómitos, urticaria y letargo. Como consecuencia de la inmunosupresión habrá más riesgo de infecciones.

## **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe un antídoto específico. La hemofiltración o la hemodiafiltración han resultado eficaces. Se puede recurrir al lavado gástrico y uso de carbón activado.

## **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- Durante el embarazo lo ideal sería no tomar ninguna medicación.
- No obstante, en caso de que su médico lo considere oportuno, debe saber que es uno de los inmunodepresores más seguros durante el embarazo.

## **¿Puede tomarse durante la lactancia?**

- La cantidad que pasa a la leche es muy pequeña y no contiene efectos adversos, se puede seguir tomando.

## **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son la norma, y siempre hay que tenerlas en cuenta antes de prescribir una medicación, ya que podemos producir más efectos secundarios de los deseados.

- Debido al alto grado de interacciones que existen con tacrolimus deberá informar a su médico de toda la medicación que toma y no comenzar con ninguna medicación nueva sin haberlo consultado previamente.
- De entre todas las interacciones destacamos las más importantes, aunque, insistimos, no están incluidas todas:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Zumo de pomelo.** Favorece la absorción de tacrolimus lo que se acompaña de niveles más elevados de tacrolimus que pueden llegar a ser tóxicos.
- **Metamizol (Nolotil®).** Es uno de los fármacos más utilizados para combatir todo tipo de dolores. Pues se debe evitar la asociación porque aumenta el riesgo de que se produzca toxicidad sobre la médula ósea que se traduce en pérdida de su función que no es otra que la formación de las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- **Eplerenona (Elecór®).** Se utiliza en la insuficiencia cardiaca y la asociación con tacrolimus favorece el aumento de potasio en sangre.
- En general, no se recomienda la asociación de tacrolimus con otros **fármacos biológicos (natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...)**, ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Deben evitarse en pacientes tratados con inmunodepresores en general y tacrolimus en particular.
- **Baricitinib (Olumiant®), tofacitinib (Xeljanz®).** Son fármacos utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y se recomienda no asociar por considerar que provocarían un alto nivel de inmunosupresión.

#### Fármacos y otros productos con los que hay que tener precaución si se asocian ya que se puede requerir ajustar la dosis o buscar alternativas:

- **Alcohol.** Interacciona con la forma de liberación prolongada. Actúa incrementando la absorción del fármaco. El consejo sería: “si tomas tacrolimus no bebas”.
- **Antinflamatorios no esteroideos (AINEs).** Nos referimos a naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, celecoxib y demás fármacos de uso tan habitual en el tratamiento de cefalea, dolor menstrual, dolor de muelas y dolores en general. Hacen que aumenten las concentraciones de tacrolimus y favorecen la aparición de efectos adversos como hipertensión arterial o insuficiencia renal. Se deben evitar estos fármacos en pacientes tratados con tacrolimus.

- **Equinácea.** Es una planta de venta en supermercados que se utiliza con mucha frecuencia en el tratamiento de diversos problemas, sobre todo el resfriado. El caso es que puede disminuir la eficacia de tacrolimus. Mejor no asociar.
- **Hierba de San Juan.** Es de uso generalizado para infinidad de problemas. Se vende en los supermercados y el caso es que su uso disminuye los niveles de tacrolimus. Como curiosidad decir que se han descrito pacientes que perdieron un órgano trasplantado (tacrolimus se utiliza para prevenir el rechazo) como consecuencia de esta asociación.
- **Bloqueadores de la angiotensina II (ARA II) e inhibidores de la enzima de la angiotensina (IECAs) como irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, olmesartan, valsartan, captopril, acetensil, lisinopril, fosinopril, perindopril o ramipril.** Son fármacos muy utilizados en el control de la tensión arterial. La asociación puede favorecer el aumento del potasio ( $K^+$ ) en sangre. El médico lo controla mediante la correspondiente analítica.
- **Amiodarona (Trangorex®) y dronedarona (Multaq®).** Son fármacos que se utilizan para tratar diferentes patologías cardíacas. Hay que vigilar la asociación de tacrolimus con estos fármacos ya que puede haber riesgo de prolongación del intervalo QT. Además, estos fármacos pueden aumentar los niveles de tacrolimus.
- **Antidiabéticos orales.** Como tacrolimus puede aumentar los niveles de glucosa, la idea es que en pacientes diabéticos hay que controlar esos niveles y ajustar la dosis de fármacos antidiabéticos.
- **Antagonistas del calcio tipo dihidropiridina como amlodipino, nifedipino, nicardipino, nifedipino y otros.** Se utilizan mucho en el tratamiento de la hipertensión arterial y también, en los enfermos con enfermedades autoinmunes, en el control del Raynaud. El problema es que pueden aumentar los niveles de tacrolimus y la solución es sencilla porque como los niveles de tacrolimus se pueden medir, si hiciera falta, se ajusta la dosis.
- **Eritromicina (Pantomicina®).** Es un antibiótico. Se utiliza fundamentalmente en alérgicos a penicilina. Aumenta los niveles de tacrolimus. Habrá que tenerlo en cuenta si se deciden utilizar de forma conjunta. En todo caso hay antibióticos alternativos.
- **Anticonceptivos con estrógenos.** Aumentan los niveles de tacrolimus y habrá que tenerlo en cuenta.
- **Levofloxacino.** Es un antibiótico de uso frecuente. Utilizados de forma conjunta pueden aumentar los niveles de tacrolimus y producirse un trastorno cardíaco que lleve a la aparición de alteraciones del ritmo potencialmente graves.
- **Fenofibrato y derivados (Secalip®).** Se utilizan en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. El uso conjunto con tacrolimus puede favorecer la aparición de toxicidad

sobre el riñón. Por lo tanto, si se usan de forma conjunta hay que vigilar los niveles de creatinina.

- **Amilorida (Ameride®), espironolactona (Aldactone®) y triamtereno (Salidur®).** Son diuréticos que retienen potasio y su asociación a tacrolimus puede convertirse en un problema.
- **Sildenafil (Viagra®).** Fármaco utilizado en la disfunción eréctil y también el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y del Raynaud grave. Si se usan de forma conjunta puede producirse aumento de los niveles de sildenafil que se acompaña, sobre todo, de hipotensión.
- **Colchicina (Colchimax®).** Lo utilizamos sobre todo en el tratamiento de las aftas en pacientes con enfermedad de Behçet en los que podemos utilizar tacrolimus en el tratamiento de uveítis. El problema es que aumentan los niveles de colchicina. De utilizar de forma conjunta habría que ajustar a la baja la dosis de colchicina.
- **Antifúngicos derivados de azol (itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol y voriconazol).** Estos fármacos hacen que aumente muchísimo la concentración de tacrolimus en sangre lo que podría facilitar la aparición de efectos adversos.

### ¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?

- Debe de controlarse periódicamente la tensión arterial.
- Deberá informar a su médico si aparecieran cosas “raras” como temblor, alteraciones del ritmo del corazón o sensación de debilidad.
- Los médicos solemos hacer controles periódicos de sangre. A veces para medir los niveles de tacrolimus en sangre, que, como hemos comentado previamente, puede modificarse, al alza o a la baja, con gran cantidad de medicamentos. Otras veces para ver los niveles de creatinina, potasio y glucosa.

### ¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?

- Según la situación clínica del paciente respecto a su enfermedad de base se recomienda suspender o no el tacrolimus una semana antes de la cirugía.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- Depende de cada enfermedad. En muchas enfermedades es difícil saberlo. Pero la idea es que no actúan sobre la marcha, sino que hay que tener paciencia. En algunos casos, la respuesta puede ser completa y en otros será parcial. El médico es quien decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando tacrolimus?

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- Es recomendable que los pacientes tengan actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia, aunque pueden recibir de forma concomitante vacunas (excepto las ya mencionadas), por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### Advertencias

Los medicamentos se toman porque es necesario. Todos se asocian a diferentes efectos adversos. En relación al uso de tacrolimus se ha comunicado un aumento del riesgo de cánceres, especialmente linfoma, y cáncer de piel, tras un uso prolongado. Está más en relación con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso específico de tacrolimus. En cualquier caso, ese riesgo podría estar relacionado también con la enfermedad de base para la que se indica el tratamiento y sería de escasa magnitud. Para minimizar el riesgo de cáncer de piel es bueno evitar la exposición solar prolongada, así como los bronceados en cabinas de luz ultravioleta y utilizar protectores solares.

Tacrolimus interacciona con muchos fármacos. Es importante que el médico que prescribe el fármaco conozca toda la medicación que toma el enfermo y que el enfermo no tome medicación por su cuenta sin que lo sepa el médico.



# FÁRMACOS BIOLÓGICOS

---

Los medicamentos biológicos son medicamentos complejos compuestos por moléculas de gran tamaño que, a diferencia de los medicamentos químicos convencionales, se obtienen a partir de organismos vivos como bacterias, levaduras o células de mamíferos.

A diferencia de los inmunodepresores clásicos, que actúan de una forma indiscriminada contra varios componentes del sistema inmune, los biológicos actúan de forma selectiva contra una molécula o su receptor, consiguiendo, de esa manera, frenar su actividad.

Cuando la patente del medicamento de referencia ha expirado, otros laboratorios pueden fabricarlo. Esto es lo que se conoce como medicamentos biosimilares, los cuales son similares en calidad, eficacia y seguridad al medicamento biológico de referencia, pero no son idénticos.

En este libro, en el capítulo correspondiente a cada biológico hacemos mención a los biosimilares disponibles.

En este apartado vamos a incluir diferentes grupos de fármacos que vamos a clasificar según la molécula contra la que actúan, independientemente del mecanismo de actuación:

**Anti-TNF- $\alpha$ .** Fueron de los primeros biológicos en aparecer en el mercado. Actúan neutralizando, de alguna manera, la acción de esa molécula, el TNF- $\alpha$ , que es fundamental en multitud de procesos inflamatorios inmunomediados.

**Anti-CD20.** Un anticuerpo monoclonal que se empezó a utilizar en el tratamiento de algunos linfomas y, a partir de ahí, en diferentes enfermedades autoinmunes al actuar contra algunas de las células responsables de la formación de autoanticuerpos.

**Anti-BLyS.** Primer biológico aprobado en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

**Inhibidores de la interleuquina-6 (IL-6).** Fármacos que empezaron a utilizarse en el tratamiento de la artritis reumatoide. Utilizados posteriormente en otras muchas situaciones, han adquirido gran relevancia durante la pandemia por COVID-19.

**Inhibidores de la interleuquina-1 (IL-1).** Utilizados fundamentalmente en diferentes enfermedades autoinflamatorias. Se ha utilizado también en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas en el contexto de la pandemia por COVID-19.

**Inhibidores de las interleuquinas 12/23 (IL-12/23).** Fármacos utilizados preferentemente en el tratamiento de algunas formas de psoriasis y algunos también en la enfermedad inflamatoria intestinal.

**Inhibidores de la interleuquina 17 (IL-17).** Utilizados fundamentalmente en psoriasis y espondiloartropatías.

**Anti-integrinas.** Biológicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

## ANTI-TNF $\alpha$

Raquel Álvarez Sánchez, José-Luis Callejas Rubio, Georgina Fatoul del Pino, María Cecilia Garbarino, Marta García Morales, Andrés González García, Norberto Ortego Centeno

- Como su nombre indica, estos fármacos actúan bloqueando la actuación de TNF $\alpha$ , una molécula cuyos niveles se encuentran elevados en multitud de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.
- Se incluye 5 fármacos con características diferentes:
  - **Infliximab**
  - **Adalimumab**
  - **Etanercept**
  - **Certolizumab**
  - **Golimumab**

# INFLIXIMAB

---

Georgina Fatoul del Pino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Remicade<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup>, Remsina<sup>®</sup>, Zeesly<sup>®</sup>, Flixabi<sup>®</sup>.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (mitad humano/mitad ratón) que se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) humano, interfiriendo así con la actividad del TNF $\alpha$  endógeno; inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa.

## Presentación:

- Polvo para concentrado para solución para perfusión intravenosa:
- Remicade<sup>®</sup> 100 mg, Inflectra<sup>®</sup> 100 mg, Remsina<sup>®</sup> 100 mg, Flixabi 100 mg<sup>®</sup>, Zeesly 100 mg<sup>®</sup>.
- Solución inyectable en pluma precargada:
- Remsina<sup>®</sup> 120 mg.
- Solución inyectable en jeringa precargada:
- Remsina<sup>®</sup> 120 mg<sup>®</sup>.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables/viales?

- Algunas formas de dosificación pueden contener polisorbato 80 (también conocido como Tween 80). En personas alérgicas puede desatar una reacción de hipersensibilidad (“alergia”) generalmente retardada (puede aparecer entre las 24 y 72 horas tras la exposición a dicho excipiente).
- Inflectra<sup>®</sup>: Contiene sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle. También contiene Polisorbato 80.
- Remicade<sup>®</sup>: Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 80. Contiene sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.
- Remsina<sup>®</sup> (Polvo para concentrado para solución para perfusión intravenosa): Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio.

Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 80. Contiene sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.

- Remsina® (plumas y jeringas precargadas): Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. Cada pluma o jeringa precargada contiene 45 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa, un tipo de azúcar. Si tiene intolerancia a ciertos azúcares o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, no debe administrarse este medicamento. También contiene Polisorbato 80.
- Zeesly®: Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 80. Contiene sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.
- Flixabi®: Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 80. Contiene sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.

### **¿Cómo almaceno este medicamento?**

- Los pacientes no deberán almacenar este medicamento, porque se administra en el hospital. Debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) y mantenerlo en el envase con el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Se utiliza en gran cantidad de enfermedades inflamatorias inmunomediadas como tratamiento para reducir signos y síntomas cuando existen “brotes” de la enfermedad y otras terapias previas no han sido efectivas o bien en combinación con otros FAMEs (fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato).
- Recogidas en ficha técnica del fármaco encontramos: enfermedad inflamatoria intestinal (tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa), espondilitis anquilosante, psoriasis pustulosa, psoriasis en placas, artritis psoriásica y artritis reumatoide (normalmente en combinación con metotrexato).
- Otras indicaciones que no se encuentran recogidas en ficha técnica (probablemente por no disponer de ensayos clínicos que las avalen científicamente al tratarse de

enfermedades con baja incidencia) encontramos las uveítis no infecciosas, la enfermedad de Crohn (tratamiento después de la resección quirúrgica); psoriasis pustulosa; pioderma gangrenoso, síndrome de Cogan, estomatitis aftosa recurrente, sarcoidosis, varias enfermedades autoinflamatorias, entre ellas el síndrome de Behçet y el déficit de ADA2 y amiloidosis secundaria entre otros.

### **¿Cuál es la dosis recomendada?**

- La dosis varía según la enfermedad autoinmune que tratemos los médicos.
- Habitualmente, al inicio del tratamiento, lo que llamamos fase de inducción, se utilizan dosis más elevadas (5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera perfusión) y, una vez pasada esta fase, se tiende a utilizar dosis de mantenimiento que correspondería a 5 mg/kg administrados vía venosa cada 8 semanas. Aunque esta es la pauta más frecuente, en ocasiones se aumenta la dosis hasta 10 mg/kg y otras se disminuye el intervalo de administración hasta 4 semanas.
- Cuando el enfermo se encuentra controlado no es infrecuente aumentar el tiempo entre administración de las dosis.

### **¿Cómo se administra infliximab?**

- Como ya hemos mencionado anteriormente, infliximab se administra por vía intravenosa una vez que hayamos preparado el polvo concentrado. Lo normal es que se administre durante un periodo de 2 horas de infusión. Por lo tanto, la administración del mismo debe de ser en medio hospitalario o centro sanitario habilitado para ello (como por ejemplo, hospital de día médico).

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis. No obstante, hay publicaciones en las que se ha utilizado el fármaco en pacientes con artritis reumatoide e insuficiencia renal moderada observándose incluso una estabilización en la progresión de la insuficiencia renal. Por lo tanto, en cada caso el médico hará una valoración de la actitud que se debe tomar.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis en situaciones de insuficiencia hepática avanzada, una situación afortunadamente poco frecuente.

### **¿Qué hago si olvido una dosis Infiximab?**

- En caso de que se olvide o no se acuda a una cita para recibir infiximab por cualquier causa, lo ideal es concertar una cita lo más pronto posible. El calendario de administraciones se modificará en relación a ello.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Los efectos adversos asociados con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (grupo de fármacos a los que pertenece infiximab), pueden ser potencialmente graves. Sin embargo, estos riesgos debemos interpretarlos en el contexto de los posibles beneficios y de los efectos adversos asociados con las terapias convencionales para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas.
- En concreto, en el caso de infiximab, vamos a hablar sobre aquellas reacciones adversas que suscitan mayor interés y que debemos tener en cuenta para poder actuar rápidamente en caso necesario (suspender fármaco), teniendo en cuenta en general que se trata de casos raros y hay que individualizar cada paciente.

#### Reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad

- Rara vez puede producir reacciones tipo alérgico o shock anafiláctico.

#### Formación de anticuerpos

- Se han descritos casos en los que se produce “inmunidad frente al fármaco” (formación de anticuerpos anti-fármaco neutralizantes) lo que puede estar asociado con la pérdida de eficacia del mismo.

#### Infecciones graves

- Los pacientes tratados con infiximab tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden provocar la hospitalización o la muerte. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides. Debemos suspenderlo si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis.

#### Trastorno autoinmune

- En pacientes en tratamiento con anti-TNF pueden formarse autoanticuerpos (anticuerpos que actúan “contra el propio cuerpo”) aunque rara vez da lugar a una enfermedad autoinmune, incluido el *lupus-like* (enfermedad que simula un lupus); por ello la importancia de monitorizar a los pacientes y suspender si se desarrollan síntomas (vigilancia estrecha por los médicos que instauran estos tratamientos).

### Enfermedad desmielinizante

- Se han descrito casos raros de aparición o exacerbación de trastornos desmielinizantes (p. Ej., esclerosis múltiple, neuritis óptica, enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré).

### Insuficiencia cardíaca

- Hay casos descritos de insuficiencia cardíaca de inicio (fundamentalmente clínica de ahogo, cansancio al poco de caminar o al realizar un esfuerzo algo mayor, e hinchazón de piernas) o bien empeoramiento de clase funcional (pacientes cardiopatas que empeoran clínicamente dichos síntomas) en relación con el uso de infliximab.
- Por ello debemos utilizarlo con precaución en pacientes con patología del corazón de base o vigilar cualquier síntoma cardiológico de *novo*.

### Trastornos hematológicos

- La sangre está compuesta fundamentalmente por tres tipos de células: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. La neutropenia (descenso de los glóbulos blancos) puede ocurrir en pacientes que fármacos anti-TNF, pero generalmente es leve. La pancitopenia (disminución de los 3 tipos de células de la sangre) y la anemia aplásica (disminución glóbulos rojos) son raras.

### Reacciones a nivel cardíaco o cerebral durante y después de la infusión.

- Se han llegado a notificar ictus, infarto de corazón, bajada de tensión arterial, hipertensión y arritmias dentro de las 24 horas posteriores a la administración del fármaco. También se ha informado de pérdida transitoria de la visión durante o dentro de las 2 horas posteriores a la infusión. Vigilancia estrecha y suspender inmediatamente si reacción grave de este tipo.

### Reacciones hepáticas

- Algunos pacientes que recibieron infliximab han desarrollado problemas hepáticos graves. Los síntomas por los que debemos estar atentos pueden ser piel y ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro, dolor o hinchazón en la parte superior derecha del estómago, dolor en las articulaciones, erupciones en la piel o fiebre.

### Tuberculosis

- El tratamiento con infliximab se ha asociado con tuberculosis activa (puede ser diseminada o extrapulmonar) o reactivación de infecciones latentes. Es papel de los médicos, evaluar a los pacientes en busca de factores de riesgo de tuberculosis e

infección tuberculosa latente y en caso de positividad, tratarlo antes del inicio de la terapia inmunosupresora.

### Malignidad

- Este es un tema muy debatido. Los últimos estudios no parecen confirmar que haya un riesgo elevado de desarrollar un cáncer y, de existir ese riesgo, sería mínimo.
- Es cierto que se han descrito casos de neoplasias en niños y adolescentes en tratamiento con Remicade® (y en general con cualquier fármaco anti-TNF). La mitad de los casos son linfomas (de Hodgkin y no Hodgkin) y los otros casos son variados, pero incluyen neoplasias que no se observan típicamente en esta población. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento previo o concomitante con azatioprina o mercaptopurina en el momento del diagnóstico o antes. Se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes que reciben agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral, incluido infliximab.

### **¿Y si recibo más dosis de la cuenta?, ¿qué puedo notar yo?**

- Como este medicamento se administra en ámbito hospitalario, ya sea por su médico o enfermero, es poco probable que se administre infliximab en exceso. No obstante, se desconocen los efectos adversos de “sobredosis” de infliximab. En caso de que ocurriese, no existe por el momento antídoto específico para infliximab. En este hipotético caso, se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- Durante el embarazo lo mejor es no tomar ningún medicamento. No obstante, si es preciso, se puede utilizar infliximab. Se considera que los fármacos anti-TNF tienen un riesgo bajo-moderado cuando se utilizan durante el embarazo (no más riesgo de infecciones ni de defectos congénitos o prematuridad que los grupos control). Es más, existe mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y de bajo peso al nacer en aquellos casos en que la enfermedad de base no esté controlada, fundamentalmente la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Todos los inhibidores del TNF-alfa se consideran medicamentos de categoría B de la FDA para el embarazo (están permitidos tomarlos, pero con precaución).

## ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- Pueden atravesar la placenta y se ha detectado en la sangre de los bebés hasta 6 meses tras el nacimiento. No obstante, hoy en día se considera un fármaco seguro y su uso no debe hacer que se suspenda la lactancia.
- No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, vacuna frente rotavirus) al bebé durante al menos 6 meses tras el nacimiento si durante el embarazo la madre estuvo en tratamiento con infliximab.

## ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster):** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de infliximab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Oluminat®) y tofacitinib (Xeljanz®):** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina:** Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Infliximab puede potenciar su efecto inmunosupresor.

### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas:** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea:** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la infliximab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida:** Infliximab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir

continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

Intensificar el control en pacientes con:

- **Azatioprina:** El uso combinado obliga a hacer controles más estrechos.

**¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo recibo?**

- Cómo sucede con prácticamente todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos. En este caso, antes de comenzar el tratamiento se hará un análisis de sangre y orina, varias serologías para ver si hay una infección por algún virus (VIH y hepatitis B y C), prueba cutánea de contacto con tuberculosis, radiografía de tórax y test de embarazo (a las mujeres en edad fértil).
- Para prevenir el riesgo de infecciones sería recomendable administrar la vacuna antineumocócica y la de la gripe, así como valorar la vacuna de la hepatitis B, siempre a criterio del médico responsable y antes de comenzar el tratamiento.
- Mientras reciba el tratamiento se hará un seguimiento regular en consulta cada 2-4 meses en la que se practicará: una entrevista para conocer los síntomas de su enfermedad, una exploración física general y de sus articulaciones, un análisis de sangre y orina y además, se le solicitará información sobre los fármacos que está tomando y de cualquier molestia que experimente en relación con ellos.

**¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspenderlo entre 4-5 semanas antes de la intervención siempre y cuando sea posible programarla. Esto es debido al potencial incremento del riesgo de infección durante el tratamiento. Reiniciar 1 mes después de la cirugía.

**¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. Los anti-TNF en general son fármacos de actuación relativamente rápida, más que los inmunodepresores clásicos. El comienzo de acción es esperable en 1-2 semanas y el efecto máximo en unos 3 meses.
- En el caso de uveítis se observa la mejoría prácticamente desde el día siguiente de la administración.

**¿Me puedo vacunar si estoy en tratamiento con infliximab?**

- Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen:

sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con infliximab y en general para los inmunosupresores.

- La respuesta a las vacunas puede verse disminuida, aunque no de forma significativa. Los pacientes deben tener actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva,
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## Advertencias

Los pacientes tratados con este grupo de fármacos tienen un mayor riesgo de desarrollar **infecciones graves** (es lo más importante y por lo que los médicos debemos estar alerta ya que pueden provocar la hospitalización o incluso desenlace fatal). La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides. Debemos suspenderlo en el caso de que el paciente desarrolle una infección grave o sepsis.

Las infecciones notificadas incluyen las siguientes:

**Tuberculosis activa (TB)**, incluida la reactivación de TB latente. Realizar pruebas de tuberculosis latente a los pacientes antes y durante el uso de Remicade® es fundamental y, en caso de que resulte positivo, hay que iniciar el tratamiento específico de la infección latente (antes del uso de los inmunosupresores).

**Hepatitis B.** existen casos descritos, aunque raros, de reactivación de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos del virus (pacientes que no tienen infección activa pero el virus permanece como dormido o latente), generalmente en pacientes que reciben inmunosupresores concomitantes. Por tanto, es necesario evaluar el VHB antes del inicio de la terapia inmunosupresora en todos los pacientes e incluso meses después de la suspensión de Remicade® por su potencial capacidad de reactivación.

**Infecciones fúngicas invasivas**, que incluyen **histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergilosis, blastomycosis y neumocistosis**. Los pacientes con

histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada (extendida) en lugar de localizada.

**Infecciones** bacterianas, virales y de otro tipo causadas por patógenos **oportunistas**, como *Legionella* y *Listeria*.

En cuanto al incremento del riesgo de tumores, los últimos estudios no parecen confirmar que haya un riesgo elevado de desarrollar un cáncer y, de existir ese riesgo, sería mínimo.

Es cierto que se han descrito casos de neoplasias en niños y adolescentes en tratamiento con Remicade® (y en general con cualquier fármaco anti-TNF). La mitad de los casos son linfomas (de Hodgkin y no Hodgkin) y los otros casos son variados, pero incluyen neoplasias que no se observan típicamente en esta población. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento previo o concomitante con azatioprina o mercaptopurina en el momento del diagnóstico o antes. Se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes que reciben agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral, incluido infliximab.

El riesgo de cáncer nuevo o recurrencia del cáncer entre pacientes con antecedentes de cáncer y uso de terapia anti-TNF es similar al riesgo con terapias modificadoras de la enfermedad no biológicas, es decir, con diferentes inmunosupresores.

# ADALIMUMAB

---

Georgina Fatoul del Pino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Humira®, Amgevita®, Hyrimoz®, Idacio®, Hulio®, Imraldi®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Anticuerpo monoclonal completamente humano; inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, una molécula que está implicada en el desarrollo y mantenimiento de muchas enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

## Presentación:

- Solución inyectable en pluma precargada.
- Solución inyectable en jeringa precargada.
- Jeringas o plumas precargadas de 20 mg, 40 mg y 80 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de las jeringas y plumas precargadas?

- Aquellas personas que sean **alérgicas al látex**: el embalaje (la cubierta de la aguja de la jeringa precargada y el autoinyector) puede contener látex.
- **Alergia a polisorbato 80**: Algunas formas de dosificación pueden contener polisorbato 80 (también conocido como **Tween 80**). Las personas alérgicas pueden desarrollar una reacción alérgica. Se trataría de una reacción de hipersensibilidad (“alergia”) generalmente reacción retardada (puede aparecer entre las 24 y 72 horas tras la exposición a dicho excipiente).
- **Amgevita® 20 y 40 mg jeringas precargadas y 40 mg pluma precargadas**: Contiene sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle. También contiene Polisorbato 80.
- **Humira® 20 y 40 mg jeringas precargadas y 40 7 80 mg pluma precargadas**: Contienen manitol y polisorbato 80.
- **Hyrimoz® 40 mg jeringas precargadas y 40mg pluma precargadas**: Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 80.

- **Idacio® 40 mg jeringas precargadas, 40 mg plumas precargadas y 40 mg solución inyectable:** Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 80.
- **Hulio® 40 mg jeringas precargadas, 40 mg plumas precargadas:** Cada pluma o jeringa precargada contiene 38,2 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa, un tipo de azúcar. Si tiene intolerancia a ciertos azúcares o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, no debe administrarse este medicamento. Además, contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 80.
- **Imraldi® 40 mg jeringas precargadas, 40 mg plumas precargadas:** Cada pluma o jeringa precargada contiene 20 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa, un tipo de azúcar. Si tiene intolerancia a ciertos azúcares o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, no debe administrarse este medicamento. Además, contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio. También contiene Polisorbato 20.

### ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Se debe conservar en la nevera (2°C - 8°C). Nunca congelar.
- Es importante guardarlo dentro del embalaje para protegerlo de la luz. La jeringa precargada o la pluma precargada se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C durante un periodo de hasta 14 días. La jeringa precargada o la pluma precargada se tienen que proteger de la luz y desechar si no se usan dentro de este periodo de 14 días.

### ¿Para qué se usa este medicamento?

- Se utiliza en gran cantidad de enfermedades inflamatorias inmunomediadas como tratamiento para reducir signos y síntomas cuando existen “brotes” de la enfermedad y otras terapias previas no han sido efectivas o bien en combinación con otros FAMEs (fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato).

- Recogidas en ficha técnica del fármaco encontramos: enfermedad inflamatoria intestinal (tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa), espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, psoriasis en placas, artritis psoriásica, artritis reumatoide, hidrosadenitis supurativa y uveítis.
- Hay otras indicaciones que no se encuentran recogidas en ficha técnica (probablemente por no disponer de ensayos clínicos que las avalen científicamente, al tratarse de enfermedades con baja incidencia), entre ellas el pioderma gangrenoso, la estomatitis aftosa, varias enfermedades autoinflamatorias, entre ellas el síndrome de Behçet y el déficit de ADA2 (DADA2), sarcoidosis, síndrome de Cogan, etc.

### ¿Qué dosis es la habitual?

La dosis varía según la enfermedad autoinmune que tratemos los médicos.

Habitualmente, al inicio del tratamiento, lo que llamamos fase de inducción, se utilizan dosis más elevadas (que varían entre 80 mg-160 mg subcutáneos en dosis única o bien administrada en dos días consecutivos) y, una vez pasada esta fase, se tiende a utilizar dosis de mantenimiento de 40 mg subcutáneos cada dos semanas, que se puede prolongar una vez conseguido el control de la enfermedad.

### ¿Cómo se administra este medicamento?

- Se administra mediante una inyección en la parte grasa de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar en la parte superior del muslo o en la zona del abdomen.
- Importante lavarse las manos antes y después de su uso.
- Si la administramos en el abdomen, mantener al menos 3-4 cm de distancia del ombligo y nunca administrar sobre piel dañada (herida, enrojecida, indurada, etc.).
- Para que la inyección sienta mejor, se puede sacar el fármaco del frigorífico y dejarlo a temperatura ambiente unos 30 minutos antes de usarlo, siempre y cuando no se quite la tapa y nunca calentarlo. Es importante desechar la jeringa o la pluma precargada después de su uso (no utilizar la misma jeringa más de una vez).
- En cuanto a los **viales**, se debe desechar la jeringa usada con la aguja protegida y el vial con el adaptador del vial adjunto en un contenedor para eliminar objetos punzantes.

### Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.
- No obstante, de los casos recogidos en la literatura no parece que la insuficiencia renal sea un problema para poder utilizar el fármaco.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- En caso de que nos olvidemos administrar una inyección, intentar inyectarse la siguiente dosis de adalimumab tan pronto como lo recordemos. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Los efectos adversos asociados con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), pueden ser potencialmente graves. Sin embargo, estos riesgos debemos interpretarlos en el contexto de los posibles beneficios y de los efectos adversos asociados con las terapias convencionales para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas.
- En concreto, en el caso de adalimumab, vamos a hablar sobre aquellas reacciones adversas que suscitan mayor interés y que debemos tener en cuenta para poder actuar rápidamente en caso necesario (suspender fármaco), teniendo en cuenta en general que se trata de casos raros y hay que individualizar cada paciente.

#### Reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad

- Rara vez puede producir reacciones tipo alérgico o shock anafiláctico.

#### Formación de anticuerpos

- Se han descritos casos en los que se produce “inmunidad frente al fármaco” (se formarían anticuerpos dirigidos contra adalimumab que neutralizarían su función, por eso se llaman neutralizantes) lo que puede estar asociado con la pérdida de eficacia del mismo. Como adalimumab es un anticuerpo humano esta situación es menos probable que con otros anti-TNF que no lo son.

#### Infecciones graves

- Los pacientes tratados con adalimumab tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden provocar la hospitalización o la muerte. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides. Debemos suspenderlo si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis.

- La tuberculosis es una infección que puede activarse en pacientes tratados con anti-TNF. Por eso el médico, antes de comenzar el tratamiento, hará una serie de pruebas a fin de minimizar ese riesgo.

### Malignidad

- Se han presentado linfomas y otros cánceres en niños y adolescentes en tratamiento con adalimumab y otros fármacos similares (dentro del grupo anti-TNF). A destacar, un tipo raro de cáncer llamado linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), enfermedad que cursa de forma agresiva y desenlace fatal. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente con un inhibidor del TNF en el momento del diagnóstico o antes. Se ha observado mayor relación durante el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa y mayor prevalencia en varones jóvenes.
- Hoy en día se considera que el riesgo de desarrollar un proceso tumoral es mínimo y que los pacientes con antecedentes de un cáncer que reciben un anti-TNF no tienen más riesgo de desarrollar una recidiva que los que no lo utilizan.

### Trastorno autoinmune

- En pacientes en tratamiento con adalimumab puede desarrollarse la formación de autoanticuerpos (son anticuerpos que actúan “contra el propio cuerpo”) que no tiene trascendencia. Rara vez da lugar a una enfermedad autoinmune, incluido el “*lupus-like*” (enfermedad que simula un lupus); por ello la importancia de monitorizar a los pacientes y suspender si se desarrollan síntomas (vigilancia estrecha por los médicos que instauran estos tratamientos).

### Enfermedad desmielinizante

- Se han descrito casos raros de aparición o exacerbación de trastornos desmielinizantes (p. Ej., esclerosis múltiple, neuritis óptica, enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré). Adalimumab está contraindicado cuando hay estos antecedentes.

### Insuficiencia cardíaca

- Hay casos descritos de inicio o deterioro de manifestaciones clínicas previas de insuficiencia cardíaca (ahogo, cansancio al poco de caminar o con pequeños esfuerzos, hinchazón de piernas, etc.) En pacientes tratados con adalimumab.
- Por eso se contraindican en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y, en caso de aparecer alguno de estos síntomas, se consultará con el médico que indicó el fármaco.

### Trastornos hematológicos

- La sangre está compuesta fundamentalmente por tres tipos de células: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. La neutropenia (descenso de los glóbulos blancos) puede ocurrir en pacientes que fármacos anti-TNF, pero generalmente es leve. La pancitopenia (disminución de los 3 tipos de células de la sangre) y la anemia aplásica (disminución glóbulos rojos) son raras. Es fundamental controles analíticos periódicos.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- Durante el embarazo lo mejor es no tomar ningún medicamento. No obstante, si es preciso, se puede utilizar adalimumab. Se considera que tiene un riesgo bajo-moderado cuando se utilizan durante el embarazo (no más riesgo de infecciones ni de defectos congénitos o prematuridad que los grupos control). Es más, existe mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y de bajo peso al nacer en aquellos casos en que la enfermedad de base no esté controlada, fundamentalmente la enfermedad inflamatoria intestinal.

### **¿Qué hago si tomo más dosis de la cuenta?**

- En ese caso se consultará con el médico que indicará la actitud a seguir. No existe por el momento antídoto específico para adalimumab.
- En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### **¿Puede administrarse durante la lactancia?**

- Adalimumab puede usarse durante la lactancia.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.

- En general, no se recomienda la asociación de adalimumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, belimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Oluminat®) y tofacitinib (Xeljanz®)**. Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina**. Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Adalimumab puede potenciar su efecto inmunosupresor.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas**. Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea**. Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la adalimumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida**. Adalimumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos fármacos se combinan. Por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

#### Intensificar el control en pacientes con:

- **Azatioprina**. El uso combinado obliga a hacer controles más estrechos.
- **Ciclosporina**. Adalimumab puede disminuir las concentraciones de ciclosporina en sangre.
- **Warfarina**. Es un anticoagulante. Adalimumab puede disminuir las concentraciones de warfarina en sangre.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo recibo?**

- Cómo sucede con prácticamente todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos. En este caso, antes de comenzar el tratamiento se hará un análisis de sangre y orina, varias serologías para ver si hay una infección por

algún virus (VIH y hepatitis B y C), prueba cutánea de contacto con tuberculosis, radiografía de tórax y test de embarazo (a las mujeres en edad fértil).

- Para prevenir el riesgo de infecciones sería recomendable administrar la vacuna antineumocócica y la de la gripe, así como valorar la vacuna de la hepatitis B, siempre a criterio del médico responsable y antes de comenzar el tratamiento.
- Mientras reciba el tratamiento se hará un seguimiento regular en consulta cada 2-4 meses en la que se practicará: una entrevista para conocer los síntomas de su enfermedad, una exploración física general y de sus articulaciones, un análisis de sangre y orina y además, se le solicitará información sobre los fármacos que está tomando y de cualquier molestia que experimente en relación con ellos.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspenderlo entre 1-2 semanas antes de la intervención siempre y cuando sea posible programarla. Esto es debido al potencial incremento del riesgo de infección durante el tratamiento. Reiniciar 1-2 semanas postcirugía, una vez haya cicatrizado la herida quirúrgica.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. Los anti-TNF en general son fármacos de actuación relativamente rápida, más que los inmunodepresores clásicos. El comienzo de acción es esperable en 1-2 semanas y el efecto máximo en unos 3 meses.

### **¿Me puedo vacunar si estoy en tratamiento con adalimumab?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con adalimumab y en general para los inmunosupresores.
- La respuesta a las vacunas puede verse disminuida, aunque no de forma significativa. Los pacientes deben tener actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## Advertencias

Los pacientes tratados con este grupo de fármacos tienen un mayor riesgo de desarrollar **infecciones graves** (es lo más importante y por lo que los médicos debemos estar alerta ya que pueden provocar la hospitalización o incluso desenlace fatal). La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides. Debemos suspenderlo en el caso de que el paciente desarrolle una infección grave o sepsis.

Las infecciones notificadas incluyen las siguientes:

**Tuberculosis activa (TB)**, incluida la reactivación de TB latente. Realizar pruebas de tuberculosis latente a los pacientes antes y durante el uso de adalimumab es fundamental y, en caso de que resulte positivo, hay que iniciar el tratamiento específico de la infección latente (antes del uso de los inmunosupresores).

**Hepatitis B:** existen casos descritos, aunque raro, de reactivación de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos del virus (pacientes que no tienen infección activa, pero en los que el virus permanece latente), generalmente en pacientes que reciben inmunosupresores concomitantes. Por tanto, es necesario evaluar el VHB antes del inicio de la terapia inmunosupresora en todos los pacientes e incluso meses después de la suspensión de adalimumab por su potencial capacidad de reactivación.

**Infecciones fúngicas invasivas**, que incluyen **histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis**. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada (extendida) en lugar de localizada.

**Infecciones** bacterianas, virales y de otro tipo causadas por patógenos **oportunistas**, como **Legionella** y **Listeria**.

En cuanto al desarrollo de tumores las cosas no están nada claras. Se han comunicado linfomas y otros cánceres en niños y adolescentes en tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). No obstante, los últimos estudios no parecen confirmar que haya un riesgo elevado de desarrollar un cáncer y, de existir ese riesgo, sería mínimo.

El riesgo de cáncer nuevo o recurrencia del cáncer entre pacientes con antecedentes de cáncer y uso de terapia anti-TNF es similar al riesgo con terapias modificadoras de la enfermedad no biológicas, es decir, con diferentes inmunosupresores.

# CERTOLIZUMAB PEGOL

---

Georgina Fatoul del Pino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marca comercial:** Cimzia®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un fragmento de unión a antígeno (Fab') de un anticuerpo monoclonal humanizado que está químicamente unido al polietilenglicol y actúa frente al TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa), una molécula implicada en el desarrollo y mantenimiento de una gran cantidad de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

## Presentación:

- Cimzia® 200 mg solución inyectable en pluma precargada
- Cimzia® 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Cimzia® 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- El embalaje (protector de la aguja dentro de la tapa extraíble de la jeringa precargada) puede contener un plástico derivado del látex de caucho natural.
- Contiene menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- Se debe conservar en nevera (2°C-8°C). No congelar. Conservar la pluma o jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. Las plumas precargadas pueden conservarse a temperatura ambiente (no superior a 25°C) durante un periodo único máximo de 10 días protegidas de la luz. Al final de este periodo las plumas precargadas deben usarse o desecharse.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Se utiliza en gran cantidad de enfermedades inflamatorias inmunomediadas como tratamiento para reducir signos y síntomas cuando existen “brotes” de la enfermedad

y otras terapias previas no han sido efectivas o bien en combinación con otros FAMES (fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato).

- Recogidas en ficha técnica del fármaco encontramos: espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, enfermedad de Crohn, psoriasis en placas, artritis psoriásica, artritis reumatoide.
- Otras indicaciones que no se encuentran recogidas en ficha técnica (probablemente por no disponer de ensayos clínicos que las avalen científicamente al tratarse de enfermedades con baja incidencia) son otras enfermedades autoinmunes, entre las que destacamos las uveítis no infecciosas, la enfermedad de Crohn (enfermedad perianal/fistulizante), sarcoidosis, y varias enfermedades autoinflamatorias como el síndrome de Behçet y el déficit de ADA 2 (DADA2).

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Dosis de inducción (inicial):
- La dosis inicial recomendada de 400 mg (administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4.
- Dosis de mantenimiento:
- A partir de la semana 6 la dosis recomendada es una inyección (200 mg) cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas.

### **¿Cómo se administra este fármaco?**

- En relación a las jeringas y plumas precargadas, antes de aplicar la inyección, debemos dejar que alcance la temperatura ambiente (nunca calentarlo), sacándolo de la nevera 30 minutos antes. Debe desecharse la jeringa después de su uso. Lo ideal es no usar la misma jeringa más de una vez.
- Normalmente se inyecta en el muslo o en el vientre. Sin embargo, no debe inyectarse en zonas donde la piel esté enrojecida o presente hematomas o durezas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis. Hay casos descritos en la literatura de pacientes con AR en diálisis tratados con el fármaco, sin problema.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.

### ¿Qué hago si me olvido de una dosis?

- En caso de olvidarse una dosis, se debe inyectar la siguiente dosis tan pronto como lo recuerden y continuar inyectándose las dosis siguientes como se les indicó.

### ¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?

- Todos los medicamentos pueden provocar efectos secundarios. Sin embargo, muchas personas no presentan estos efectos o solo tienen reacciones adversas menores.
- Los efectos adversos asociados con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, en los que está incluido Cimzia®, son potencialmente graves. Sin embargo, estos riesgos deben interpretarse en el contexto de los posibles beneficios y de los efectos adversos asociados con las terapias convencionales para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas (p. Ej., glucocorticoides, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina), que también son importantes y, en muchos casos, mayor.
- En concreto, en el caso de certolizumab vamos a hablar sobre aquellas reacciones adversas que suscitan mayor interés y que debemos tener en cuenta para poder actuar rápidamente en caso necesario (suspender fármaco), teniendo en cuenta en general que se trata de casos raros y hay que individualizar cada paciente.

#### Síntomas gastrointestinales

- Pueden aparecer náuseas, diarrea, dolor abdominal.

#### Trastorno autoinmune

- En pacientes en tratamiento con certolizumab puede desarrollarse la formación de autoanticuerpos (son anticuerpos que actúan “contra el propio cuerpo”) aunque rara vez da lugar a una enfermedad autoinmune, incluido el *lupus-like* (enfermedad que “simula” un lupus); por ello la importancia de monitorizar a los pacientes y suspender si se desarrollan síntomas.

#### Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central

- Se han notificado casos raros de neuritis óptica, convulsiones, neuropatía periférica y enfermedad desmielinizante (p. Ej., esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré; ya sea nueva aparición o exacerbación). Usar con precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente.

### Efectos hematológicos

- Se han referido casos raros de pancitopenia (bajada importante de las células de la sangre: glóbulos rojos, blancos y plaquetas) en pacientes en tratamiento con certolizumab. Debemos los médicos realizar seguimiento activo de los pacientes en tratamiento con Cimzia® con controles analíticos periódicos. Igualmente, aquellos pacientes que tengan ya de base alguna enfermedad hematológica, utilizarlos con mucha precaución si es necesario su uso.

### Insuficiencia cardíaca

- Hay casos descritos de insuficiencia cardíaca de nueva aparición. Fundamentalmente clínica de ahogo, cansancio al poco de caminar o esfuerzo algo mayor e hinchazón de piernas, o bien empeoramiento de clase funcional (pacientes cardiopatas que empeoran clínicamente dichos síntomas) en relación con el uso de certolizumab.
- Debemos utilizarlo con precaución en pacientes con patología del corazón de base o vigilar cualquier síntoma cardiológico de *novo*.

### Hepatitis B

- Se ha producido una reactivación rara del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos del virus, generalmente en pacientes que reciben otros inmunosupresores concomitantes; es fundamental evaluar el VHB antes del inicio en todos los pacientes y en aquellos casos de positividad compatible con infección latente (portador) deberá evaluarse de forma individualizada y tratarse la hepatitis B antes de iniciar certolizumab. Fundamental en el seguimiento es vigilar los signos clínicos y de laboratorio de infección activa no sólo durante el tratamiento sino también varios meses después de la interrupción del mismo en los portadores del VHB.

### Hipersensibilidad

- Aunque raramente, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (alergia) ante la exposición a certolizumab, que incluyen angioedema (edema a nivel de faringe), anafilaxia, disnea (ahogo), hipotensión, erupción cutánea, enfermedad del suero y urticaria con el tratamiento. Algunas de estas reacciones han ocurrido después de la primera dosis. Fundamental es suspender el tratamiento. En caso de que nosotros los médicos nos planteemos utilizar otro fármaco de la misma familia, debemos tener gran precaución.

### Inmunogenicidad

- Puede ser que algunos pacientes en tratamiento con certolizumab desarrollen anticuerpos contra el propio fármaco durante la terapia (reconocer como extraño el

fármaco y crear defensas frente a él). En estos casos, los pacientes con anticuerpos positivos pueden tener una mayor incidencia de reacciones adversas tipo dolor/eritema en el lugar de la inyección, dolor abdominal y eritema nudoso (nodulaciones a nivel de ambas piernas); así mismo la eficacia de certolizumab puede verse reducida.

### Infecciones

- Los pacientes tratados con certolizumab tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves. Las infecciones generalmente se desarrollan en pacientes que reciben agentes inmunosupresores concomitantes (p. ej., metotrexato, corticosteroides) y pueden presentarse como una enfermedad diseminada (en lugar de local). Se han notificado casos de tuberculosis activa (incluida la reactivación de la tuberculosis latente), fúngica invasiva (incluida aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y neumocistosis) y bacterianas, virales u otras infecciones oportunistas (incluidas legionelosis y listeriosis) en pacientes que reciben certolizumab. Es nuestro deber como médicos la vigilancia estrecha de signos y síntomas relacionados con infección para poder suspender tratamiento cuanto antes. Igualmente debemos pensar en utilizar terapia antimicótica empírica (fármacos frente a infecciones que cubran a los hongos) en aquellos pacientes que están en riesgo de infección micótica invasiva y desarrollan una enfermedad sistémica grave.

### Malignidad

- Se han informado linfomas y otras enfermedades malignas en pacientes niños y adolescentes que reciben tratamiento con inhibidores del TNF-alfa. De hecho, certolizumab no está indicado para su uso en pacientes pediátricos. Aproximadamente la mitad de los tumores en niños fueron linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) que son enfermedades malignas hematológicas. El linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un linfoma raro de células T, también se ha asociado con agentes inhibidores del TNF, incluido certolizumab, pero se trataba fundamentalmente de varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa que habían recibido la mayoría tratamiento concomitante con azatioprina y / o 6-mercaptopurina. También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en relación a certolizumab. Importante que realicemos revisiones periódicas de la piel en todos los pacientes durante el tratamiento con certolizumab.

### **Y si recibo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- No existe por el momento antídoto específico. En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier

reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosisificación?

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### ¿Puede administrarse durante el embarazo?

- Todos los inhibidores del TNF-alfa (incluido Cimzia®) se consideran medicamentos de categoría B de la FDA para el embarazo (están permitidos tomarlos, pero con precaución).
- Pueden atravesar la placenta y por tanto llegan al feto. Pero el paso de certolizumab pegol a través de la placenta es mínimo.
- La idea es que certolizumab está autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para ser administrado durante el embarazo y la lactancia.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- Se considera seguro su uso durante la lactancia. No obstante, puede ser prudente evitar su uso en las dos primeras semanas tras el parto ya que puede haber paso significativo a leche hasta los primeros 3 - 4 días postparto y absorción intestinal en el recién nacido.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de certolizumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Olniminat®)** y **tofacitinib (Xeljanz®).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina:** Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Certolizumab puede potenciar su efecto inmunosupresor.

### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas:** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea:** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la certolizumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida:** Certolizumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo recibo?**

- Cómo sucede con prácticamente todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos. En este caso, antes de comenzar el tratamiento se le realizará análisis de sangre y orina, serología de VIH y hepatitis B y C, prueba cutánea de contacto con tuberculosis, radiografía de tórax y test de embarazo (a las mujeres en edad fértil).
- Para prevenir el riesgo de infecciones sería recomendable administrar la vacuna antineumocócica y la de la gripe, así como valorar la vacuna de la hepatitis B, siempre a criterio de su médico y antes de comenzar el tratamiento.
- Mientras reciba el tratamiento se le hará un seguimiento regular en la consulta cada 2-4 meses donde se le practicará: una entrevista para conocer los síntomas de su enfermedad, una exploración física general y de sus articulaciones, un análisis de sangre y orina y, además, se le solicitará información sobre los fármacos que está tomando y de cualquier molestia que experimente en relación con ellos.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Si se trata de una cirugía programada, se recomienda que se programe 3 semanas después de la última dosis. Reiniciar 1-2 semanas postcirugía, una vez haya cicatrizado la herida quirúrgica.

## ¿Me puedo vacunar si estoy en tratamiento con certolizumab?

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con certolizumab y en general para los inmunosupresores.
- La respuesta a las vacunas puede verse disminuida, aunque no de forma significativa. Los pacientes deben tener actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva,
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### Advertencias

Los pacientes tratados con este grupo de fármacos tienen un mayor riesgo de desarrollar **infecciones graves** (es lo más importante y por lo que los médicos debemos estar alerta ya que pueden provocar la hospitalización o incluso desenlace fatal). La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides. Debemos suspenderlo en el caso de que el paciente desarrolle una infección grave o sepsis.

Las infecciones notificadas incluyen las siguientes:

**Tuberculosis activa (TB)**, incluida la reactivación de TB latente. Realizar pruebas de tuberculosis latente a los pacientes antes y durante el uso de certolizumab pegol es fundamental y, en caso de que resulte positivo, hay que iniciar el tratamiento específico de la infección latente (antes del uso de los inmunosupresores).

**Hepatitis B:** existen casos descritos, aunque raro, de reactivación de la hepatitis B en portadores crónicos del virus (pacientes que no tienen infección activa pero el virus permanece “dormido”/latente), generalmente en pacientes que reciben inmunosupresores concomitantes. Por tanto, es necesario evaluar el VHB antes del inicio de la terapia inmunosupresora en todos los pacientes e incluso meses después de la suspensión de certolizumab por su potencial capacidad de reactivación.

**Infecciones fúngicas invasivas**, que incluyen **histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis**. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada (extendida) en lugar de localizada.

**Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo causadas por patógenos oportunistas**, como ***Legionella* y Listeria**.

En cuanto al incremento del riesgo de tumores, los últimos estudios no parecen confirmar que haya un riesgo elevado de desarrollar un cáncer y, de existir ese riesgo, sería mínimo.

Se han descrito linfomas y otros cánceres en niños y adolescentes en tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Pero es una auténtica rareza.

El riesgo de cáncer nuevo o recurrencia del cáncer entre pacientes con antecedentes de cáncer y uso de terapia anti-TNF es similar al riesgo con terapias modificadoras de la enfermedad no biológicas, es decir, con diferentes inmunosupresores.

# GOLIMUMAB

---

Georgina Fatoul del Pino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marca comercial:** Simponi®

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Anticuerpo monoclonal humano; inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. Una molécula relacionada con el desarrollo y mantenimiento de diferentes enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

## Presentación:

- Simponi® 50 mg solución inyectable en pluma precargada. Simponi® 100 mg solución inyectable en pluma precargada.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Cada pluma contiene 41 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa, un tipo de azúcar. Si tiene intolerancia a ciertos azúcares o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, no debe administrarse este medicamento.
- Algunas formas de dosificación pueden contener polisorbato 80 (también conocido como Tween 80). En personas alérgicas puede provocar una reacción de hipersensibilidad (“alergia”) generalmente reacción retardada (puede aparecer entre las 24 y 72 horas tras la exposición a dicho excipiente).
- Una parte de la pluma precargada, la tapa de la aguja, contiene látex.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Debemos conservarlo en la nevera (2°-8° C pero nunca congelar. En caso que fuese necesario, puede permanecer a temperatura ambiente hasta un periodo de 30 días, pero debemos saber que ya no podremos volverlo a guardar en el frigorífico.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Se utiliza en gran cantidad de enfermedades autoinmunes/reumatológicas como tratamiento para reducir signos y síntomas cuando existen “brotos” de la enfermedad

y otras terapias previas no han sido efectivas o bien en combinación con otros fármacos modificadores como el metotrexato.

- Recogidas en ficha técnica del fármaco encontramos: espondiloartritis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y colitis ulcerosa.
- Otras indicaciones que no se encuentran recogidas en ficha técnica (probablemente por no disponer de ensayos clínicos que las avalen científicamente al tratarse de enfermedades con baja incidencia) encontramos las uveítis idiopáticas, la espondiloartritis axial no radiológica, la sarcoidosis y algunas enfermedades autoinflamatorias como el síndrome de Behçet y el déficit de ADA 2 (DADA2).

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- La dosis recomendada para iniciar el tratamiento en las enfermedades reumatológicas donde prima la actividad articular (artritis reumatoide, artritis psoriásica, etc.) es 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. Lo normal es alcanzar la respuesta clínica deseada (control de la enfermedad a tratar) después de 3-4 dosis. Si esto no ocurre y el paciente tiene un peso >100 kg, se puede considerar aumentar la dosis de golimumab a 100 mg administrados una vez al mes, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de ciertas reacciones adversas graves.
- Por otro lado, las enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), se da una dosis de choque de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 50 mg cada 4 semanas. Igualmente, si no hay respuesta clínica, se podrá aumentar la dosis de mantenimiento a 100 mg cada 4 semanas si el peso es >80 kg.

### **¿Cómo se administra este medicamento?**

- Se administran mediante una inyección en la parte grasa de la piel.
- Al estar conservado en la nevera, lo mejor es dejar que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de usarlo (al menos sacarlo del frigo unos 30 minutos antes de su uso).
- Importante: no agitar la solución y no usar la misma jeringa más de una vez.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis. No obstante, de los casos descritos en la literatura se deduce que los fármacos anti-TNF pueden ser una buena alternativa terapéutica en pacientes susceptibles de ser tratados con el fármaco y función renal alterada.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis. Es importante no confundir lo que es una insuficiencia hepática con lo que vulgarmente se entiende por padecer del hígado. La insuficiencia hepática, por fortuna, es muy poco frecuente.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- En caso de que nos olvidemos administrar una inyección en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como lo recordemos, pero es muy importante saber que no se debe inyectar una dosis doble para compensar la olvidada. La siguiente dosis se debe administrar conforme a las siguientes recomendaciones:
- Si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, nos ponemos la dosis olvidada y mantenemos el calendario original.
- Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, nos ponemos la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario a partir de la fecha de esta inyección.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Todos los medicamentos pueden provocar efectos secundarios. Sin embargo, muchas personas no presentan estos efectos o solo tienen reacciones adversas menores.
- Los efectos adversos asociados con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, en los que está incluido golimumab, son potencialmente graves. Sin embargo, estos riesgos deben interpretarse en el contexto de los posibles beneficios y de los efectos adversos asociados con las terapias convencionales para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas (p. Ej., glucocorticoides, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina), que también son importantes y, en muchos casos, mayor.
- En concreto, en el caso de golimumab vamos a hablar sobre aquellas reacciones adversas que suscitan mayor interés y que debemos tener en cuenta para poder actuar rápidamente en caso necesario (suspender fármaco), teniendo en cuenta en general que se trata de casos raros y hay que individualizar cada paciente.
- Los principales efectos adversos son:

#### Trastorno autoinmune

- En pacientes en tratamiento con certolizumab puede desarrollarse la formación de autoanticuerpos (son anticuerpos que actúan “contra el propio cuerpo”) aunque rara vez da lugar a una enfermedad autoinmune, incluido el *Lupus-Like* (enfermedad que

“simula” un lupus); por ello la importancia de monitorizar a los pacientes y suspender si se desarrollan síntomas.

#### Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central

- Se han notificado casos raros de neuritis óptica, convulsiones, neuropatía periférica y enfermedad desmielinizante (p. Ej., esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré; ya sea nueva aparición o exacerbación). Se debe usar con precaución, e incluso suspenderlo, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente.

#### Efectos hematológicos

- Se han notificado casos raros de pancitopenia (bajada importante de las células de la sangre: glóbulos rojos, blancos y plaquetas) en pacientes en tratamiento con golimumab. Debemos los médicos realizar seguimiento activo de los pacientes en tratamiento con Simponi® con controles analíticos periódicos. Igualmente, aquellos pacientes que tengan ya de base alguna enfermedad hematológica, utilizarlos con mucha precaución si es necesario su uso.

#### Insuficiencia cardíaca

- Hay casos descritos de insuficiencia cardíaca, lo que se caracteriza, fundamentalmente por clínica de ahogo, cansancio al poco de caminar o esfuerzo algo mayor e hinchazón de piernas. Puede instaurarse en personas sin datos previos de cardiopatía o bien como empeoramiento de clase la funcional en pacientes con cardiopatía previa, en relación con el uso de Simponi®.
- Debemos utilizarlo con precaución en pacientes con patología del corazón de base o vigilar cualquier síntoma cardiológico de *novo*.

#### Hepatitis B

- Se ha producido una reactivación rara del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos del virus, generalmente en pacientes que reciben otros inmunosupresores concomitantes; es fundamental evaluar el VHB antes del inicio en todos los pacientes y en aquellos casos de positividad compatible con infección latente (portador) deberá evaluarse de forma individualizada y tratarse la hepatitis B antes de iniciar golimumab. Fundamental en el seguimiento es vigilar los signos clínicos y de laboratorio de infección activa no sólo durante el tratamiento sino también varios meses después de la interrupción del mismo en los portadores del VHB.

### Hipersensibilidad

- Aunque raramente, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (alergia) ante la exposición a golimumab, que incluyen angioedema (edema a nivel de faringe), anafilaxia, disnea (ahogo), hipotensión, erupción cutánea, enfermedad del suero y urticaria con el tratamiento. Algunas de estas reacciones han ocurrido después de la primera dosis. Fundamental es suspender el tratamiento. En caso de que nosotros los médicos nos planteemos utilizar otro fármaco de la misma familia, debemos tener gran precaución.

### Infecciones

- Los pacientes tratados con Simponi® tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves. Las infecciones generalmente se desarrollan en pacientes que reciben agentes inmunosupresores concomitantes (p. ej., metotrexato, corticosteroides) y pueden presentarse como una enfermedad diseminada (en lugar de local). Se han notificado casos de tuberculosis activa (incluida la reactivación de la tuberculosis latente), fúngica invasiva (incluida aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y neumocistosis) y bacterianas, virales u otras infecciones oportunistas (incluidas legionelosis y listeriosis) en pacientes que reciben golimumab. Es nuestro deber como médicos la vigilancia estrecha de signos y síntomas relacionados con infección para poder suspender tratamiento cuanto antes. Igualmente debemos pensar en utilizar terapia antimicótica empírica (fármacos frente a infecciones que cubran a los hongos) en aquellos pacientes que están en riesgo de infección micótica invasiva y desarrollan una enfermedad sistémica grave.

### Malignidad

- Se han informado linfomas y otras enfermedades malignas en pacientes niños y adolescentes que reciben tratamiento con inhibidores del TNF-alfa. Aproximadamente la mitad de los tumores en niños fueron linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) que son enfermedades malignas hematológicas. El linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un linfoma raro de células T, también se ha asociado con agentes inhibidores del TNF, incluido golimumab, pero se trataba fundamentalmente de varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa que habían recibido la mayoría tratamiento concomitante con azatioprina y/o 6-mercaptopurina. También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en relación a golimumab. Importante que realicemos revisiones periódicas de la piel en todos los pacientes durante el tratamiento con Simponi®.

### **¿Y si recibo más dosis de la cuenta?, ¿qué puedo notar yo?**

- En caso de que ocurra lo contrario, administrarse más dosis de la que hemos indicado, lo importante es consultar con el médico que indicará la actitud a seguir. No existe por el momento antídoto específico para Simponi®. En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- Todos los inhibidores del TNF-alfa (incluido Simponi®) se consideran medicamentos de categoría B de la FDA para el embarazo (están permitidos tomarlos pero con precaución).
- Pueden atravesar la placenta y por tanto llegan al feto que deberá considerarse como inmunodeprimido entre 1 y 3 meses tras la exposición en el útero.
- En general, el uso de terapias inmunomoduladoras durante el embarazo debe individualizarse para conseguir el control de la enfermedad en la madre y así optimizar los resultados del embarazo.
- A la luz de los datos disponibles, se considera que golimumab tiene un riesgo bajo-moderado cuando se utilizan durante el embarazo (no más riesgo de infecciones ni de defectos congénitos o prematuridad que los grupos control). Es más, existe mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y de bajo peso al nacer en aquellos casos en que la enfermedad de base no esté controlada, fundamentalmente la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Es fundamental la planificación familiar y el consejo preconcepcional. Los niveles séricos del fármaco (niveles en sangre) deben evaluarse antes de la concepción y optimizarse para evitar concentraciones subterapéuticas o niveles altos que pueden aumentar la transferencia placentaria.
- Para el golimumab, la inyección final se puede administrar de 4 a 6 semanas antes de la fecha estimada de parto y luego continuar 48 horas después del mismo.
- Un aspecto a tener en cuenta es que se debe evitar la vacunación con vacunas vivas (p. Ej., vacuna contra el rotavirus) durante los primeros 6 meses de vida del bebé si la exposición a un agente biológico ocurre durante el tercer trimestre del embarazo.

## ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- Deben usarse con precaución en la lactancia. No se sabe si golimumab está presente en la leche materna. No obstante, la decisión final en relación a la lactancia durante el tratamiento con cualquier inhibidor TNF $\alpha$  debe combinar tres factores: considerar el riesgo de exposición del lactante, los beneficios de la lactancia materna para el lactante y los beneficios del tratamiento para la madre.
- Hoy en día se considera que la lactancia mientras se recibe tratamiento con golimumab es segura y no debe suspenderse.

## ¿Cuáles son las principales interacciones?

### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de golimumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Oluminat<sup>®</sup>) y Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina:** Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Golimumab puede potenciar su efecto inmunosupresor.

### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspenderlo.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la golimumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Golimumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir

continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

#### Intensificar el control en pacientes con:

- **Azatioprina:** El uso combinado obliga a hacer controles más estrechos.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con prácticamente todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos. En este caso, antes de comenzar el tratamiento se hará un análisis de sangre y orina, varias serologías para ver si hay una infección por algún virus (VIH y hepatitis B y C), prueba cutánea de contacto con tuberculosis, radiografía de tórax y test de embarazo (a las mujeres en edad fértil).
- Para prevenir el riesgo de infecciones sería recomendable administrar la vacuna antineumocócica y la de la gripe, así como valorar la vacuna de la hepatitis B, siempre a criterio del médico responsable y antes de comenzar el tratamiento.
- Mientras reciba el tratamiento se hará un seguimiento regular en consulta cada 2-4 meses en la que se practicará: una entrevista para conocer los síntomas de su enfermedad, una exploración física general y de sus articulaciones, un análisis de sangre y orina y además, se le solicitará información sobre los fármacos que está tomando y de cualquier molestia que experimente en relación con ellos.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Si se trata de una cirugía programada, se recomienda que se programe entre 4 y 5 semanas después de la última dosis. Reiniciar 1-2 semanas postcirugía, una vez haya cicatrizado la herida quirúrgica.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. Los anti-TNF en general son fármacos de actuación relativamente rápida, más que los inmunodepresores clásicos. El comienzo de acción es esperable en 1-2 semanas y el efecto máximo en unos 3 meses.

### **¿Puedo vacunarme si estoy en tratamiento con golimumab?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse

durante el tratamiento con golimumab, ni en los 3 meses siguientes de la última dosis. Esto es así, en general, para los inmunosupresores.

- La respuesta a las vacunas puede verse disminuida, aunque no de forma significativa. Los pacientes deben tener actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## Advertencias

Los pacientes tratados con este grupo de fármacos tienen un mayor riesgo de desarrollar **infecciones graves** (es lo más importante y por lo que los médicos debemos estar alerta ya que pueden provocar la hospitalización o incluso desenlace fatal). La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides. El médico lo suspenderá en el caso de que el paciente desarrolle una infección grave o sepsis.

Las infecciones notificadas incluyen las siguientes:

**Tuberculosis activa (TB)**, incluida la reactivación de TB latente. Habitualmente se realizan pruebas de tuberculosis latente a los pacientes antes y durante el uso de golimumab y, en caso de que resulte positivas, se inicia el tratamiento específico correspondiente.

**Hepatitis B:** existen casos descritos, aunque raro, de reactivación de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos del virus (pacientes que no tienen infección activa pero el virus permanece latente (como dormido), generalmente en pacientes que reciben inmunosupresores concomitantes. Por tanto, es necesario evaluar el VHB antes del inicio de la terapia inmunosupresora en todos los pacientes e incluso meses después de la suspensión de golimumab por su potencial capacidad de reactivación.

**Infecciones fúngicas invasivas**, que incluyen **histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergilosis, blastomycosis y neumocistosis**. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada (extendida) en lugar de localizada.

**Infecciones** bacterianas, virales y de otro tipo causadas por patógenos **oportunistas**, como *Legionella* y *Listeria*.

Respecto al tema del posible desarrollo de tumores, es cierto que se han presentado linfomas y otros cánceres en niños y adolescentes en tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). No obstante, el riesgo de desarrollar algún cáncer, de existir, sería mínimo.

El riesgo de cáncer nuevo o recurrencia del cáncer entre pacientes con antecedentes de cáncer y uso de terapia anti-TNF es similar al riesgo con terapias modificadoras de la enfermedad no biológicas, es decir, con diferentes inmunosupresores.

# ETANERCEPT

---

Georgina Fatoul del Pino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Enbrel<sup>®</sup>, Benepali<sup>®</sup>, Erelzi<sup>®</sup>.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Se trata de un fármaco biológico. En concreto de un anti-TNF $\alpha$ . Es decir, que su función es disminuir los efectos de esa molécula que está implicada en la inflamación presente en muchas enfermedades. Se diferencia de otros fármacos anti-TNF por su composición y forma de actuar. La molécula de etanercept está compuesto de 2 partes, una de ellas es una porción de la inmunoglobulina humana y la otra es un receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). En conjunto, el fármaco se unirá al TNF- $\alpha$  circulante bloqueando su acción.

## Presentación:

- Enbrel<sup>®</sup> 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Enbrel<sup>®</sup> 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Enbrel<sup>®</sup> 25 mg solución inyectable en pluma precargada
- Enbrel<sup>®</sup> 50 mg solución inyectable en pluma precargada
- Enbrel<sup>®</sup> 10mg solución inyectable para uso pediátrico.
- Erelzi<sup>®</sup> 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Erelzi<sup>®</sup> 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Erelzi<sup>®</sup> 50 mg solución inyectable en pluma precargada
- Benepali<sup>®</sup> 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Benepali<sup>®</sup> 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Benepali<sup>®</sup> 25 mg solución inyectable en pluma precargada
- Benepali<sup>®</sup> 50 mg solución inyectable en pluma precargada

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Las jeringas y plumas precargadas contienen menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.
- También contienen sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes, no debería afectarle.

- Las presentaciones de etanercept en pluma precargada, una parte de la pluma precargada, la tapa de la aguja, contiene látex.

### **¿Cómo almaceno en casa este medicamento?**

- Se debe conservar en la nevera (2°C - 8°C). Nunca congelar. Es importante guardarlo dentro del embalaje para protegerlo de la luz. La jeringa o la pluma precargadas se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C durante un periodo de hasta 4 semanas. La jeringa o la pluma precargadas se tienen que proteger de la luz y desechar si no se usan dentro de este periodo de 4 semanas.

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Se utiliza en gran cantidad de enfermedades inflamatorias inmunomediadas como tratamiento para reducir signos y síntomas cuando existen “brotes” de la enfermedad y otras terapias previas no han sido efectivas o bien en combinación con otros fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato.
- Recogidas en ficha técnica del fármaco encontramos: espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil poliarticular.
- Otras indicaciones que no se encuentran recogidas en ficha técnica (probablemente por no disponer de ensayos clínicos que las avalen científicamente al tratarse de enfermedades con baja incidencia) encontramos la enfermedad de injerto contra huésped aguda y la espondiloartritis axial no radiológica.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- La dosis recomendada son 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana.
- Muchas veces, una vez que la enfermedad está controlada, el médico puede prolongar el tiempo entre la administración de dos dosis.

### **¿Cómo se administra este medicamento?**

- Se administra mediante una inyección en la parte grasa de la piel en la parte superior del muslo, el abdomen o la parte superior del brazo.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.
- No obstante, según publicaciones recientes, se podría utilizar sin necesidad de ajustar la dosis.

## **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.

## **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- En caso de que nos olvidemos administrar una inyección en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como lo recordemos, pero es muy importante saber que no se debe inyectar una dosis doble para compensar la olvidada. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, teniendo en cuenta el nuevo calendario de administración.

## **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Todos los medicamentos pueden provocar efectos secundarios. Sin embargo, muchas personas no presentan efectos secundarios o solo tienen efectos secundarios menores.
- Los efectos adversos asociados con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa son potencialmente graves. Sin embargo, estos riesgos deben interpretarse en el contexto de los posibles beneficios y de los efectos adversos asociados con las terapias convencionales para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas (p. Ej., glucocorticoides, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina), que también son importantes y, en muchos casos, de mayor gravedad.
- Los principales adversos son:

### Reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad

- Pueden ocurrir reacciones alérgicas, más o menos graves, en relación con la administración del fármaco. En caso de aparición de cualquier efecto adverso, la administración del fármaco debe suspenderse y comunicárselo al médico responsable.

### Formación de anticuerpos

- Se han descritos casos en los que se produce “inmunidad frente al fármaco” (se forman anticuerpos anti-fármaco neutralizantes) lo que puede estar asociado con la pérdida de eficacia del mismo.

### Infecciones graves

- Los pacientes tratados con etanercept tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden provocar la hospitalización o la muerte. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando otros inmunosupresores, como metotrexato o corticosteroides, al mismo tiempo.
- Debemos suspenderlo si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis.

### Trastorno autoinmune

- En pacientes en tratamiento con etanercept puede desarrollarse la formación de autoanticuerpos (son anticuerpos que actúan “contra el propio cuerpo”) aunque rara vez da lugar a una enfermedad autoinmune, incluido el *lupus-like* (enfermedad que “simula” un lupus) o la hepatitis autoinmune; por ello la importancia de monitorizar a los pacientes y suspender si se desarrollan síntomas (vigilancia estrecha por los médicos que instauran estos tratamientos).

### Enfermedad desmielinizante

- También se han descrito casos raros de aparición o exacerbación de trastornos desmielinizantes (p. Ej., esclerosis múltiple, neuritis óptica, enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré).
- Puede presentarse con cambios en el estado mental y algunos pueden estar asociados con una discapacidad permanente.
- Antes de iniciar el tratamiento con este tipo de fármacos (anti-TNF) en general, el médico responsable mirará que no haya datos clínicos que sugieran un problema de este tipo previo.

### Insuficiencia cardíaca

- Hay casos descritos de insuficiencia cardíaca (clínica de ahogo, cansancio al poco de caminar o esfuerzo algo mayor e hinchazón de piernas) de nueva aparición o, sobre todo, empeoramiento de la clase funcional en pacientes que ya padecían del corazón.
- Por ello debemos utilizarlo con precaución en pacientes con patología del corazón de base o vigilar cualquier síntoma cardiológico de *novo*.

### Trastornos hematológicos

- La sangre está compuesta fundamentalmente por tres tipos de células: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. La neutropenia (descenso de los glóbulos blancos) puede ocurrir en pacientes que fármacos anti-TNF, pero generalmente es leve. La pancitopenia (disminución de los 3 tipos de células de la sangre) y la anemia aplásica (disminución glóbulos rojos) son raras.
- Es importante seguimiento estrecho con controles analíticos.

### Hepatitis B

- Se ha producido una reactivación rara del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos del virus, generalmente en pacientes que reciben otros inmunosupresores concomitantes.

- Es fundamental descartar una posible infección por el VHB antes del inicio del tratamiento en todos los pacientes. En los casos compatibles con infección latente (portador) deberán evaluarse de forma individualizada y tratarse la hepatitis B antes de iniciar etanercept.
- En los portadores del VHB es fundamental hacer un seguimiento vigilando los signos clínicos y de laboratorio de infección activa no sólo durante el tratamiento sino también varios meses después de la interrupción del mismo.

### **¿Qué hago si recibo más dosis de la cuenta?, ¿qué puedo notar yo?**

- En caso de que ocurra lo contrario, administrarse más dosis de la que hemos indicado, lo importante es consultar con el médico que indicará la actitud a seguir. No existe por el momento antídoto específico para etanercept. En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- Todos los inhibidores del TNF-alfa se consideran medicamentos de categoría B de la FDA para el embarazo. Es decir, está permitidos tomarlos, pero con precaución y solo si es estrictamente necesario.
- Pueden atravesar la placenta y por tanto llegan al feto que deberá considerarse como inmunodeprimido entre 1 y 3 meses de la exposición en el útero; no se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Enbrel® administrada a la madre).
- No obstante, a la luz de los datos disponibles, se considera que etanercept tiene un riesgo bajo-moderado cuando se utilizan durante el embarazo (no más riesgo de infecciones ni de defectos congénitos o prematuridad que los grupos control).
- No obstante, cada caso hay individualizarlo y hacer un seguimiento estrecho por médicos expertos, tanto en enfermedades autoinmunes como en obstetricia.

### **¿Puede administrarse durante la lactancia?**

- Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. Pero, salvo en prematuros, no se absorberá por el tubo digestivo del lactante.

- En general se considera un fármaco seguro para el lactante y numerosas sociedades científicas no recomiendan suspenderlo.
- No obstante, es una situación excepcional que siempre debe ser consensuada con la madre.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- **Baricitinib (Olinat®) y tofacitinib (Xeljanz®).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina.** Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Etanercept puede potenciar su efecto inmunosupresor.
- En general, no se recomienda la asociación de etanercept con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de etanercept. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Etanercept puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con prácticamente todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos. En este caso, antes de comenzar el tratamiento se hará un análisis de sangre y orina, varias serologías para ver si hay una infección por algún virus (VIH y hepatitis B y C), prueba cutánea de contacto con tuberculosis, radiografía de tórax y test de embarazo (a las mujeres en edad fértil).
- Para prevenir el riesgo de infecciones sería recomendable administrar la vacuna antineumocócica y la de la gripe, así como valorar la vacuna de la hepatitis B, siempre a criterio del médico responsable y antes de comenzar el tratamiento.
- Mientras reciba el tratamiento se hará un seguimiento regular en consulta cada 2-4 meses en la que se practicará: una entrevista para conocer los síntomas de su enfermedad, una exploración física general y de sus articulaciones, un análisis de sangre y orina y además, se le solicitará información sobre los fármacos que está tomando y de cualquier molestia que experimente en relación con ellos.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspenderlo entre 1-2 semanas antes de la intervención siempre y cuando sea posible programarla. Esto es debido al potencial incremento del riesgo de infección durante el tratamiento. Reiniciar 1-2 semanas postcirugía, una vez haya cicatrizado la herida quirúrgica.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. Los anti-TNF en general son fármacos de actuación relativamente rápida, más que los inmunodepresores clásicos. El comienzo de acción es esperable en 1-2 semanas y el efecto máximo en unos 3 meses.

### **¿Puedo vacunarme si estoy en tratamiento con etanercept?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con etanercept y en general para los inmunosupresores.
- La respuesta a las vacunas puede verse disminuida, aunque no de forma significativa. Los pacientes deben tener actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva,

- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## Advertencias

Los pacientes tratados con este grupo de fármacos tienen un mayor riesgo de desarrollar **infecciones graves**, sobre todo los ancianos. En caso de aparecer síntomas que sugieran una infección, fundamentalmente fiebre, se debe contactar con el médico porque pudiera ser necesario suspender el tratamiento de forma transitoria.

Si algún paciente está en contacto con el virus de la **varicela** (contacto con alguna persona enferma), deberá interrumpir temporalmente el tratamiento y en caso de que se contagie, los médicos debemos tener en cuenta posible tratamiento con inmunoglobulinas específicas.

En pacientes **VIH**, solo se utilizará en casos de estabilización total que valorará el médico.

Debemos también tener precaución en el uso de etanercept en pacientes con **hepatitis alcohólica** moderada o grave porque con el tiempo (a los 6 meses de tratamiento) se ha visto un aumento en la mortalidad.

No se recomienda su uso en pacientes con **granulomatosis con poliangeítis** (enfermedad conocida como Wegener) que están tomando otra terapia inmunosupresora debido a que se ha visto un aumento de neoplasias malignas sólidas no cutáneas.

En pacientes con antecedentes de **trastornos convulsivos** (antecedentes de epilepsia) se debe utilizar con precaución dado que se han visto algunos casos de convulsiones de nueva aparición o exacerbación. Si el paciente tiene antecedentes de convulsiones debe hacérselo saber al médico.

Se han presentado **linfomas** y otros cánceres en niños y adolescentes en tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Pero esto es una rareza.

El riesgo de cáncer nuevo o recurrencia del cáncer entre pacientes con antecedentes de cáncer y uso de terapia anti-TNF es similar al riesgo con terapias modificadoras de la enfermedad no biológicas, es decir, con diferentes inmunosupresores.

## ANTI-CD20

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

- Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra una molécula situada en la superficie de algunos linfocitos responsables de la producción de anticuerpos, entre ellos los autoanticuerpos implicados en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.
- En este grupo consideraremos **rituximab**.

# RITUXIMAB

---

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Mabthera<sup>®</sup>, Ruxience<sup>®</sup>, Truxima<sup>®</sup>, Rixathon<sup>®</sup>.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el linfocito B, una célula de la sangre que se considera de élite para producir una de las líneas de defensa más importante del organismo: los anticuerpos. No solamente tiene esa función, pero quizá es la más conocida y característica. Dado que esta célula tiene multitud de conexiones con otras células relevantes para la inmunidad, al bloquearla puede contribuir a disminuir la inflamación asociada a multitud de procesos, tanto inmunológicos como tumorales de la sangre.

## Presentación:

- Inyectable intravenoso
  - Viales para perfusión intravenosa de 100 mg.
  - Viales para perfusión intravenosa de 500 mg.
- Inyectable subcutáneo
  - MabThera<sup>®</sup>1400 mg 1 vial inyectable 11,7 ml.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los viales?

- Los viales para perfusión intravenosa contienen sodio, 52,6 mg de sodio el vial de 100 mg y 263,2 mg de sodio el vial de 500 mg. Esto es equivalente a 2,6% (por vial de 10 ml) y 13,2% (por vial de 50 ml) de la ingesta de sodio diaria máxima recomendada para un adulto, lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Los pacientes no deberán almacenar este medicamento porque se administra en el hospital. Debe Conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Y mantenerlo en el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- La indicación original de rituximab, por lo que se conoció y fue famoso, fue debido a que cambió el paradigma del tratamiento de las enfermedades tumorales de los ganglios linfáticos: los linfomas no Hodgkin. Asociar rituximab a los esquemas tradicionales de quimioterapia, supuso un cambio en la supervivencia, y en muchos casos se consiguió unas tasas de mayor curación de estas enfermedades.
- Debido a que bloquea los linfocitos B, y estas células están implicados en un sinnúmero de procesos inmunológicos, se han empleado con éxito en muchas enfermedades autoinmunes. Tiene indicación en ficha técnica en la artritis reumatoide, algunas formas de vasculitis (granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica) y el pénfigo.
- Además, debido a la experiencia favorable en otras enfermedades autoinmunes más raras, se utiliza fuera de indicación en una variedad de trastornos inmunológicos autoinmunes tanto sistémicos como órganoespecíficos. Es especialmente útil en el tratamiento de las citopenias inmunomediadas, como la púrpura trombocitopénica o la anemia hemolítica, tanto cuando aparecen de forma individual como cuando hace en el contexto de un lupus eritematoso sistémico.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Se suele administrar de dos formas distintas según la experiencia del médico y, según la enfermedad. Una opción son cuatro administraciones semanales a dosis más bajas. Otra opción son dos administraciones en un mes separadas de 14 días con dosis más altas. En algunas enfermedades, se puede administrar alguna dosis extra en función de la enfermedad, la situación clínica y la experiencia del médico, sobre todo como tratamiento de mantenimiento (como si fuera una “dosis de recuerdo”). En este escenario, la dosis suele ser más baja y ello ocurre entre los 4-6 meses de la administración del primer ciclo de tratamiento.

#### Dependiendo de la patología la pauta de rituximab es diferente:

- Artritis reumatoide. La dosis recomendada de rituximab es de 1.000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1.000 mg. El médico valora la necesidad de más ciclos a las 24 semanas del ciclo anterior. Se repetirá el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.
- Pénfigo vulgar. La dosis recomendada de rituximab es de 1.000 mg administrada en forma de perfusión intravenosa seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1.000 mg en combinación con un ciclo gradual de

glucocorticoides. La terapia de mantenimiento consiste en una perfusión de 500 mg intravenosa en los meses 12 y 18 y después cada 6 meses si fuera necesario.

- Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM):
  - Inducción: 1 infusión de rituximab semanal de 375 mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas (4 infusiones totales).
  - Tratamiento de mantenimiento: el tratamiento de mantenimiento a partir de la semana 16 semanas tras la última perfusión de rituximab. Se administra rituximab en dos perfusiones intravenosa de 500 mg separadas por un periodo de dos semanas, seguidas posteriormente de una perfusión intravenosa de 500 mg cada 6 meses.

Los pacientes deben recibir rituximab durante al menos 24 meses tras alcanzar la remisión (ausencia de signos y síntomas clínicos). Para los pacientes que puedan tener un mayor riesgo de recaída, los médicos pueden considerar una terapia de mantenimiento con rituximab más prolongada, hasta 5 años.

- Rituximab es un fármaco con el que se ha adquirido mucha experiencia y eso hace que se utilice con dosis y tiempos de intervalo entre las mismas, muy variadas, en función de los requerimientos del enfermo y la experiencia del médico.

### ¿Cómo se administra rituximab?

- Rituximab es un fármaco de uso exclusivamente hospitalario, por tanto, cuando esté prescrito se administrará en dicho ambiente, sea en hospital de día o durante un ingreso.
- Para poder administrar el fármaco intravenoso, es necesario canalizar una vena superficial de la misma manera que se va a sacar una analítica. Se suele administrar en varias horas que depende de la dosis y del ritmo de la infusión.
- La formulación de MabThera subcutáneo sólo se debe administrar como inyección subcutánea, aproximadamente en 5 minutos. La aguja de inyección hipodérmica debe ponerse en la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar cualquier obstrucción de la aguja.
- La formulación de MabThera subcutáneo se debe inyectar subcutáneamente en el abdomen, y nunca en zonas donde la piel está enrojecida, amoratada, blanda, dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices.
- La inyección debe restringirse a la pared abdominal, ya que no se dispone de datos de la inyección en otras zonas del cuerpo.
- Durante el tratamiento con la formulación de MabThera subcutáneo, si se utilizan otros medicamentos de administración subcutánea deben inyectarse preferiblemente en otras zonas.

- Si se interrumpe una inyección, se podría reanudar en el mismo sitio o en otro, si fuera apropiado

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo recibir el fármaco?**

- Generalmente no suele haber problema y no hace falta realizar ajuste con insuficiencia renal.

### **Mi hígado no funciona del todo bien ¿puedo recibir el fármaco?**

- El fabricante no recomienda ningún ajuste de dosis en esta circunstancia.

### **¿Qué hago si me olvido una dosis?**

- En ese caso tendrás que ponerte en contacto con tu médico para ver cómo se continúa.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- En este caso se deben dividir en dos tipos: Los relacionados con la infusión del fármaco, que lógicamente aparecen en el momento de la administración del mismo, y, aquellos relacionados con el mecanismo de acción del fármaco que suelen aparecer más tardíamente.
- Para el primer tipo, es decir, las **reacciones infusionales**, generalmente se previenen con medicación específica que suele administrarse antes de la infusión de rituximab. Esta premedicación se suele hacer con fármacos conocidos por todos: corticoides, paracetamol y antihistamínicos. La idea de utilizar esta medicación es evitar el posible rechazo de nuestro cuerpo al fármaco, y que este rechazo nos haga daño. En caso de producirse, no hay que alarmarse. Para eso se administra en un hospital con personal muy entrenado. En caso de que ocurra y no se solucione con la medicación comentada y disminuyendo la velocidad de administración del fármaco (normalmente se suele corregir con el ritmo de la infusión), veces es necesario para el ritmo del fármaco.
- Entre los que aparecen **a largo plazo** destacan (relacionados con el mecanismo de acción del fármaco):

#### Hematopoyesis

- El uso terapéutico de rituximab puede asociarse con cierta depresión de la función de la médula ósea consistente en la formación de las células sanguíneas. En general, esa depresión de la médula desaparece con el ajuste de dosis o la suspensión de la misma. Si se produce la afectación medular, la principal manifestación es la leucopenia (descenso de glóbulos blancos), mucho más raro sería un problema de

anemia (descenso de glóbulos rojos), trombocitopenia (descenso de las plaquetas) o descenso simultáneo de los tres tipos celulares (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Generalmente no suele acompañarse de síntomas salvo en casos raros con cifras muy bajas. Normalmente, se suelen detectar pequeñas alteraciones en las cifras del hemograma, y ello puede hacer que modifique su médico la dosis del fármaco, o bien repetir antes la analítica para confirmar el valor.

### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de rituximab en diferentes enfermedades autoinmunes, se ha visto que ha incrementado el riesgo de tener infecciones comunes. Lógicamente, esto hace que cuando un paciente tenga una infección y esté tomando la medicación, es posible que su médico la suspenda temporalmente. Es fundamental que cuando un paciente que se encuentra en tratamiento con rituximab deba ser especialmente cuidadoso con sintomatología que remede una infección (como fiebre, dolor de tripa, cefalea, etc.).
- Para disminuir la frecuencia de algunas infecciones, se suele recomendar a los pacientes que se vacunen previamente al inicio del tratamiento con rituximab. En este sentido, se recomienda encarecidamente que se vacunen previamente de la hepatitis B, porque ese virus puede propagarse de forma rápida cuando el paciente ha recibido rituximab.
- En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección de una posible infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Informe a su médico si recibe una dosis mayor a la indicada.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- No se han realizado estudios sobre la función reproductora en animales tratados con rituximab. También se desconoce si rituximab puede causar daño embrionario o fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad reproductora. Sin embargo, como se sabe que la inmunoglobulina G, que al fin y al cabo es el componente de rituximab, atraviesa la barrera placentaria, rituximab puede provocar en el feto depleción de linfocitos B. Por este motivo rituximab no se

recomienda la administración a mujeres embarazadas, ni en los 12 meses previos al embarazo, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Es decir, en caso de que efectivamente este medicamento suponga una importancia clave no se recomienda su uso durante el embarazo.

- No obstante, como es lógico, muchas mujeres se han quedado embarazadas mientras recibían el fármaco. Del estudio de lo que ha sucedido con los embarazos hay que decir que no se ha visto un mayor riesgo de malformaciones ni complicaciones del embarazo. El principal problema es un descenso del número de linfocitos B en el recién nacido. Algo que habrá que vigilar.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- La transmisión durante la lactancia es muy baja, por lo que podría recibir dicha medicación en esta fase.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- **Baricitinib (Olnimat®) y tofacitinib (Xeljanz®).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina.** Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Rituximab puede potenciar su efecto inmunosupresor.
- En general, no se recomienda la asociación de vedolizumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, belimumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.

- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de rituximab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Rituximab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.
- **Metamizol (Nolotil®).** Es uno de los fármacos más utilizados para combatir todo tipo de dolores. Lo más recomendable sería no asociarlos mientras esté en tratamiento con rituximab ya que se aumenta el riesgo de que se produzca toxicidad sobre la médula ósea que se traduce en pérdida de su función que no es otra que la formación de las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras estoy con el tratamiento?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma y pasado un tiempo medición de las inmunoglobulinas.
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Por el mecanismo de acción y la vida del fármaco, en caso de que la cirugía sea programada se recomienda que esta se realice en el mes 7 de la infusión del fármaco. Si se necesita realizar una cirugía de forma rápida o urgente, lógicamente no se debería diferir por haber recibido el fármaco antes.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Este fármaco no es de actuación excesivamente rápida, pero se calcula que en el plazo de algunas semanas debería empezar a notarse el efecto, y dicho efecto suele verse claramente a los 2-3 meses.

### **¿Puedo vacunarme si estoy en tratamiento con rituximab?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen:

sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con rituximab y en general para los inmunosupresores.

- Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores, por lo que se recomienda que se vacune antes de empezar tratamiento con rituximab.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo. Sin embargo, los porcentajes de inmunización son menores, por lo que en pacientes en tratamiento con rituximab se hará un control más estrecho.

### **Advertencias**

Las contraindicaciones de rituximab son las alergias al principio activo y que el paciente se encuentre en insuficiencia cardíaca o durante una infección. Lógicamente, su médico deberá evaluar la situación y decidir cuándo sería el mejor momento para iniciar el tratamiento.

Este medicamento ha causado un problema grave llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML). Es una complicación muy infrecuente cuando rituximab se utiliza en pacientes con enfermedades autoinmunes en los que, por otra parte, se ha descrito esta infección en pacientes sin medicación alguna. Si aparecen síntomas como confusión, problemas de memoria, falta de ánimo (depresión), alteraciones del comportamiento, cambios en la fuerza de un lado del cuerpo que es menor que del otro lado, problemas para hablar o pensar, cambios en el equilibrio o cambios en la visión, tiene que ponerse en contacto con su médico.

- Se trata de un anticuerpo monoclonal, que actúa contra la proteína BLyS (del inglés: *B lymphocyte stimulator*), también conocida como BAFF (*B-cell activating factor*), una proteína endógena que juega un papel importante en la supervivencia, maduración y diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos, cuyos niveles se encuentran elevados en personas con lupus.
- En este grupo incluimos tan solo un fármaco, **belimumab**.

# BELIMUMAB

---

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Benlysta®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Belimumab es un anticuerpo monoclonal, que actúa contra una proteína (BLyS) que estimula la producción de linfocitos B, que son células de nuestro sistema inmune que entre otras cosas se encargan de la producción de anticuerpos. Los niveles de esta proteína se encuentran elevados en personas con lupus.

## Presentación:

- Inyectable intravenoso
  - Vial para perfusión intravenosa de 120 mg.
  - Vial para perfusión intravenosa de 400 mg.
- Inyectable subcutáneo
  - Jeringa precargada de 200 mg.
  - Pluma precargada de 200 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Las diferentes presentaciones de belimumab contienen menos 23 mg de sodio; esto es, esencialmente “exento de sodio”, para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.
- Los viales para perfusión contienen sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) y no congelar.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Su principal indicación es en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Dentro de esta enfermedad existen múltiples manifestaciones diferentes al ser una enfermedad que afecta a todos los órganos del cuerpo. Belimumab tiene utilidad para

todas ellas salvo las formas neurológicas, en las que hay pocos estudios que nos den información.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- Si se utiliza la vía intravenosa la dosis se ajusta al peso del paciente (10 mg/kg) y se administra cada 2 semanas durante las 3 primeras veces, y luego cada mes.
- Generalmente viene acompañado de otros fármacos que se utilizan como premedicación, para evitar una reacción infusional. En el caso de belimumab, la premedicación suele ser paracetamol y un antihistamínico. A lo mejor nuestro médico aprovecha y nos pone algo de corticoide intravenoso, pero eso ya es según el criterio de cada médico.
- Si se utiliza la vía subcutánea La dosis recomendada es de 200 mg una vez por semana, administrados de forma subcutánea. En este caso la dosificación no está basada en el peso.
- En el caso de la nefritis lúpica, en pacientes que inician el tratamiento con belimumab, la pauta recomendada es una dosis de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) una vez a la semana durante 4 semanas, y 200 mg una vez por semana a partir de entonces. Belimumab se suele utilizar en combinación con corticosteroides y micofenolato o ciclofosfamida para la terapia de inducción, o micofenolato o azatioprina para el mantenimiento.
- En pacientes que han comenzado el tratamiento por vía intravenosa y pasan a la subcutánea se procede a la denominada transición.
  - Lupus eritematoso sistémico (LES) en general. Si un paciente con LES va a cambiar de la administración intravenosa de belimumab a la formulación subcutánea, la primera inyección subcutánea debe ser administrada entre 1 y 4 semanas después de la última dosis intravenosa. Posteriormente la administración será semanal.
  - En la nefritis lúpica (NL), si el paciente va a cambiar de la administración intravenosa de belimumab a la administración subcutánea, la primera dosis de 200 mg de la inyección subcutánea debe ser administrada entre 1 y 2 semanas después de la última dosis intravenosa. Esta transición puede hacerse en cualquier momento después de completar las 2 primeras dosis intravenosas. Posteriormente la administración será semanal.

### ¿Cómo se administra belimumab?

- Perfusión intravenosa: en el hospital de día de su hospital, por goteo en vena (perfusión) durante 1 hora.

- Subcutánea: se inyecta debajo de la piel en el área del estómago (abdomen) o la parte superior de la pierna (muslo).

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo recibir el fármaco?**

- Generalmente no suele haber problema y no hace falta realizar ajuste en caso de insuficiencia renal.

### **Mi hígado no funciona del todo bien ¿puedo recibir el fármaco?**

- Este medicamento se puede prescribir cuando haya problemas de hígado, con enfermedades como la cirrosis.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se olvida una dosis, esta se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, se puede reanudar la dosis en su día de administración habitual o comenzar un nuevo calendario semanal desde el día en el que se administró la dosis olvidada.
- Si se desea cambiar el día de dosis semanal, se puede administrar una nueva dosis en el nuevo día elegido de la semana. A partir de entonces, se continuará con el nuevo calendario semanal a partir de ese día, incluso si el intervalo de dosificación puede ser temporalmente inferior a una semana.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- En este caso se deben dividir en dos tipos: los relacionados con la infusión del fármaco, que lógicamente aparecen en el momento de la administración del mismo, y, aquellos relacionados con el mecanismo de acción del fármaco que suelen aparecer más tardíamente.
- Las reacciones infusionales, ya hemos comentado que intentamos minimizarlas utilizando la “premedicación” con fármacos como el paracetamol o los antihistaminicos. En caso de que aparezca alguna es importante que lo comente a su médico para valorar siguientes tratamientos.
- Entre los que aparecen a largo plazo destacan:

#### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de belimumab puede incrementar el riesgo de tener infecciones comunes. Lógicamente, esto hace que cuando un paciente tenga una infección y esté tomando la medicación, es posible que su médico la suspenda temporalmente. Es fundamental que cuando un paciente que se encuentra en tratamiento con

belimumab presente síntomas que sugieran una infección (fiebre, dolor de tripa, cefalea, etc.) sea valorado adecuadamente por su médico.

- Para disminuir la frecuencia de algunas infecciones, antes de iniciar el tratamiento, el médico revisará cuidadosamente si hay datos de haber padecido alguna especialmente importante, como puedan ser la tuberculosis o diferentes formas de hepatitis. Además, antes de iniciar un tratamiento con el fármaco, se recomienda valorar el estado del paciente respecto a las principales vacunas y completar la administración de las que sea preciso. En algunos casos se produce un descenso de las inmunoglobulinas (proteínas que contribuyen a la defensa frente a las infecciones). En raras ocasiones ese descenso será importante y requerirá la suspensión del tratamiento, en otra simplemente vigilancia. Una infección especialmente grave que puede aparecer en pacientes tratados con inmunodepresores, e incluso en pacientes con enfermedades autoinmunes que no los han recibido, es la denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección viral del sistema nervioso central que, como decimos, es extremadamente rara.

#### Problemas psiquiátricos

- En los estudios que se realizaron para aprobar el fármaco se han notificado trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidios) de manera más frecuente en pacientes que recibían belimumab. Aunque no parece haber una relación directa, esta información obliga al paciente y al médico a conocer este efecto y que, previo al uso de belimumab, se debe valorar el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente. Los médicos deben advertir a los pacientes (y a los cuidadores cuando corresponda) que contacten con un profesional sanitario sobre nuevos síntomas psiquiátricos o el empeoramiento de los mismos. Para los pacientes que desarrollen dichos síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

#### Tumores

- No parece que haya evidencia a favor de un incremento en la aparición de tumores.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### ¿Puede administrarse durante el embarazo?

- Hay poca evidencia sobre el uso de belimumab durante el embarazo, y generalmente se prefiere evitar, por no haber información suficiente. En todo caso, se debe valorar el estado del paciente y balancear el riesgo de tomarlo frente a no tomarlo.
- No obstante, en los casos en los que las mujeres han seguido recibiendo el fármaco durante el embarazo no se han acompañado de incremento de las malformaciones fetales ni complicaciones del embarazo.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- Es una molécula muy grande, lo que impide que pase a la leche materna en la que habría una concentración ínfima respecto a la encontrada en sangre.
- No se han observado problemas en lactantes de madres tratadas con belimumab
- Los expertos no desaconsejan la suspensión de belimumab durante la lactancia, salvo que haya una alternativa mejor.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de belimumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Olinat<sup>®</sup>)** y **tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>)**. Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina y fingolimod.** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Belimumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario

vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.

- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la belimumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida:** Belimumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

### ¿Tengo que someterme a algún control especial mientras estoy en tratamiento?

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma, bioquímica general, y, pasado un tiempo desde el inicio del tratamiento, medición de la cantidad de inmunoglobulinas en sangre.
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### ¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?

- Por el mecanismo de acción y la vida del fármaco, en caso de que la cirugía sea programada se recomienda no administrar una semana antes el fármaco. Si se necesita realizar una cirugía de forma rápida o urgente, lógicamente no se debería diferir por haber recibido el fármaco antes.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- Este fármaco no es excesivamente rápido, se suele esperar hasta 6 meses para ver su efecto. Es posible que si la enfermedad sigue activa a pesar de él mismo y haya pasado ese tiempo nuestro médico decida suspenderlo por ineficacia.

### ¿Puedo vacunarme si estoy en tratamiento con belimumab?

- En el caso de vacunas vivas, los inmunosupresores pueden aumentar sus efectos adversos (posible desarrollo de infecciones). La administración de vacunas vivas se debe evitar, de forma general, en pacientes con la función inmune alterada. Esta recomendación suele extenderse hasta 3 meses después de abandonar la terapia inmunosupresora, salvo que el beneficio de la administración de la vacuna supere

al riesgo. El riesgo se considera dosis y fármaco-dependiente, por lo que el paciente deberá recibir una recomendación previa del calendario de vacunación.

- En el caso de las vacunas inactivadas, si es posible, completar las vacunaciones previstas al menos 2 semanas previas al inicio de la terapia inmunosupresora. Los pacientes que se vacunen menos de 14 días antes de empezar la terapia o mientras la reciben deberán volver a vacunarse al menos 3 meses después de discontinuar la terapia si la función inmune se ha restablecido. En caso de vacunación durante la terapia, podría disminuirse la eficacia de la misma.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

Lo principal que hay que saber es que se han notificado reacciones agudas de hipersensibilidad, incluida una reacción grave denominada anafilaxia, que puede conducir a la muerte, incluso en pacientes que habían tolerado previamente las perfusiones de belimumab. El inicio puede ocurrir dentro de las horas de la infusión o puede retrasarse. Se desconoce si la premedicación disminuye las posibilidades o las aminora en número.

Hay reacciones de hipersensibilidad de instauración más lenta caracterizadas por edema de la cara, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, náuseas y erupción cutánea, que pueden ocurrir hasta una semana después de la infusión.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad puede aumentar en pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o hipersensibilidad significativa.

En caso de aparecer este tipo de manifestaciones se deben comunicar al médico responsable.

## INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA-6 (IL-6)

José Luis Callejas Rubio, Raquel Álvarez Sánchez

- En este apartado incluimos fármacos que actúan bloqueando la acción de una interleuquina, la IL-6, una molécula relacionada con la inflamación.
- En concreto incluimos dos fármacos:
  - **Tocilizumab**
  - **Sarilumab**

# TOCILIZUMAB

---

José Luis Callejas Rubio, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** RoActemra®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?:

- tocilizumab forma parte del grupo de lo que se llama terapia biológica, producida a partir de tejidos orgánicos. En este caso, es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.
- Básicamente la idea es que, en las enfermedades autoinmunes, los niveles de algunas sustancias responsables de la inflamación o de sus efectos están muy elevadas, y estos tratamientos bloquean bien a estas sustancias o bien a los receptores donde se unen, para que no ejerzan su función. Este fármaco es un fármaco humanizado (esto quiere decir que parte es de animal y parte de humano) que ejerce su acción uniéndose a un receptor de la célula donde debería unirse la IL-6 (una sustancia que está muy elevada en las enfermedades inflamatorias que luego comentaremos), de tal forma que, al unirse al receptor, la IL-6 no se puede unir porque el receptor ya está ocupado, y por tanto no puede ejercer su acción inflamatoria, controlándose la actividad de la enfermedad

## Presentación:

- RoActemra® 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión intravenosa, Hay viales de:
  - 80 mg de tocilizumab en 4 ml (20 mg/ml).
  - 200 mg de tocilizumab en 10 ml (20 mg/ml).
  - 400 mg de tocilizumab en 20 ml (20 mg/ml)
- RoActemra® 162 mg solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.
- RoActemra® 162 mg solución inyectable en pluma precargada para administración subcutánea.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Respecto a la formulación subcutánea los excipientes no deben provocar ningún tipo de problema en su administración, salvo alergia a alguno.

- Este medicamento contiene 26,55 mg de sodio por dosis máxima de 1.200 mg por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”, para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.
- Los viales contienen sacarosa, pero, aunque usted fuera diabético, esto no supondría un problema.

### **¿Cómo almaceno en casa este medicamento?**

- En el caso de las plumas y jeringas precargadas se recomienda conservar en nevera (entre 2°C y 8°C), no congelar y mantener las jeringas o plumas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.
- En el caso de los viales, estos se almacenan en el servicio de farmacia de los hospitales, en las mismas condiciones que las jeringas o plumas precargadas.

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Tocilizumab está indicado fundamentalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil sistémica, la arteritis de células gigantes, que es la vasculitis más frecuente en el anciano, el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T.
- Aunque esas sean las indicaciones incluidas en ficha técnica, la elevación de la IL-6 se ha observado en otras patologías, pudiendo usarse en ellas. Fundamentalmente nosotros lo empleamos en la arteritis de Takayasu que es parecida a la arteritis de células gigantes, en la esclerosis sistémica para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial, en algunas uveítis (inflamaciones de la parte interna del ojo) graves, complicadas con un problema llamado edema macular quístico (consiste en la acumulación de líquido inflamatorio en una parte de la retina del ojo) y en la oftalmopatía de Graves (es un problema inflamatorio de los músculos de los ojos que producen que el ojo no se mueva bien, visión doble y que el ojo se salga hacia fuera de los párpados). Con la pandemia COVID-19, se ha usado en el tratamiento del síndrome de tormenta de citoquinas que presentan algunos pacientes con neumonías graves.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas en su forma intravenosa. Para pacientes cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg.

- Respecto a la forma subcutánea, la dosis es de 162 mg una vez por semana.

### **¿Cómo se administra en este medicamento?**

- En caso de administración intravenosa se hará en el hospital de día.
- La formulación subcutánea viene en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. La primera dosis del tratamiento se recomienda se inicie por profesionales sanitarios con experiencia en su manejo, y bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado; en nuestro caso, se hace en el hospital de día, donde además se les instruirá en la técnica de inyección adecuada. El paciente o padre/madre/tutor puede autoinyectárselo con posterioridad en su domicilio; si por cualquier motivo no quiere o no puede, las dosis sucesivas se administrarán igualmente en el Hospital de Día.
- En los pacientes que inicialmente estuviesen con el tratamiento en su forma intravenosa y se decida el cambio a vía subcutánea se debe administrar la primera dosis subcutánea en el momento de la siguiente dosis intravenosa programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- En principio se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y no hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave. De cualquier forma, y como comentaremos posteriormente, su médico le hará unos controles analíticos para ver el recuento de plaquetas, de leucocitos y de la función renal para que, en caso de aparecer, tomar decisiones sobre si seguir con el tratamiento, ajustar la dosis o espaciar los intervalos de administración.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- No se ha estudiado tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no pueden hacerse recomendaciones sobre la dosis. De cualquier forma, y como comentaremos posteriormente, su médico le hará unos controles analíticos para ver el recuento de plaquetas, de leucocitos, de la función hepática, para que, en caso de aparecer, tomar decisiones sobre si seguir con el tratamiento, ajustar la dosis o espaciar los intervalos de administración.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si un paciente no se administra la inyección de tocilizumab subcutáneo semanal dentro de los 7 días de la dosis programada, tiene dos opciones; se la pone ese día y luego ya otra vez cada semana o esperarse al siguiente día programado, es decir,

se salta una toma. Si un paciente que se administra tocilizumab subcutáneo cada dos semanas olvida la inyección subcutánea dentro de los 7 días de la dosis programada, debe administrarse la dosis olvidada inmediatamente y la siguiente dosis en el siguiente día programado.

## **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hacer para intentar detectarlos y controlarlos?**

### Infecciones

- Todos los biológicos se han asociado a un mayor riesgo de infecciones. En el caso de tocilizumab afectan, sobre todo, al tracto aéreo superior en forma de sinusitis y faringitis, dolor de cabeza, elevación de las cifras de tensión arterial y algunas alteraciones analíticas como aumento de transaminasas, y disminución del número de leucocitos y plaquetas. Se han descrito infecciones graves y diverticulitis (es un proceso infeccioso de los divertículos de colon) con perforación colónica y peritonitis, por lo que se recomienda evitar su uso en caso de antecedentes de diverticulitis. El antecedente de divertículos colónicos sin diverticulitis no contraindica su uso; sólo debe conocerse los síntomas de alarma para acudir al médico en caso de aparición.
- Para minimizar el riesgo de infecciones y de reactivaciones de algunas infecciones, se recomienda un estudio de infecciones basal que incluye la prueba de la tuberculosis y serologías de hepatitis, la utilización de fármacos para prevenir su reactivación y la administración de vacunas, fundamentalmente frene al neumococo.
- No debe iniciarse el tratamiento con RoActemra en pacientes con infecciones activas. Se debe interrumpir la administración de RoActemra si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada.
- Se ha notificado reactivación viral (por ejemplo, virus de la hepatitis B) en pacientes con AR que estaban en tratamiento con terapias biológicas.

### Diverticulitis

- Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis en pacientes tratados con RoActemra. Este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre, deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

### Hipersensibilidad

- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo anafilaxis asociadas a RoActemra. Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante tratamientos previos con RoActemra, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, el tratamiento con RoActemra debe interrumpirse inmediatamente, iniciar un tratamiento apropiado y se debe suspender tocilizumab definitivamente.

### Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

- El tratamiento con RoActemra, especialmente cuando se administra simultáneamente con metotrexato, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas, por tanto, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.
- En ensayos clínicos, se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con RoActemra, sin progresión a lesión hepática

### Efectos hematológicos

- Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg en combinación con metotrexato. El riesgo de leucocitos bajos puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.

### Parámetros lipídicos

- En los pacientes tratados con RoActemra se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), y triglicéridos. En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

## **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Hay pocos datos acerca de la sobredosis de tocilizumab. En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?

- No existe antídoto específico. En caso de sobredosificación voluntaria el tratamiento es sintomático con control de las cifras de leucocitos y transaminasas.

### ¿Puede administrarse durante el embarazo?

- Las pacientes con tocilizumab deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. En animales se ha observado un aumento del riesgo de aborto espontáneo / muerte embriofetal, por tanto, no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- Autores expertos consideran seguro o muy probablemente seguro el uso de anticuerpos monoclonales durante la lactancia.
- Su gran tamaño hace que apenas pase a la leche materna.
- Por su naturaleza proteica es inactivado en el tracto gastrointestinal, del lactante, lo que hace que no se absorba, salvo en prematuros y periodo neonatal inmediato, en los que puede haber mayor permeabilidad intestinal.
- Dada la fuerte evidencia que existen sobre los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo de los bebés y la salud de las madres, conviene evaluar el riesgo-beneficio de cualquier tratamiento materno, asesorando individualmente a cada madre que desee seguir con la lactancia

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

Las interacciones entre fármacos son la norma, destacamos las más importantes:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster)**. Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de tocilizumab con otros fármacos biológicos (**nalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Olnuminat®)** y **tofocitinib (Xeljanz®)**. Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina**: Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Tocilizumab puede potenciar su efecto inmunosupresor.

### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta con tocilizumab puede disminuir la eficacia de la tocilizumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Tocilizumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- La información disponible sobre el uso perioperatorio de tocilizumab es bastante limitada. Dado que puede retrasar la cicatrización, dar lugar a complicaciones infecciosas y suprimir los signos de infección postoperatoria (ausencia de fiebre, PCR normal) algunos autores recomiendan, si es posible, posponer la cirugía hasta por lo menos 14 días después de la última infusión de tocilizumab y reanudarla únicamente si la cicatrización es completa y no hay evidencia de infección. En pacientes que requieren una cirugía de urgencia se debe suspender el tocilizumab, administrar antibióticos profilácticos si la cirugía tiene un riesgo elevado de infección y reiniciarlo una vez se haya logrado la cicatrización y en ausencia de infección.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada enfermedad. El inicio de acción no es tan rápido como con los glucocorticoides, necesitando incluso varios meses. En muchas enfermedades es difícil saberlo. En algunos casos, la respuesta podrá ser completa y en otros será parcial. El médico es quien que decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando tocilizumab?**

- Durante el tratamiento con tocilizumab solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no

provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento. Las vacunas con virus vivos atenuados no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después de los inmunosupresores.

- Respecto al resto de vacunas como ya se comentó anteriormente, puede verse limitada la eficacia de las vacunas, aunque no de forma significativa. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

Al igual que en otros tratamientos biológicos, se recomienda realizar a todos los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis, antes de comenzar el tratamiento con RoActemra.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos en todos los pacientes de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con RoActemra. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.

Como tocilizumab enmascara, en la analítica, los datos que pueden alertar sobre un posible proceso infeccioso, es fundamental que en caso de alteración del estado general y/o fiebre, contacte con su médico.

# SARILUMAB

---

José Luis Callejas Rubio, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Kevzara®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?:

- Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano selectivo contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6), producido en las células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante; es muy similar a tocilizumab (ver tocilizumab)

## Presentación:

- Kevzara® 150 mg solución inyectable en jeringa precargada.
- Kevzara® 150 mg solución inyectable en pluma precargada.
- Kevzara® 200 mg solución inyectable en jeringa precargada.
- Kevzara® 200 mg solución inyectable en pluma precargada.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los viales?

- Los excipientes no deben provocar ningún tipo de problema en su administración, salvo alergia a alguno de sus componentes. Contiene sacarosa, pero, aunque sea diabético, esto no será un problema.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Está indicado en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES).
- Se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado.
- Por extrapolación de los resultados del tocilizumab, se puede usar fuera de ficha técnica para las mismas indicaciones.

## ¿Qué dosis es la habitual?

- La dosis recomendada es de 200 mg una vez cada dos semanas administrada mediante inyección subcutánea. Se recomienda la reducción de la dosis de 200 mg una vez cada 2 semanas a 150 mg una vez cada 2 semanas en caso de aparición de

neutropenia (glóbulos blancos bajos), trombocitopenia (plaquetas bajas) y elevación de enzimas hepáticas y no administrarlo si la cifra de leucocitos o plaquetas es muy baja.

### **¿Cómo se administra en este medicamento?**

- La formulación subcutánea viene en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. La primera dosis del tratamiento se recomienda se inicie por profesionales sanitarios con experiencia en su manejo, y bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado; en nuestro caso, se hace en el Hospital de Día, donde además se les instruirá en la técnica de inyección adecuada. El paciente o padre/madre/tutor puede auto-inyectárselo con posterioridad en su domicilio; si por cualquier motivo no quiere o no puede, las dosis sucesivas se administrarán igualmente en el hospital de día.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- En principio se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal leve. De cualquier forma, y como comentaremos posteriormente, su médico le hará unos controles analíticos para ver el recuento de plaquetas, de leucocitos, de la función renal y hepática, para que, en caso de aparecer, tomar decisiones sobre si seguir con el tratamiento, ajustar la dosis o espaciar los intervalos de administración.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se ha olvidado una dosis y han transcurrido 3 días o menos desde la dosis olvidada, la dosis siguiente se debe administrar tan pronto como sea posible. La dosis posterior a ésta se debe administrar según la pauta establecida.
- Si han transcurrido 4 días o más desde la dosis olvidada, la dosis siguiente debe ser administrada en el siguiente día programado según la pauta establecida, no se debe duplicar la dosis.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hacer para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Todos los biológicos se han asociado a un mayor riesgo de infecciones, en el caso de sarilumab fundamentalmente de infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.
- Las reacciones adversas más frecuentes observadas son la neutropenia (descenso de glóbulos rojos), elevación de las enzimas hepáticas sobre todo la GOT y eritema en el lugar de la inyección,

- Para minimizar el riesgo de infecciones y de reactivaciones de algunas infecciones, se recomienda un estudio de infecciones basal que incluye la prueba de la tuberculosis y serologías de hepatitis, la utilización de fármacos para prevenir su reactivación y la administración de vacunas fundamentalmente frene al neumococo.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Hay pocos datos acerca de la sobredosis de sarilumab. En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No hay un tratamiento específico para la sobredosis. En el caso de una sobredosis, se debe controlar cuidadosamente al paciente, tratar los síntomas, e instaurar las medidas de soporte según se requieran

### **¿Se puede usar durante el embarazo?**

- En ficha técnica se recoge que las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta tres meses después del tratamiento antes de quedarse embarazada. No debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con sarilumab.

### **¿Se puede usar durante la lactancia?**

- Se desconoce si sarilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe de forma sistémica después de la ingestión. Dado que las inmunoglobulinas IgG1 se excretan en la leche humana, y sarilumab es una inmunoglobulina de este tipo, pudiera pasar alguna cantidad del fármaco a la leche.
- No obstante, Se ha comprobado el paso nulo o ínfimo a leche materna de otros anticuerpos monoclonales similares, como adalimumab, belimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, ipilimumab, natalizumab, rituximab, tocilizumab y Ustekinumab.
- Por su naturaleza proteica es inactivado en el tracto gastrointestinal, del lactante, lo que hace que no se absorba, salvo en prematuros y periodo neonatal inmediato, en los que puede haber mayor permeabilidad intestinal.
- Autores expertos consideran seguro o muy probablemente seguro el uso de anticuerpos monoclonales durante la lactancia.
- Dada la fuerte evidencia que existen sobre los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo de los bebés y la salud de las madres, conviene evaluar el riesgo-

beneficio de cualquier tratamiento materno, asesorando individualmente a cada madre que desee seguir con la lactancia

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

Las interacciones entre fármacos son la norma, destacamos las más importantes:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de sarilumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Oluminat®) y tofacitinib (Xeljanz®).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina:** Fármaco utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Sarilumab puede potenciar su efecto inmunosupresor.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la sarilumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Sarilumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

### ¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?

- La información disponible sobre el uso perioperatorio es bastante limitada. Dado que puede retrasar la cicatrización, dar lugar a complicaciones infecciosas y suprimir los

signos de infección postoperatoria (ausencia de fiebre, PCR normal) algunos autores recomiendan, si es posible, posponer la cirugía hasta por lo menos 14 días después de la última infusión y reanudarla únicamente si la cicatrización es completa y no hay evidencia de infección. En pacientes que requieren una cirugía de urgencia se debe suspender el tratamiento, administrar antibióticos profilácticos si la cirugía tiene un riesgo elevado de infección y reiniciarlo una vez se haya logrado la cicatrización y en ausencia de infección.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando sarilumab?

- Durante el tratamiento con tocilizumab solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento. Las vacunas con virus vivos atenuados no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después de los inmunosupresores.
- Respecto al resto de vacunas como ya se comentó anteriormente, puede verse limitada la eficacia de las vacunas, aunque no de forma significativa. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### Advertencias

Al igual que en otros tratamientos biológicos, se recomienda realizar a todos los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis, antes de comenzar el tratamiento con sarilumab.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos en todos los pacientes de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con sarilumab. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.

Como sarilumab enmascara, en la analítica, los datos que pueden alertar sobre un posible proceso infeccioso, es fundamental que en caso de alteración del estado general y/o fiebre, contacte con su médico.

## INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA-1 (IL-1)

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

- La Interleuquina 1 (IL-1) es una molécula proinflamatoria que se encuentra elevada en muchas enfermedades inflamatorias inmunomediadas en las que se ha observado que su bloqueo es beneficioso.
- En este apartado incluimos dos preparados:
  - **Anakinra**, un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de la IL-1; y
  - **Canakimumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-1

# ANAKINRA

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Kineret®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un fármaco biológico que neutraliza la acción de la interleucina-1  $\alpha$  y  $\beta$ , una molécula que, cuando está en cantidades exageradas en nuestra sangre, produce una importante inflamación. Lo que hace es unirse al receptor de esa interleucina impidiendo, de un modo competitivo, que se fije ella. Es decir, al fijarse anakinra, en vez de la interleucina-1, se bloquea la función de la molécula y consigue disminuir la inflamación.

**Presentación:** Kineret 100 mg. Jeringa precargada en 0,67 ml

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- La capa interna de la cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene un derivado del látex por lo que deberá usarse con precaución en aquellos pacientes alérgicos al mismo.
- Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por cada jeringa de 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”. para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.
- Puede contener polisorbato que puede desencadenar una respuesta alérgica en algunos pacientes predispuestos.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Se debe conservar el medicamento entre 2-8°C. No congelar. Se puede conservar a una temperatura inferior a 25°C durante un período máximo de 12 horas.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Anakinra está indicado en adultos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido

bien a la administración de metotrexato solo. Pero este uso, dada la gran cantidad de fármacos que hay hoy en día para tratar la AR, y teniendo en cuenta que su administración es diaria, lo cual supone un engorro, es anecdótico.

- La principal indicación de anakinra en la práctica clínica diaria es el tratamiento de varios síndromes autoinflamatorios en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior:
  - Síndromes asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés):
    - Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)/síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico (CINCA)
    - Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
    - Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS)
  - Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y enfermedad de Still de inicio en el adulto, con manifestaciones generalizadas con actividad moderada a alta de la enfermedad, o en pacientes con actividad continuada de la enfermedad tras el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides.
  - Deficiencia de antagonista del receptor de interleucina-1
  - Fiebre mediterránea familiar (FMF), que es mucho más frecuente que los anteriores y en la que, habitualmente, se administra asociada a colchicina.
- Anakinra está indicado también para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19. En pacientes adultos con neumonía que necesitan oxígeno suplementario y que tienen riesgo de evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave.
- Otros usos, fuera de ficha técnica, son el tratamiento de la pericarditis recurrente, en la que se utiliza a las dosis habituales durante un tiempo de hasta 6 meses y el tratamiento de los ataques de gota, en este caso se utiliza durante 3-5 días. En niños, también se utiliza en la enfermedad de Kawasaki que no responde al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- En AR la dosis habitual es de 100 mg/día. En los CAPS de 1-2 mg/kg/día que luego se ajustará según gravedad, pudiendo llegar hasta 8 mg/kg/día.
- En la FMF y enfermedad de Still del adulto la dosis, para pacientes con un peso de 50 kg o superior, es de 100 mg/día. Pero la dosis se puede ajustar al alza y de forma transitoria en situaciones de brote, según el criterio del médico o disminuir a 100 mg/48 h en caso de quiescencia de la enfermedad.
- En la COVID-19 la dosis recomendada es muy variada, siendo 100 mg/día durante 10 días la que aparece en el vademécum. Pero se ha utilizado en dosis muy superiores.

### **¿Cómo se administra este medicamento?**

- Anakinra se administra mediante inyección subcutánea y una vez al día. Se suministra listo para inyectar en una jeringa precargada. La inyección subcutánea debe realizarse todos los días más o menos a la misma hora. Antes de la administración, se debe dejar la jeringa precargada a temperatura ambiente para atemperarla (unos 30 minutos).
- Se recomienda ir alternando el lugar de la inyección para evitar la aparición de reacciones locales asociadas a la administración. La inyección se realizará en la parte grasa de la piel del abdomen (a una distancia no inferior a 4-5 cm del ombligo), cara anterior y media del muslo, parte superior del brazo o la parte superior externa del glúteo.
- No se administrará sobre zonas de piel sensible, hinchada, amoratada, enrojecida o dura, ni en piel con cicatrices o estrías. Si la dosis, por ser superior a los 100 mg, se separa en 2 inyecciones, se debe usar una jeringa nueva para cada dosis.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- Cuando los riñones no funcionan bien hablamos de insuficiencia renal y la medimos con lo que denominamos aclaramiento de creatinina. Hacemos distinción entre insuficiencia renal leve o moderada, cuando el aclaramiento de creatinina es mayor de 30 ml/min, y grave, cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a estos valores. En la insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30ml/min): no es necesario realizar ajustes en la dosis.
- Según el fabricante (ficha técnica), anakinra no debería utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min), debido a la ausencia de datos. No obstante, en la práctica clínica se ha documentado su uso seguro en pacientes con insuficiencia renal grave prolongando el intervalo de administración cada dos días en lugar de diariamente.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- Lo que la gente llama “padecer del hígado” no suele ser equivalente a presentar una insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática es una situación poco frecuente en la que el hígado no funciona bien y que medimos mediante los estadios de Child-Pugh. En caso de insuficiencia hepática moderada, lo que equivale a un estadio clase B, no hay que hacer ningún cambio en la forma de administración. En caso de insuficiencia hepática grave el médico será el que decida.

### **¿Qué hago si me olvido una dosis?**

- Administrarla cuando lo recuerde. Si quedan menos de 12 horas para la siguiente dosis puede dejarla pasar y continuar al día siguiente tal y como lo hace de forma habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- El más frecuente es la reacción en el lugar de la inyección que, en ocasiones obliga incluso a suspender el tratamiento. Es más frecuente en adultos y, en ocasiones, remite a los 14-28 días.
- Otros posibles efectos adversos son las reacciones alérgicas tipo sarpullido y urticaria, el dolor de cabeza, la aparición de infecciones, los dolores articulares y las náuseas.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Anakinra permite una gran variabilidad en la dosis por lo que no es esperable una complicación grave con incrementos de 2-3 veces la dosis recomendada. Es de suponer que pueda haber más frecuencia de los efectos adversos habituales: cefalea, náusea...

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No hay ningún tratamiento específico para esta situación.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- En estudios con animales, usando dosis 100 veces superiores a las utilizadas en humanos, no se han encontrado casos de daño fetal. Sin embargo, no se han realizado estudios en humanos, por lo que en ficha técnica del fármaco no se recomienda el uso de anakinra en mujeres embarazadas, a no ser que los beneficios esperados superen los posibles riesgos. Y eso es lo que sucede en mujeres con síndromes autoinflamatorios activos, que el uso del fármaco durante el embarazo ha conseguido mantener la mejoría clínica sin que hayan observado efectos adversos sobre el niño.

### **¿Puede administrarse durante la lactancia?**

- Es una molécula grande y por eso es poco probable el paso a la leche materna y, en caso de pasar, la absorción oral por parte del recién nacido, sobre todo a partir de la primera semana del nacimiento tiene que ser nula.
- No se han observado efectos secundarios en algún lactante cuya madre lo tomaba.

### ¿Qué pasa si tomo anticonceptivos orales?

- Los anticonceptivos no están contraindicados mientras se recibe anakinra. Al contrario, se recomienda su uso.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. La mayoría de los fármacos con los que pueden producirse interacciones no son de los que puede tomar un enfermo de forma libre y, por tanto, si el médico responsable decide utilizarlos de forma asociada seguro que es después de haber valorado que el beneficio superar el posible perjuicio y, en todo caso, que el posible riesgo es asumible teniendo en cuenta el estado de la enfermedad.

#### Fármacos que se deben evitar:

- En general, no se recomienda la asociación de anakinra con **otros fármacos biológicos (natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...)**, ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Lenalidomida, pomalidomida, talidomida.** Fármacos empleados para el tratamiento del mieloma múltiple. Se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones durante el uso concomitante.
- **Inmunosupresores (tacrolimus, sirolimus, azatioprina, fingolimod, mercaptopurina, ciclosporina...).** Pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de anakinra. Se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones durante el uso concomitante.
- **Vacunas vivas.** Los inmunosupresores pueden aumentar los efectos adversos de las vacunas vivas (posible desarrollo de infecciones). La administración de vacunas vivas debe ser evitada de forma general en pacientes con la función inmune alterada. Esta recomendación suele extenderse hasta 3 meses después de abandonar la terapia inmunosupresora, salvo que el beneficio de la administración de la vacuna supere al riesgo. El riesgo se considera dosis y fármaco-dependiente, por lo que el paciente deberá recibir una recomendación previa del calendario de vacunación.

#### Tener especial cuidado con:

- **Leflunomida.** La administración concomitante de inmunosupresores puede aumentar los efectos tóxicos de leflunomida. En particular, puede producirse un aumento del riesgo de toxicidad hematológica. Si es posible, evitar el uso concomitante. En caso de utilizarse, se debe hacer control periódico del hemograma.
- **Equinácea.** Puede disminuir el efecto terapéutico de los inmunosupresores por sus propiedades inmunoestimuladoras.

### Considerar cambio/separación del intervalo posológico:

- Vacunas inactivadas: si es posible, completar las vacunaciones previstas al menos 2 semanas previas al inicio de la terapia inmunosupresora. Los pacientes que se vacunen menos de 14 días antes de empezar la terapia o mientras la reciben deberán volverse a vacunar al menos 3 meses después de discontinuar la terapia si la función inmune se ha restablecido. En caso de vacunación durante la terapia, podría disminuirse la eficacia de la misma.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Las enfermedades para las que se utiliza el fármaco ya por sí solas requieren un control analítico periódico que, lógicamente, se aumentará en caso de incluir un tratamiento biológico y/o inmunosupresor. Anakinra produce, en raras ocasiones un descenso de los glóbulos blancos (leucocitos), por lo que se recomienda un control del hemograma mensual en los primeros tres meses y luego cada 3 meses hasta 1 año.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender anakinra 1-2 días antes de una cirugía mayor y restablecer el tratamiento de 10 a 14 días después de la operación. No es necesario suspender anakinra en caso de cirugías menores.
- Lo importante es que comunique cuando se programe la cirugía que sea que está tomando el fármaco.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Es un fármaco de acción rápida. De hecho, en los ataques agudos de gota o en cuadros autoinflamatorios, como la fiebre mediterránea familiar, la administración es simplemente puntual o se aumenta de forma transitoria durante un brote.

### **¿Puedo vacunarme si estoy recibiendo anakinra?**

- En el caso de vacunas vivas, los inmunosupresores pueden aumentar sus efectos adversos (posible desarrollo de infecciones). La administración de vacunas vivas se debe evitar, de forma general, en pacientes con la función inmune alterada. Esta recomendación suele extenderse hasta 3 meses después de abandonar la terapia inmunosupresora, salvo que el beneficio de la administración de la vacuna supere al riesgo. El riesgo se considera dosis y fármaco-dependiente, por lo que el paciente deberá recibir una recomendación previa del calendario de vacunación.

- En el caso de las vacunas inactivadas, si es posible, completar las vacunaciones previstas al menos 2 semanas previas al inicio de la terapia inmunosupresora. Los pacientes que se vacunen menos de 14 días antes de empezar la terapia o mientras la reciben deberán volverse a vacunar al menos 3 meses después de discontinuar la terapia si la función inmune se ha restablecido. En caso de vacunación durante la terapia, podría disminuirse la eficacia de la misma.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

La administración de anakinra se ha asociado con una mayor incidencia de infecciones graves. Estas infecciones están principalmente relacionadas con las vías respiratorias. Por eso, en caso de aparecer síntomas de un proceso infeccioso como pueda ser fiebre, tos con expectoración o alguna lesión de la piel roja y caliente, se debe consultar con el médico.

El riesgo de infecciones parece ser mayor en pacientes con asma.

Si se produce cualquier reacción alérgica se debe informar al médico, ya que puede ser necesario, en caso de gravedad, interrumpir de inmediato el tratamiento y comenzar una terapia apropiada.

# CANAKIMUMAB

---

Norberto Ortega Centeno, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Ilaris®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

Forma parte de los denominados fármacos biológicos. En este caso un fármaco dirigido contra una molécula, la interleuquina-1, implicada en muchas enfermedades autoinflamatorias. Canakinumab se une a la IL-1 beta humana y neutraliza su actividad al impedir la interacción de la molécula con su receptor. De esa manera acaba con la inflamación propia de este tipo de enfermedades.

## Presentación:

- Ilaris 150 mg/ml solución inyectable (vial).

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Contiene manitol.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- El fármaco se conserva en las farmacias de los hospitales. Se conserva en nevera (2°C-8°C) y debemos guardarlo en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Las indicaciones recogidas en el vademécum son:
  - Síndrome de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años y mayores:
    - Síndrome periódicos asociados a la criopirina (CAPS) incluidos: síndrome de Muckle-Wells (SMW), enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID), también llamado síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA), manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) / urticaria familiar por frío (FCU) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS).
- Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS) o deficiencia de mevalonato quinasa (MKD)
- Fiebre mediterránea familiar (FMF)
- Enfermedad de Still activa incluyendo la enfermedad de Still del adulto y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) a partir de 2 años o mayores que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con AINEs y corticosteroides sistémicos. Puede administrarse en monoterapia o en combinación con metotrexato.
- Gota artrítica, tratamiento sintomático en adultos con ataques frecuentes (al menos 3 ataques en los 12 meses previos) en los cuales está contraindicado el tratamiento con AINEs y colchicina, no está tolerado, o no responden adecuadamente, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides.
- Es un fármaco muy caro y, seguramente por eso, apenas se ha utilizado fuera de las indicaciones recogidas en la ficha técnica. Aun así, la experiencia es muy poca, por el mismo motivo.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- Nos limitamos a las dosis recomendadas en adultos
  - Síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios:
    - Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS):  
150 mg que se administra cada 8 semanas en dosis única mediante inyección subcutánea.
    - Si no hay respuesta satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) pasados 7 días, se puede poner una segunda dosis de 150 mg. Si, en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al tratamiento, mantener el régimen con dosis de 300 mg cada 8 semanas. Si no hay respuesta transcurridos 7 días con esta dosis, considerar una tercera dosis: 300 mg. Si se obtiene una respuesta completa al tratamiento, considerar el régimen con dosis elevadas de 600 mg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.
    - La experiencia clínica con intervalos inferiores a 4 semanas o con dosis superiores a 600 mg es limitada.
    - Síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS), síndrome de hiper IgD o deficiencia de mevalonato quinasa y fiebre mediterránea familiar:

150 mg. Se administra cada 4 semanas como dosis única por inyección subcutánea. Si después de 7 días de iniciar el tratamiento no hay una respuesta clínica satisfactoria, se puede poner una segunda dosis de 150 mg. Si se alcanza una respuesta completa al tratamiento, se mantendrá la pauta de dosis elevadas de 300 mg cada 4 semanas. Se reconsiderará la continuación del tratamiento si no hay mejoría clínica con esa dosis.

- Enfermedad de Still (del adulto y artritis idiopática juvenil): 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg) cada 4 semanas.
- Gota artrítica: 150 mg como dosis única durante un ataque (administrar tan pronto como sea posible después del inicio del mismo). Si no hay respuesta no se debe volver a administrar. En pacientes respondedores y que requieren un retratamiento, debe haber un intervalo de al menos 12 semanas antes de que se administre una nueva dosis.

### **¿Cómo se administra este fármaco?**

- o Se administra por vía subcutánea. Se recomiendan los siguientes lugares de inyección: parte superior del muslo, abdomen (separado unos 5 cm del ombligo), zona superior del brazo o glúteos.
- o Se recomienda seleccionar un lugar de inyección diferente cada vez que se inyecte para evitar el dolor, aunque, en realidad, el tiempo entre la administración de cada dosis es mucho y no debería haber problema.
- o Se deben evitar las áreas de piel lesionada, con hematomas o con erupciones. Se debe evitar inyectar en el tejido cicatricial puesto que podría resultar en una exposición insuficiente.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo administrarme el fármaco?**

- o No se dispone de datos, pero algunos casos clínicos recogidos en la literatura sugieren que canakinumab puede utilizarse en este tipo de pacientes.

### **Tengo un problema con la función de mi hígado, ¿Puedo administrarme el fármaco?**

- o No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática. Tener en cuenta que esta es una situación muy infrecuente. En caso de existir el médico decidirá si procede o no utilizar el fármaco.

### **¿Qué hago si me olvido una dosis?**

- o Como se administra cada 4-8 semanas lo más sensato es poner la dosis tan pronto como se recuerde y continuar con la misma frecuencia que antes.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos?**

- El principal efecto adverso es la aparición de infecciones que, en general, son infecciones banales. Puede aparecer diarreas en 2 de cada 10 pacientes. Se ha descrito dolor de cabeza en uno de cada 10 pacientes y nasofaringitis (como congestión nasal) hasta en uno de cada tres pacientes.
- Como con otros biológicos, hay que mirar primero que no haya evidencia de tuberculosis activa o latente. En caso de tuberculosis activa está contraindicado hasta que no se trate y en caso de tuberculosis latente debe hacerse el tratamiento oportuno.
- Como se administra por vía subcutánea, pueden aparecer reacciones locales.

### **Y si me administro más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- No es una eventualidad probable.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No. Simplemente observar y, si apareciera alguna manifestación, tratar de forma sintomática.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- Hay algunos casos comunicados en mujeres embarazadas sin recoger eventos significativos. Pero se trata de unos pocos casos aislados.
- Los estudios en animales indican que canakinumab atraviesa la placenta y se detecta en el feto. No se dispone de datos en humanos. Como canakinumab es una inmunoglobulina de la clase G (IgG1), atraviesa la placenta. Se desconoce el impacto clínico. Sin embargo, no se recomienda la administración de vacunas vivas a recién nacidos expuestos a canakinumab in útero durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de canakinumab de la madre antes del parto.

### **¿Puede administrarse durante la lactancia?**

- Parece que el fármaco alcanza concentraciones mínimas en la leche materna. Hay algunos casos comunicados de niños lactantes de madres que recibían el fármaco, sin detectar problemas. Pero la evidencia es muy pequeña y habrá que analizar cada caso de forma individualizada.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de canakinumab con otros **fármacos biológicos (natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...)**, ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Oliminat®) y tofacitinib (Xeljanz®).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina (Mavenclad®) y fingolimod (Gilenya®).** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Canakinumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la canakinumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Canakinumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

#### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras estoy en tratamiento con canakinumab?**

- Las enfermedades para las que se puede indicar el fármaco se controlan habitualmente con analíticas periódicas. Se prestará especial atención a hemograma puesto que se ha encontrado descenso del número de plaquetas y glóbulos blancos, transitorios, en los ensayos clínicos.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Por el mecanismo de acción y la vida del fármaco, en caso de que la cirugía sea programada se recomienda no administrar de 4 a 5 semanas antes el fármaco. Si se necesita realizar una cirugía de forma rápida o urgente, lógicamente no se debería diferir por haber recibido el fármaco antes.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Se trata de un fármaco de acción muy rápida. El efecto se debe notar en pocos días. Si en una semana no se observa y si después del ajuste de dosis sigue sin observarse, debe valorarse la suspensión.

### **¿Puedo vacunarme si estoy en tratamiento con canakinumab?**

- Todos los pacientes deben estar al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas antineumocócica y antigripal, antes de iniciar el tratamiento. Deben evitarse las vacunas vivas, sarampión, paperas, varicela-zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. La administración de vacunas inactivadas (muertas) durante el tratamiento puede no ser eficaz.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## **Advertencias**

Como quiera que en los ensayos clínicos se han encontrado algunos casos de leucopenia y trombocitopenia, es recomendable hacer un control de estos parámetros (que se detectan con un simple hemograma) en el seguimiento de los pacientes.

El síndrome de activación de macrófagos es una complicación grave de la enfermedad de Still. Se ha comunicado algún caso que hubiera podido estar desarrollado por el uso de canakinumab. No obstante, la relación no está clara. En todo caso es una situación que el médico siempre debe estar dispuesto a reconocer y tratar en estos enfermos, independientemente del tratamiento que estén recibiendo.

## INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA 12/23 (IL-12/23)

María Cecilia Garbarino, Raquel Álvarez Sánchez

- Estos fármacos pertenecen a un grupo de medicamentos biológicos denominados anticuerpos monoclonales. Actúan bloqueando una proteína del organismo llamada “IL-23” que provoca inflamación. Por lo tanto, su acción es reducir la inflamación que se genera en enfermedades como la psoriasis.
- A continuación, se describirán 4 medicamentos que pertenecen a esta categoría de fármacos:
  - **Ustekinumab**
  - **Guselkumab**
  - **Tildrakizumab**
  - **Risankizumab**

# USTEKINUMAB

---

María Cecilia Garbarino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Stelara®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Ustekinumab pertenece a un grupo de medicamentos biológicos denominados anticuerpos monoclonales. Actúa bloqueando la actividad de unas proteínas llamadas interleucinas 12 y 23, que participan en la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, actúa disminuyendo la inflamación.

## Presentación:

- 130 mg Concentrado para solución para perfusión (vial).
- 45 mg Solución inyectable.
- 45 mg Solución inyectable en jeringa precargada.
- 90 mg Solución inyectable en jeringa precargada.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- El vial para perfusión de ustekinumab contiene menos 23 mg de sodio por dosis; esto es, esencialmente, “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.
- Tanto el vial como las jeringas precargadas contienen sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- El vial se debe conservar en nevera (2°C – 8°C) y no congelar. Conservarlo en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Los viales para perfusión intravenosa se conservarán en el hospital.
- Las jeringas precargadas se deben conservar en nevera (2°C – 8°C) y no congelar. De ser necesario se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30°C durante como máximo 30 días, en su caja original para protegerlas de la luz. Una vez que la jeringa se ha conservado a temperatura ambiente, no se debe guardar de nuevo en la nevera.

### ¿Para qué se usa este medicamento?

- Para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los pacientes que no responden o tienen contraindicados otros tratamientos sistémicos.
- También se utiliza para el tratamiento de la artritis psoriásica activa cuando no hay respuesta a tratamientos previos no biológicos.
- Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activas, de moderadas a graves, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o al tratamiento con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

### ¿Qué dosis es la habitual?

- **Intravenosa:** La primera dosis del tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa es intravenosa, 130 mg única vez. Luego se continúa con la administración subcutánea.
- **Subcutánea:** Para enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa la primera dosis subcutánea de 90 mg se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.
- Para psoriasis y artritis psoriásica la dosis inicial es de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.
- En pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg, la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

### ¿Cómo se administra el ustekinumab?

- Vial para infusión intravenosa. La reconstitución del polvo para formar una solución será realizada por personal capacitado del hospital. La solución resultante se infunde por goteo en una de las venas del brazo (perfusión intravenosa) en al menos una hora. El paciente será monitorizado adecuadamente durante cada perfusión.
- Solución inyectable subcutánea. Se puede aplicar en el abdomen, los glúteos o la parte superior de las piernas (muslos). Si es asistido, se puede aplicar en la zona externa de la parte superior del brazo. Debe utilizar un sitio de inyección diferente cada vez. No debe aplicarse en un área de la piel enrojecida, endurecida, dolorida o con hematomas, y también se deben evitar las zonas de la piel con placas de psoriasis. La piel debe limpiarse correctamente con alcohol o toallita antiséptica antes de la inyección.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo recibir el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.
- En la literatura se recoge el uso del fármaco en pacientes sometidos a diálisis con buena tolerancia y respuesta al tratamiento.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo recibir el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- En el caso del uso intravenoso habrá que programar otra cita.
- En caso de uso subcutáneo se administrará la siguiente dosis tan pronto como lo recordemos. Después se administrará la siguiente dosis con la frecuencia habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Los efectos adversos asociados con los inhibidores de la II12/II23, pueden ser potencialmente graves. Sin embargo, estos riesgos debemos interpretarlos en el contexto de los posibles beneficios y de los efectos adversos asociados con las terapias convencionales para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas. Comentamos alguna de las más importantes:

#### Reacciones alérgicas

- Es infrecuente que se produzcan reacciones alérgicas graves, cuyos síntomas serán: dificultad para respirar y tragar, mareos, hinchazón de la cara, labios, boca o garganta, erupción cutánea, dificultad para respirar. En este caso debe concurrir inmediatamente al centro de salud más cercano.
- La tapa de la aguja de la jeringa precargada para inyección subcutánea se fabrica a partir de un derivado del látex, que puede producir reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

#### Susceptibilidad a infecciones

- Las infecciones de vía aérea superior como resfriado o gripe son frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes). Con mucha menor frecuencia se producen infecciones a nivel pulmonar, a nivel del tejido celular subcutáneo (celulitis) e infecciones por virus Herpes.

- Este fármaco puede favorecer la reactivación de tuberculosis latente. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento su médico debe comprobar que usted no padece infección por tuberculosis. Si durante el tratamiento desarrolla algún síntoma compatible (tos, sudoración nocturna, fiebre) debe avisar inmediatamente a su médico.

#### Piel y anejos

- Se puede producir enrojecimiento o desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo, secundario al ustekinumab o también a la psoriasis cutánea. Por dicho motivo es importante consultar a su médico de inmediato ante la aparición de estos síntomas.

#### Encefalopatía posterior reversible (PRES)

- Es un síndrome caracterizado por alteraciones visuales, convulsiones, cefalea y alteración del nivel de conciencia, que se ha reportado en algunos casos con el uso de ustekinumab. Hay que estar atentos ante la aparición de síntomas neurológicos.

#### Tumores malignos

- Los inmunosupresores como ustekinumab se ha pensado que pudieran aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos, cutáneos y no cutáneos. Todos los pacientes deben ser vigilados, especialmente los mayores de 60 años, los que recibieron tratamiento inmunosupresor prolongado y los que recibieron PUVA.
- No obstante, hasta el momento, la revisión de los casos publicados no demuestra que haya un incremento del riesgo de cáncer en las personas que han recibido ustekinumab.

#### Otros

- Se han descrito otros efectos secundarios de leves o moderados como diarrea, náuseas, vómitos, cansancio, mareos, dolor de cabeza, prurito, dolor de espalda, muscular o articular, dolor de garganta, enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección

### **Y si me recibo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen. Avise a su médico para programar el intervalo de la siguiente dosis.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### ¿Puede administrarse durante el embarazo?

- Es preferible evitar el uso de ustekinumab en el embarazo, ya que no se conocen los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas. A las mujeres en edad fértil, se les recomienda que eviten el embarazo y utilicen medidas anticonceptivas adecuadas mientras están utilizando ustekinumab y durante al menos 15 semanas tras la última dosis.
- Aparte de que esa sea la recomendación “oficial”, lo cierto es que los estudios en animales no muestran evidencia de efectos adversos sobre el desarrollo prenatal o posnatal después de la administración de ustekinumab.
- Solo se han publicado unos pocos estudios que incluyen pacientes tratadas con o ustekinumab durante el embarazo, informando embarazos sin incidentes en la mayoría de los casos.
- Debido a la seguridad esperada de ustekinumab durante el embarazo, se puede recomendar planificar la dosis final durante el embarazo aproximadamente 12 semanas antes de la fecha estimada del parto.
- Las vacunas vivas deben evitarse hasta por un año en niños expuestos en el útero a ustekinumab a menos que se haya documentado la eliminación del fármaco.
- No hay evidencia de efectos adversos de exposición paterna a vedolizumab o ustekinumab.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- Según información recogida en la página e-lactancia.org (una página para ver la influencia de los medicamentos en la lactancia), es de riesgo muy bajo para el lactante y se puede continuar el tratamiento durante la lactancia. Siempre debe decidirse en conjunto con su médico.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de ustekinumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, belimumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

- **Baricitinib (Olinat®)** y **tofacitinib (Xeljanz®)**. Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina** y **ingolimod**. Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ustekinumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la ustekinumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Ustekinumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

**¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Los controles habituales y analíticos periódicos que corresponden para su enfermedad de base.

**¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender el fármaco entre 8-12 semanas antes de la cirugía. La medicación debe reanudarse a partir de 14 días después de la cirugía una vez que la herida haya cicatrizado.

**¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Lo esperable es encontrar respuesta, como mucho, en 16 semanas de tratamiento. De lo contrario, se debe considerar interrumpir el tratamiento.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando ustekinumab?

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después de haberlo terminado. Esto se aplica tanto para ustekinumab como para el resto de los inmunosupresores en general.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

#### **Advertencias**

No debe usar este medicamento si tiene una infección activa que su médico piense que justifica la suspensión del medicamento. Ante cualquier duda siempre contacte a su médico.

# GUSELKUMAB

---

María Cecilia Garbarino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Tremfya®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Guselkumab es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está aumentada en las personas con psoriasis y artritis psoriásica.

## Presentación:

- 100 mg solución inyectable en jeringa precargada.
- 100 mg solución inyectable en pluma precargada.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Tanto las plumas como las jeringas contienen sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- Conservar en nevera (2 °C-8 °C) y no congelar.
- Conservar la jeringa precargada o la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en pacientes que no responden a los tratamientos tópicos sobre la piel y requieren tratamiento sistémico.
- Para el tratamiento de la artritis psoriásica activa cuando no hay respuesta a tratamientos previos no biológicos.

## ¿Qué dosis es la habitual?

- Inicialmente 100 mg en inyección subcutánea (inyección bajo la piel) en las semanas 0 y 4. Luego cada 8 semanas.
- En los pacientes con riesgo de daño articular elevado se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas.

### **¿Cómo se administra este medicamento?**

- Después de sacar la jeringa o la pluma precargada de la nevera, mantener la jeringa o la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar guselkumab. La jeringa o la pluma precargada no se deben agitar.
- Se administra vía subcutánea. Se puede aplicar en el abdomen, los glúteos o la parte superior de las piernas (muslos). Si es asistido, se puede aplicar en la zona externa de la parte superior del brazo. Debe utilizar un sitio de inyección diferente cada vez. No debe aplicarse en un área de la piel enrojecida, endurecida, dolorida o con hematomas, y también se deben evitar las zonas de la piel con placas de psoriasis. La piel debe limpiarse correctamente con alcohol o toallita antiséptica antes de la inyección.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo recibir el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.
- Es posible que, al igual que Ustekinumab, pueda utilizarse sin problemas adicionales. Pero, ese aspecto, si fuera preciso, lo valorará su médico.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- En caso de que nos olvidemos administrar una inyección nos la administraremos tan pronto como lo recordemos. Después se administrará la siguiente dosis con la frecuencia habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Los efectos adversos asociados con los inhibidores de la IL12/IL23, pueden ser potencialmente graves. Sin embargo, estos riesgos debemos interpretarlos en el contexto de los posibles beneficios y de los efectos adversos asociados con las terapias convencionales para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas. Comentamos alguna de las más importantes:

#### Reacción alérgica grave

- Puede afectar hasta 1 de cada 100 personas. Los signos pueden incluir: dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta o picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos

### Efectos adversos de leves a moderados

- Son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) las infecciones de las vías respiratorias.
- Son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) el dolor de cabeza, el dolor en las articulaciones (artralgia), la diarrea, el enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección
- Se puede producir aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con artritis psoriásica que se aplican guselkumab cada 4 semanas. Esto se vigilará con analíticas de rutina.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen. Avise a su médico para programar el intervalo de la siguiente dosis.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobre dosis?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- No hay datos disponibles del uso de guselkumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran daños directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de guselkumab en el embarazo y, en todo caso, actuar de acuerdo con los especialistas en obstetricia y el médico prescriptor.

### **¿Puede tomarse durante la lactancia?**

- Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Debido a que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, no se puede descartar un riesgo para el lactante.
- Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 12 semanas después de la última dosis, o suspender el tratamiento con guselkumab, tras considerar el beneficio de la lactancia natural para el niño y el beneficio de guselkumab para la madre.
- En general, hoy en día, no se recomienda suspender los tratamientos con fármacos biológicos durante la lactancia.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes:

### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de guselkumab con otros fármacos biológicos, ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Oluminat®) y tofacitinib (Xeljanz®).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina y fingolimod.** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Guselkumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.
- En general, no se recomienda la asociación de guselkumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, belimumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la guselkumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Guselkumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Los controles habituales y analíticos periódicos que corresponden para su enfermedad de base.

- En algunos casos se han descrito descenso de los glóbulos blancos. De ocurrir, su médico decidirá cómo actuar.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender el fármaco aproximadamente 8 semanas antes de la cirugía. La medicación debe reanudarse a partir de 14 días después de la cirugía una vez que la herida haya cicatrizado.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Lo esperable es encontrar respuesta, como máximo, a las 16 semanas de tratamiento. De lo contrario, se debe considerar interrumpir el tratamiento.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando guselkumab?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con guselkumab y en general para los inmunosupresores.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Si bien es cierto que mientras se esté tomando el fármaco es posible que la vacuna no pueda desarrollar el efecto deseado al tener el sistema inmune modulado por guselkumab. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## **Advertencias**

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

# TILDRAKIZUMAB

---

María Cecilia Garbarino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Ilumetri®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de interleucinas (IL). Actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, una sustancia que se encuentra en el organismo y participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales y que está presente en grandes cantidades en enfermedades como la psoriasis.

**Presentación:** 100 mg solución inyectable en jeringa precargada.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Contiene sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- Se debe conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y no congelar.
- La jeringa precargada sin abrir de tildrakizumab se puede sacar de la nevera y conservar a una temperatura máxima de 25 °C durante un único período de hasta 30 días. Una vez sacado de la nevera y conservado en estas condiciones, se debe desecharse cuando hayan transcurrido 30 días o se haya alcanzado la fecha de caducidad impresa en el envase, lo que suceda antes. En la caja se facilita un espacio para anotar la fecha en que se sacó de la nevera.
- Se deben mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz hasta el momento de utilización.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes que no responden a los tratamientos tópicos sobre la piel y requieren tratamiento sistémico.

### ¿Qué dosis es la habitual?

- Inicialmente 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4. Luego cada 12 semanas.
- En pacientes con mucho compromiso de la enfermedad elevado o que pesan más de 90 kg puede utilizarse la dosis de 200 mg.

### ¿Cómo se administra tildrakizumab?

- Después de sacar la jeringa o la pluma precargada de la nevera, se debe mantener la jeringa o la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar tildrakizumab. La jeringa o la pluma precargada no se deben agitar.
- Se administra vía subcutánea. Se puede aplicar en el abdomen, los glúteos o la parte superior de las piernas (muslos). Si es asistido, se puede aplicar en la zona externa de la parte superior del brazo. Debe utilizar un sitio de inyección diferente cada vez. No debe aplicarse en un área de la piel enrojecida, endurecida, dolorida o con hematomas, y también se deben evitar las zonas de la piel con placas de psoriasis. La piel debe limpiarse correctamente con alcohol o toallita antiséptica antes de la inyección.

### Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿me puedo administrar el fármaco?

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.
- No obstante, es posible que, como ustekinumab, pueda utilizarse sin problemas en pacientes en diálisis. En todo caso esa es una decisión que deberá tomar el médico responsable del paciente.

### Mi hígado no funciona del todo bien, ¿me puedo administrar el fármaco?

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.

### ¿Qué hago si me olvido de una dosis?

- En caso de que nos olvidemos administrar una inyección, intentar inyectarse la siguiente dosis tan pronto como lo recordemos. Después se administrará la siguiente dosis con la frecuencia habitual.

### ¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?

- Es un efecto adverso **muy frecuente** las infecciones del tracto respiratorio superior.
- Son efectos adversos relativamente **frecuentes**, la cefalea, las gastroenteritis y náuseas, así como el dolor de espalda.

- Como todos los fármacos de administración subcutánea, son **relativamente frecuentes** las reacciones locales.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen. Avise a su médico para programar el intervalo de la siguiente dosis.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- Los datos relativos al uso de tildrakizumab en mujeres embarazadas son limitados.
- En las mujeres en ensayos clínicos con tildrakizumab que se quedaron embarazadas no se evidenció un incremento en las tasas de abortos espontáneos ni se notificaron anomalías congénitas.
- Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.
- No obstante, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tildrakizumab durante el embarazo.

### **¿Puede administrarse durante la lactancia?**

- Se desconoce si tildrakizumab se excreta en la leche materna. Los anticuerpos se pueden transferir a los recién nacidos a través de la leche durante los primeros días posteriores al nacimiento. En este breve período, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos.
- Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tildrakizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.
- En general no se desaconseja el uso de biológicos en madres lactantes.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- No se han evaluado la seguridad y eficacia de tildrakizumab en combinación con otros fármacos inmunosupresores, incluidos los medicamentos biológicos, ni con la fototerapia.
- En general, no se recomienda la asociación de tildrakizumab con otros fármacos biológicos, ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Los controles habituales y analíticos periódicos que corresponden para su enfermedad de base.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender el fármaco aproximadamente 12 semanas antes de la cirugía. La medicación debe reanudarse a partir de 14 días después de la cirugía una vez la herida haya cicatrizado.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial inicial pueden mejorar a posteriori con la continuación del tratamiento más allá de las 28 semanas.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando tildrakizumab?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con tildrakizumab y en general para los inmunosupresores.
- La respuesta a las vacunas puede verse disminuida, aunque no de forma significativa. Los pacientes deben tener actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

# RISANKIZUMAB

---

María Cecilia Garbarino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Skyrizi®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Risankizumab, es un anticuerpo monoclonal, actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con psoriasis y artritis psoriásica.

## Presentación:

- 150 mg solución inyectable en pluma precargada.
- 150 mg solución inyectable en jeringa precargada.
- 75 mg solución inyectable en jeringa precargada.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Tanto las plumas como las jeringas contienen sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y no congelar.
- Conservar la pluma o la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlas de la luz. Risankizumab 150 mg en pluma precargada o en jeringa precargada se puede conservar fuera de la nevera (a un máximo de 25 °C) durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes que no responden a los tratamientos tópicos sobre la piel y requieren tratamiento sistémico.

## ¿Qué dosis es la habitual?

- Inicialmente 150 mg en inyección subcutánea. Después de la primera dosis, se administrará la siguiente dosis 4 semanas después, y luego cada 12 semanas.

### **¿Cómo se administra risankizumab?**

- Después de sacar la jeringa o la pluma precargada de la nevera, se debe mantener la jeringa o la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar risankizumab.
- La jeringa o la pluma precargada no se deben agitar.
- Se administra por vía subcutánea. Se puede aplicar en el abdomen o la parte superior de las piernas (muslos). Debe utilizar un sitio de inyección diferente cada vez. No debe aplicarse en un área de la piel enrojecida, endurecida, dolorida o con hematomas, y también se deben evitar las zonas de la piel con placas de psoriasis. La piel debe limpiarse correctamente con alcohol o toallita antiséptica antes de la inyección.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.
- Es previsible que, al igual que ustikunumab, pueda utilizarse en pacientes en situación de diálisis.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo recibir el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- En caso de que nos olvidemos administrar una inyección, intentar inyectarse la siguiente dosis tan pronto como lo recordemos. Después se administrará la siguiente dosis con la frecuencia habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Es un efecto adverso muy frecuente las infecciones del tracto respiratorio superior.
- Son efectos adversos relativamente frecuentes, la cefalea, el prurito, la fatiga, las infecciones por tiña
- Como todos los fármacos de administración subcutánea, son relativamente frecuentes las reacciones locales.
- Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, con risankizumab también hay posibilidad de generar anticuerpos.

### **¿Y si me tomo más dosis de la cuenta?, ¿qué puedo notar yo?**

- Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen. Hay que contactar con el médico para programar el intervalo de la siguiente dosis.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de risankizumab en mujeres embarazadas.
- Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de risankizumab durante el embarazo.

### **¿Puede administrarse durante la lactancia?**

- Se desconoce si risankizumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento y, poco después, se produce un descenso hasta concentraciones bajas; en consecuencia, no se puede descartar el riesgo para el lactante durante este breve período.
- Se debe decidir si interrumpir el tratamiento con risankizumab o abstenerse, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.
- En general, el tratamiento con biológicos no contraindica la lactancia

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes.

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de risankizumab con otros fármacos **biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab, rituximab...)** ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

- **Baricitinib (Olinat®)** y **tofacitinib (Xeljanz®)**. Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina** y **ingolimod**. Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Risankizumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la risankizumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Risankizumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

**¿Tengo que someterme a algún control especial mientras estoy en tratamiento?**

- Los controles habituales y analíticos periódicos que corresponden para su enfermedad de base.

**¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender el fármaco aproximadamente 12 semanas antes de la cirugía. La medicación debe reanudarse a partir de 14 días después de la cirugía una vez la herida haya cicatrizado.

**¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Lo esperable es encontrar respuesta a las 16 semanas de tratamiento. De lo contrario, se debe considerar interrumpir el tratamiento.

### ¿Puedo vacunarme si estoy en tratamiento con risankizumab?

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con risankizumab y en general para los inmunosupresores.
- La respuesta a las vacunas puede verse disminuida, aunque no de forma significativa. Los pacientes deben tener actualizado el calendario vacunal con todas las vacunas puestas antes de iniciar la terapia por lo que consideramos adecuado la valoración por equipo de medicina preventiva,
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

#### **Advertencias**

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

## INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA-17 (IL-17)

Marta García Morales, Raquel Álvarez Sánchez

- Se trata de un grupo de fármacos que controlan la inflamación subyacente en varias enfermedades bloqueando la interleuquina-17 (IL-17).
- Dentro del grupo comentaremos tres fármacos:
  - **Secukinumab**
  - **Ixekizumab**
  - **Brodalumab**

# SECUKINUMAB

---

Marta García Morales, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Cosentyx®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Secukinumab es un anticuerpo monoclonal que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de interleuquinas. Actúa neutralizando la actividad de una proteína denominada IL-17A, que está presente en cantidades elevadas en enfermedades como la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial.

## Presentación:

- Cosentyx® Jeringa precargada de 150 mg.
- Cosentyx® Jeringa precargada de 300 mg.
- Cosentyx® Pluma precargada de 75 mg.
- Cosentyx® Pluma precargada de 150 mg.
- Cosentyx® Pluma precargada de 300 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- El capuchón de la aguja tanto de la jeringa precargada como de la pluma precargada cuenta entre sus componentes con derivados del látex por lo que no se puede descartar por completo la posibilidad de reacciones alérgicas en los pacientes sensibles al látex.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Si es necesario, se puede dejar fuera del frigorífico durante un período máximo de 4 días a temperatura ambiente (no superior a 30°C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No agitar, congelar ni reutilizar.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Está indicado en la psoriasis en placas moderada-grave, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y espondiloartritis anquilosante cuando con los tratamientos habituales no se consigue una adecuada respuesta.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Habitualmente el tratamiento se divide en dos fases. La primera o de inducción en la que se administra una dosis en la semana 0, 1, 2, 3 y 4, es decir, una dosis semanal durante 5 semanas. Le sigue la fase de mantenimiento en la que se administra una dosis mensual.
- En los niños, la dosis viene determinada por el peso. Cuando es inferior a 50 kg se administran 75 mg y si es mayor 150 mg que, ocasionalmente, se pueden aumentar a 300 mg.
- En los adultos la dosis recomendada es 300 mg cuando la indicación es psoriasis en placas asociada o no a artritis psoriásica o bien artritis psoriásica con respuesta inadecuada a anti-TNF.
- En el resto de indicaciones la dosis recomendada es de 150 mg pudiendo aumentar la dosis a 300 mg si es necesario.

### **¿Cómo se administra este fármaco?**

- Secukinumab se administra por medio de una inyección debajo de la piel (es decir, por vía subcutánea), por lo que el personal sanitario deberá instruirlo en la técnica antes de su administración. En cualquier caso, en el prospecto hay indicaciones detalladas sobre cómo hacerlo que incluyen imágenes.
- Las presentaciones de 150 mg se deben sacar de la nevera 20 minutos antes de la administración para que se atempere; las presentaciones de 300 mg se sacarán con 30-45 minutos de antelación. No utilice ninguna fuente de calor para aumentar la temperatura del producto.
- Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón. Desinfecte bien la zona de inyección con una toallita humedecida con alcohol y déjelo secar antes de ponerse la inyección.
- A continuación, la técnica cambiará en función del tipo de presentación farmacéutica (jeringa o pluma).
- Se puede administrar en la parte superior de los muslos, en la parte inferior de abdomen (pero no en un área de 5 cm alrededor del ombligo) y si quien pone la inyección es la persona que cuida al paciente, entonces también se puede utilizar la parte superior de los brazos.
- Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada dosis.
- Evitar las zonas donde la piel sea sensible, dañada, enrojecida, descamada o endurecida, con cicatrices o estrías.
- La jeringa ya utilizada debe desecharse en un cubo de eliminación de objetos punzantes (recipiente cerrado y resistente a pinchazos o similar).

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar el fármaco?**

- Secukinumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.
- No obstante, en la literatura se recogen casos de pacientes en insuficiencia renal, incluso hemodiálisis, que han sido tratados con el fármaco sin problemas adicionales.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- Secukinumab tampoco se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis olvidada y a continuación volver a administrarse la siguiente dosis según la frecuencia establecida.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Los efectos adversos principales de secukinumab son las infecciones. En base a la frecuencia, decir que los efectos adversos considerados muy frecuentes son las infecciones de las vías respiratorias altas, los frecuentes son el herpes oral o el pie de atleta, cefalea, rinorrea (moqueo), náuseas, diarrea y astenia.
- Las infecciones durante el tratamiento con secukinumab no fueron graves ni requirieron interrumpir el tratamiento.
- Aunque son consideradas poco frecuentes o raras, respectivamente, la neutropenia (neutrófilos por debajo de los valores normales) y las reacciones alérgicas son dos efectos secundarios dignos de mención. Los casos de neutropenia asociados a secukinumab no han sido graves, no se han relacionado con el desarrollo de infecciones y han sido reversibles. Las reacciones alérgicas observadas se han manifestado como urticarias y excepcionalmente como reacción anafiláctica.
- Un pequeño porcentaje de pacientes tratados con secukinumab (<1%) pueden desarrollar anticuerpos frente al fármaco sin que esto repercutiera en la eficacia del tratamiento.
- Respecto a las reacciones adversas no se han encontrado diferencias entre la población adulta y la pediátrica mayor de 6 años.

### **¿Qué hago si me administro más dosis de la cuenta?, ¿qué puedo notar yo?**

- En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático más adecuado. No hay antídoto específico.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?

- No existe antídoto específico. Se debe vigilar la aparición de signos o síntomas y realizar tratamiento de los síntomas si aparecen.

### ¿Puede administrarse durante el embarazo?

- No se dispone de datos suficientes sobre el uso de secukinumab en mujeres embarazadas.
- Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de secukinumab en el embarazo. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento con secukinumab y mantenerlo al menos 20 semanas después de finalizarlo.
- No obstante, en los casos descritos en los que se ha utilizado secukinumab durante el embarazo no han tenido mayores tasas de malformaciones ni abortos.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- No hay datos suficientes sobre el uso de secukinumab durante la lactancia, por lo que, en principio, podría recomendarse evitar su uso.
- No obstante, se trata de una molécula muy grande y el paso a la leche materna debe ser nulo o mínimo. Por otra parte, al ser de naturaleza proteica, el poco fármaco que llegara al intestino del lactante no se absorbería, salvo en prematuros y periodo neonatal inmediato, en los que puede haber mayor permeabilidad intestinal.
- Habrá que valorar de forma individual el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer y en base a ello decidir si suspender la lactancia hasta 20 semanas después de finalizar el tratamiento con secukinumab o interrumpir el tratamiento hasta finalizar la lactancia. En general, los biológicos se considera que son seguros o bastante seguros durante la lactancia.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de secukinumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab,**

**belimumab...),** ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

- **Baricitinib (Oluminat®)** y **tofacitinib (Xeljanz®)**. Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina y fingolimod.** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Secukinumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la secukinumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Secukinumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

#### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Secukinumab puede aumentar el riesgo de infecciones por lo que hay que prestar especial atención a la aparición de síntomas sugerentes, tales como fiebre, sudoración, escalofríos, malestar general, dolor en alguna localización, vómitos, diarrea, molestias al orinar, tos, expectoración, etc.
- La mayoría de las infecciones diagnosticadas en los pacientes en tratamiento con secukinumab han sido leves o moderadas, localizadas con más frecuencia en vía respiratoria alta o piel y por lo general no han necesitado suspender el tratamiento.
- Aunque no parece aumentar la sensibilidad a la tuberculosis, no se debe iniciar el tratamiento con secukinumab en pacientes con tuberculosis activa, y en aquellos diagnosticados de tuberculosis latente, se debe administrar tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con secukinumab.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender el fármaco 35 días antes de la cirugía. La medicación debe reanudarse a partir de 14 días después de la cirugía una vez la herida haya cicatrizado.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Lo esperable es encontrar respuesta a las 16 semanas de tratamiento. De lo contrario, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes con respuesta parcial al inicio del tratamiento, pueden mejorar continuando el tratamiento más de 16 semanas.

### **¿Puedo vacunarme durante el tratamiento?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con secukinumab y en general para los inmunosupresores.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

Se han notificado casos nuevos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o de brotes en pacientes diagnosticados previamente, desencadenados por la toma de secukinumab. Por tanto, si comienza con síntomas compatibles con EII (p. Ej. dolor abdominal, diarrea, sangre en las heces, etc.) deberá consultar con su médico, pues de tratarse de una EII, se deberá suspender el tratamiento con secukinumab e iniciar tratamiento médico específico para el cuadro digestivo.

# IXEKIZUMAB

---

Marta García Morales, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Taltz®

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4, pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de interleuquinas (IL). Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína denominada IL-17A, que promueve la psoriasis y enfermedades inflamatorias de las articulaciones y de la columna vertebral.

## Presentación:

- Taltz® 80 mg jeringa precargada.
- Taltz® 80 mg pluma precargada.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Este medicamento contiene menos 23 mg de sodio por 80 mg de dosis; esto es, esencialmente exento de sodio. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Si es necesario, se puede dejar fuera de la nevera durante un período máximo de 5 días a temperatura ambiente (no superior a 30°C). Mantener en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Está indicado en la psoriasis en placas moderada-grave, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y espondiloartritis anquilosante cuando con los tratamientos habituales no se consigue una adecuada respuesta.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- Va a depender de la indicación.
- En el caso de la psoriasis en placas en la población adulta se recomienda la administración de una dosis inicial (semana 0) de 160 mg (dos inyecciones), seguida de una dosis de 80 mg (una inyección) cada 2 semanas durante 12 semanas (es decir, en la semana 2, 4, 6, 8, 10 y 12). Finalmente se deja una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas.
- En la población pediátrica la dosificación irá determinada por el peso. Si el peso es superior a 50 kg la dosis inicial (semana 0) será de 160 mg y la dosis de mantenimiento (cada 4 semanas) de 80 mg. Entre 25 y 50 kg la dosis inicial (semana 0) será de 80 mg y la de mantenimiento (cada 4 semanas) 40 mg.
- Para el resto de indicaciones, la dosis recomendada es de 160mg en la semana 0 seguida de 80mg cada 4 semanas. En los pacientes con artritis psoriásica que asocien psoriasis en placas moderada a grave, se administrará siguiendo la pauta indicada para la psoriasis en placas.

### **¿Cómo se administra?**

- Ixekizumab se administra por medio de una inyección debajo de la piel (es decir, por vía subcutánea), por lo que el personal sanitario deberá instruirlo en la técnica antes de su administración. En cualquier caso, en el prospecto hay indicaciones detalladas sobre cómo hacerlo que incluyen imágenes.
- Se debe sacar de la nevera 30 minutos antes de la administración para que se atempera sin utilizar ninguna fuente de calor para aumentar la temperatura del producto.
- Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón. Desinfecte bien la zona de inyección con una toallita humedecida con alcohol y déjelo secar antes de ponerse la inyección.
- La técnica cambiará en función del tipo de presentación farmacéutica.
- Se puede administrar en la parte superior de los muslos, en la parte inferior de abdomen (pero no en un área de 5 cm alrededor del ombligo) y si quien pone la inyección es la persona que cuida al paciente, entonces también se puede utilizar la parte superior de los brazos.
- Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada dosis.
- Evitar las zonas donde la piel sea sensible, dañada, enrojecida, descamada o endurecida, con cicatrices o estrías.
- La jeringa ya utilizada debe desecharse en un cubo de eliminación de objetos punzantes (recipiente cerrado y resistente a pinchazos o similar).

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- Ixekizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.
- No obstante, a la luz de lo que sucede con otros biológicos, no parece que sea una contraindicación para el uso del fármaco.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- Ixekizumab tampoco se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis olvidada y a continuación volver a administrarse la siguiente dosis según la frecuencia establecida.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Los efectos adversos principales de ixekizumab son las reacciones en el lugar de la inyección y las infecciones. En base a la frecuencia, decir que los efectos adversos considerados muy frecuentes son las infecciones de las vías respiratorias altas y las reacciones locales en la zona de inyección en forma de eritema (enrojecimiento) y dolor, los frecuentes son el herpes oral, tiña, odinofagia (dolor de garganta) y náuseas.
- La mayoría de las infecciones durante el tratamiento con ixekizumab no fueron graves ni requirieron interrumpir el tratamiento (esto ocurrió sólo en <2% de los pacientes).
- Aunque son consideradas poco frecuente, la neutropenia (neutrófilos por debajo de los valores normales) y la trombocitopenia (plaquetas por debajo de los valores normales) son dos efectos secundarios dignos de mención. Los casos de neutropenia y trombocitopenia asociados a ixekizumab no han sido graves ni han necesitado la suspensión del tratamiento.
- Un pequeño porcentaje de pacientes tratados con ixekizumab pueden desarrollar anticuerpos frente al fármaco con repercusión en la concentración o eficacia del tratamiento. En los pacientes con espondilitis anquilosante no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco. En ninguna de las indicaciones se ha encontrado una clara asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos.

### Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?

- En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?

- No hay antídoto específico, el tratamiento será sintomático para paliar los síntomas en caso de que fuese necesario.

### ¿Puede administrarse durante el embarazo?

- No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución se recomienda utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento con ixekizumab y mantenerlo al menos 10 semanas después de finalizarlo.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- No hay datos suficientes sobre el uso de ixekizumab durante la lactancia, por lo que se debe evitar su uso. Habrá que valorar de forma individual el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer y en base a ello decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento hasta finalizar la lactancia.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- **Baricitinib (Olnuminat®) y tofacitinib (Xeljanz®).** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- En general, no se recomienda la asociación de ixekizumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, belimumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.

- **Cladribina y fingolimod:** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ixekizumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la ixekizumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Ixekizumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras estoy en tratamiento?**

- Ixekizumab puede aumentar el riesgo de infecciones por lo que hay que prestar especial atención a la aparición de síntomas sugerentes, tales como fiebre, sudoración, escalofríos, malestar general, dolor en alguna localización, vómitos, diarrea, molestias al orinar, tos, expectoración, etc.
- La mayoría de las infecciones diagnosticadas en los pacientes en tratamiento con ixekizumab han sido leves o moderadas, localizadas con más frecuencia en vía respiratoria alta o piel y por lo general no han necesitado suspender el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento si la infección es grave o no responde al tratamiento estándar y no se retomará ixekizumab hasta que la infección no esté resuelta.
- Aunque no parece aumentar la sensibilidad a la tuberculosis, no se debe iniciar el tratamiento con ixekizumab en pacientes con tuberculosis activa, y en aquellos diagnosticados de tuberculosis latente, se debe administrar tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con secukinumab.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender el fármaco 35 días antes de la cirugía. La medicación debe reanudarse a partir de 14 días después de la cirugía una vez la herida haya cicatrizado.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Lo esperable es encontrar respuesta a las 16-20 semanas de tratamiento. De lo contrario, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes con respuesta parcial al inicio del tratamiento pueden mejorar continuando el tratamiento más de 20 semanas.

### **¿Puedo vacunarme durante el tratamiento?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con ixekizumab y en general para los inmunosupresores.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

Se han reportado casos nuevos o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa con un primo hermano del fármaco, secukinumab. Por ese motivo se recomienda mantener las mismas precauciones con ixekizumab y tener precaución al prescribirlo a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Los pacientes deben ser vigilados de cerca.

# BRODALUMAB

---

Marta García Morales, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Kyntheum®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Brodalumab es un anticuerpo monoclonal, pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la interleuquina (IL). Este medicamento bloquea la actividad de las proteínas IL-17, que están presentes en niveles elevados en enfermedades como la psoriasis.

**Presentación:** Kyntheum® jeringa precargada de 210 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- No

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Se debe conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si es necesario, se puede dejar fuera de la nevera durante un período máximo de 14 días a temperatura ambiente (hasta 25°C). No vuelva a guardar la jeringa en la nevera si ya ha alcanzado la temperatura ambiente. Mantener en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

## ¿Para qué se usa?

- Brodalumab está indicado en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave que sean candidatos a tratamientos sistémicos (en general, aquellos en los que haya fracasado el tratamiento tópico).

## ¿Qué dosis es la habitual?

- La dosis habitual es una inyección subcutánea (210 mg del fármaco) en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de una inyección subcutánea (210 mg del fármaco) cada 2 semanas.

### **¿Cómo se administra este medicamento?**

- Brodalumab se administra por medio de una inyección debajo de la piel (es decir, por vía subcutánea), por lo que el personal sanitario deberá instruirlo en la técnica antes de su administración. En cualquier caso, en el prospecto hay indicaciones detalladas sobre cómo hacerlo que incluyen imágenes.
- Se debe sacar de la nevera 30 minutos antes de la administración para que se atempera. No utilice ninguna fuente de calor para aumentar la temperatura del producto.
- Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón. Desinfecte bien la zona de inyección con una toallita humedecida con alcohol y déjelo secar antes de ponerse la inyección.
- Se puede administrar en la parte superior de los muslos, en la parte inferior de abdomen (pero no en un área de 5 cm alrededor del ombligo) y si quien pone la inyección es la persona que cuida al paciente, entonces también se puede utilizar la parte superior de los brazos.
- Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada dosis.
- Evitar las zonas donde la piel sea sensible, dañada, enrojecida, descamada o endurecida, con cicatrices o estrías.
- La jeringa ya utilizada debe desecharse en un cubo de eliminación de objetos punzantes (recipiente cerrado y resistente a pinchazos o similar).

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- Brodalumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.
- No obstante, algunos casos descritos en la literatura sugieren que es un tratamiento seguro en este tipo de pacientes.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo usar este fármaco?**

- Brodalumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si se olvida una dosis, debe administrar la dosis olvidada y a continuación volver a administrarse la siguiente dosis según la frecuencia establecida.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos?**

- Uno de los principales efectos adversos de brodalumab son las infecciones. En base a la frecuencia, decir que los efectos adversos considerados frecuentes son las

infecciones respiratorias, en región otorrinolaringológica y urinarias, las tiñas, cefalea, dolor orofaríngeo, náuseas, diarrea, artralgia, astenia y reacciones en la zona de inyección (eritema, dolor, prurito, hematomas).

- Las infecciones durante el tratamiento con brodalumab no fueron graves ni requirieron interrumpir el tratamiento.
- Aunque es considerada poco frecuente, la neutropenia (neutrófilos por debajo de los valores normales) merece mención especial. Los casos de neutropenia asociados a brodalumab han sido leves, transitorias, no se han relacionado con el desarrollo de infecciones graves y han sido reversibles.
- Un pequeño porcentaje de pacientes tratados con brodalumab (2%) pueden desarrollar anticuerpos frente al fármaco sin que esto repercutiera en la eficacia del tratamiento.

### **¿Qué hago si me pongo más dosis de la cuenta?**

- En caso de sobredosis, se recomienda hacer un seguimiento del paciente, a fin de detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata si fuese necesario.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- No hay antídoto específico, en caso de que hiciese falta el tratamiento es sintomático para paliar los síntomas.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- No hay datos o estos son limitados relativos al uso de brodalumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.
- Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de brodalumab durante el embarazo. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento con brodalumab y mantenerlo al menos 12 semanas después de finalizarlo.

### **¿Puede administrarse durante la lactancia?**

- No hay datos suficientes sobre el uso de brodalumab durante la lactancia, por lo que se debe evitar su uso. Habrá que valorar de forma individual el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer y en base a ello decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento hasta finalizar la lactancia.

## ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son frecuentes, destacamos las más importantes.

### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de brodalumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, belimumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Olnimat®) y tofacitinib (Xeljanz®):** Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina y fingolimod.** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Brodalumab puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la brodalumab. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Leflunomida.** Brodalumab puede potenciar el daño de leflunomida sobre la médula ósea de los pacientes cuando ambos se combinan, por ello, en caso de decidir continuar con la combinación, el médico deberá realizarle controles analíticos al menos 1 vez al mes.

## ¿Tengo que someterme a algún control especial mientras estoy en tratamiento?

- Brodalumab puede aumentar el riesgo de infecciones por lo que hay que prestar especial atención a la aparición de síntomas sugerentes, tales como fiebre, sudoración,

escalofríos, malestar general, dolor en alguna localización, vómitos, diarrea, molestias al orinar, tos, expectoración, etc.

- La mayoría de las infecciones diagnosticadas en los pacientes en tratamiento con brodalumab han sido leves o moderadas, localizadas con más frecuencia en vía respiratoria, región otorrinolaringológica o urinaria y por lo general no han necesitado suspender el tratamiento.
- Aunque no parece aumentar la sensibilidad a la tuberculosis, no se debe iniciar el tratamiento con brodalumab en pacientes con tuberculosis activa, y en aquellos diagnosticados de tuberculosis latente, se debe administrar tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con brodalumab.
- Por último, saber que, aunque NO se ha establecido la relación de causalidad entre el tratamiento con brodalumab y el aumento del riesgo de conducta e ideación suicida, se debe considerar la relación riesgo-beneficio de este tratamiento en pacientes con antecedentes de depresión y/o conducta o ideación suicida. En aquellos pacientes que desarrollen estos síntomas o les empeoren, se recomienda interrumpir el tratamiento con brodalumab.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspender el fármaco 21 días antes de la cirugía. La medicación debe reanudarse a partir de 14 días después de la cirugía una vez la herida haya cicatrizado.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Lo esperable es encontrar respuesta a las 12-16 semanas de tratamiento. De lo contrario, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes con respuesta parcial al inicio del tratamiento pueden mejorar continuándolo más de 16 semanas.

### **¿Puedo vacunarme durante el tratamiento?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con brodalumab y en general para los inmunosupresores.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.

- Respecto a la vacuna del COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### **Advertencias**

Se han notificado casos nuevos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o de brotes en pacientes diagnosticados previamente, desencadenados por la toma de brodalumab. Por tanto, si comienza con síntomas compatibles con EII (p. Ej. dolor abdominal, diarrea, sangre en las heces, etc.) deberá consultar con su médico, pues si se confirma el diagnóstico, se deberá suspender el tratamiento con brodalumab e iniciar tratamiento médico específico para el cuadro digestivo.

## ANTI-INTEGRINAS

María Cecilia Garbarino, Raquel Álvarez Sánchez

- Se trata de anticuerpos monoclonales que se unen a las denominadas integrinas. Unas proteínas presentes en los linfocitos T lo que impide el acoplamiento de estos a las moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales del intestino delgado y colon frenando la inflamación que se produce en las enfermedades inflamatorias intestinales, tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa.
- En este grupo de fármacos incluiremos únicamente un fármaco, **vedolizumab**.

# VEDOLIZUMAB

---

María Cecilia Garbarino, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Entyvio®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Vedolizumab pertenece a un grupo de medicamentos biológicos denominados anticuerpos monoclonales (MAb). Vedolizumab es un inmunosupresor biológico específico del intestino. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a las integrinas, unas proteínas presentes en los linfocitos T. Esta unión impide el acoplamiento de los linfocitos a las moléculas de adhesión presentes en las células endoteliales del intestino frenando de esta manera la inflamación.

## Presentación:

- 300 mg polvo liofilizado para reconstituir y administrar por vía intravenosa.
- 108 mg solución inyectable en jeringa precargada
- 108 mg solución inyectable en pluma precargada

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los inyectables?

- Contienen menos de 23 mg de sodio lo que se considera “exento de sodio”. Para hacerse una idea de lo que estamos diciendo, en un gramo de sal hay 400 mg de sodio. Una cucharadita rasa de sal son 5 gr, es decir 2000 mg de sodio.
- Contienen sacarosa, pero en una cantidad muy pequeña, por lo que, aunque tuviera diabetes no debería afectarle

## ¿Cómo almaceno este medicamento?

- Vial: La administración intravenosa se hará en el hospital, por lo que los viales se custodiarán en el hospital, allí hay que conservarlo en nevera, (entre 2 ° C y 8 ° C) y mantenerlo en el embalaje original protegiéndolo de la luz.
- Jeringa o pluma precargada: Hay que conservar en nevera (entre 2 ° C y 8 ° C). Se conserva la jeringa precargada en el estuche original para protegerlo de la luz. Si fuese necesario, la jeringa precargada puede conservarse fuera de la nevera en su estuche original a temperatura ambiente (hasta 25 ° C) durante 7 días, como máximo. No se debe utilizar la jeringa si lleva más de 7 días fuera de la nevera. No se debe congelar.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activas, de moderadas a graves, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o al tratamiento con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

## ¿Qué dosis es la habitual?

- Intravenoso: Se administran 300 mg por vía intravenosa. La siguiente dosis se realiza a las 2 semanas y luego a la 6ª semana (0-2-6). A partir de entonces se administra cada 8 semanas.
- En aquellos pacientes en los que el médico haya determinado una disminución de la respuesta al medicamento, podría evaluarse la administración de vedolizumab intravenoso 300 mg cada 4 semanas.
- Subcutáneo: La dosis es 108 mg (1 inyección) cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía intravenosa. La primera dosis subcutánea debe administrarse en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada, y cada 2 semanas a partir de entonces.

## ¿Cómo se administra vedolizumab?

- Perfusión intravenosa: Se hará en el hospital de día. En las 2 primeras perfusiones, es necesario monitorizarlo durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado el goteo y en todas las perfusiones posteriores se debe monitorizar durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la infusión por si ocurriese alguna reacción adversa, aunque sería poco probable.
- Solución inyectable subcutánea (jeringa o pluma): Siempre el tratamiento se inicia con 2 perfusiones intravenosas como mínimo, de la misma manera que se ha descrito en el apartado anterior. Posteriormente se podrá continuar el tratamiento con vedolizumab mediante inyección subcutánea (inyección bajo la piel). La primera inyección subcutánea se administrará el día en que tocaría la siguiente perfusión intravenosa programada, y cada 2 semanas a partir de entonces. Esto lo podrá realizar el paciente en su casa. Es importante que se esperen 30 minutos luego de sacar la jeringa de la nevera, antes de aplicar la inyección, para que la solución alcance la temperatura ambiente. Luego se debe elegir una zona de inyección sobre la piel, ya sea la parte frontal de los muslos, la zona del estómago (abdomen) o la parte posterior del brazo (sólo si un cuidador administra la inyección). Después de higienizar adecuadamente la zona con un algodón con alcohol, puede aplicarse la inyección. Para la próxima dosis, debe utilizarse una nueva zona o un punto distinto dentro de

la misma zona. Nunca debe aplicarse el medicamento en lunares, cicatrices, hematomas o piel dolorida, endurecida, enrojecida o dañada.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo administrarme el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo administrarme el fármaco?**

- No se han realizado estudios al respecto, por lo que no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad o no de ajustar la dosis

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Si faltas a una cita para recibir la perfusión, tienes que concertar otra cita tan pronto como sea posible.
- Si se olvida una dosis subcutánea, se inyecta la siguiente dosis tan pronto como sea posible y a continuación, cada 2 semanas.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos?**

- Existen efectos adversos que ocurren durante la infusión intravenosa (4 %) y otros que ocurren posteriormente, secundarios a la acción del fármaco.

#### Reacciones de hipersensibilidad

- Al igual que ocurre con otros fármacos que se administran por vía intravenosa, el vedolizumab puede producir reacciones durante su infusión, que se conocen como reacciones relacionadas con la perfusión. Estas pueden ser leves o moderadas (irritación en el lugar de la infusión, rubefacción, erupción cutánea), en cuyo caso se puede disminuir la velocidad de infusión o interrumpirla en forma transitoria, para luego reiniciar la infusión (en general precedida por antihistamínicos, corticoides o paracetamol). También pueden ser graves (broncoespasmo, falta de aire, aumento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca) o puede producirse una reacción anafiláctica, en cuyo caso hay que suspender la administración inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado (antihistamínicos, epinefrina).

#### Susceptibilidad a infecciones

- El vedolizumab es un fármaco que actúa específicamente a nivel intestinal, sin actividad inmunosupresora identificada en el resto del cuerpo. Por lo tanto, las infecciones a las que hay que estar más atentos durante el tratamiento son aquellas de origen

intestinal (gastroenteritis). Sin embargo, también se han descrito infecciones del tracto respiratorio superior (faringitis, rinitis, sinusitis, gripe) y menos frecuentemente del tracto urinario. La tasa de infecciones reportada fue de 0,85 por paciente por año.

- Este medicamento no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas y el médico puede considerar una interrupción temporal del tratamiento en caso de desarrollar una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab.
- Este fármaco está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa, por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de tuberculosis para descartar infección latente en pacientes que no presentan síntomas.

#### Leucoencefalopatía posterior reversible

- Es una infección por un virus denominado JC que puede causar visión borrosa, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o una pierna, problemas de equilibrio, entumecimiento, disminución de la sensibilidad, confusión o pérdida de memoria. Este síndrome se ha descrito en pacientes que toman fármacos con mecanismo de acción similar al vedolizumab, por lo que hay que estar atentos ante la aparición de síntomas neurológicos.

#### Otros

- El vedolizumab puede producir efectos adversos no graves como fatiga, náuseas, dolores de cabeza o dolores articulares.

### **Y si recibo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Informe a su médico si recibe una dosis mayor a la indicada.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

### **¿Puede administrarse durante el embarazo?**

- Hay pocos datos a este respecto y, por eso, se recomienda precaución. No obstante, como otros biológicos, parece un fármaco seguro. En caso de embarazo, se recomienda planificar la última dosis a administrar durante el mismo, unas 8 semanas antes del parto.
- En caso de que la madre haya sido tratada con vedolizumab durante el embarazo, se deben evitar vacunar al recién nacido hasta transcurrido un año.

- En cualquier caso, en caso de embarazo no planificado, es importante contactar con el médico que indicó el tratamiento y, en caso de planificar el embarazo, ajustar el tratamiento según la situación de cada paciente.

### ¿Puede administrarse durante la lactancia?

- En la página e-lactancia.org (una página estupenda para ver la influencia de los medicamentos en la lactancia), la clasifican como de riesgo muy bajo para el lactante.
- Su excreción en leche materna alcanza un pico menor al 1% de las concentraciones séricas. Se considera un fármaco seguro durante la lactancia, pero se requieren más estudios que evalúe el sistema inmune de los lactantes.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. No obstante, no se han realizado estudios de interacciones con vedolizumab.
- En pacientes que padecen colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn y que reciben concomitantemente corticoides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) o aminosalicilatos no se observó efectos sobre la absorción o el metabolismo del vedolizumab.

### Fármacos que se deben evitar:

- **Baricitinib (Oliminat®)** y **tofacitinib (Xeljanz®)**. Se trata de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- En general, no se recomienda la asociación de vedolizumab con otros fármacos biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, belimumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicelaz óster): Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna

### Tener especial cuidado con:

- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de la vedolizumab. Lo mejor es suspender la equinácea.

- **Leflunomida.** Vedolizumab puede potenciar el efecto inmunosupresor de leflunomida.
- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Los controles habituales y analíticos periódicos que corresponden para su enfermedad de base.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- Se recomienda suspenderlo entre 2-6 semanas antes de la intervención siempre y cuando sea posible programarla. Esto es debido al potencial incremento del riesgo de infección durante el tratamiento. Reiniciar 1-2 semanas postcirugía, una vez haya cicatrizado la herida quirúrgica.
- No obstante, no está claro si vedolizumab aumenta o no el riesgo de infecciones en el postoperatorio.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Es variable. En formas muy activas de enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas. Es decir, más de 3 meses. Por ese motivo hay que tener paciencia.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando vedolizumab?**

- Solo se contraíndican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, rubeola, paperas, varicela zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla. Por lo tanto, las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento con vedolizumab y en general para los inmunosupresores.
- Se recomienda que los pacientes reciban todas las vacunas incluidas en el calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, aunque se pueden continuar administrando vacunas con microorganismos inactivados.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

- La administración de vacunas contra la gripe debe continuarse según la práctica habitual.

### **Advertencias**

Informe a su médico inmediatamente si presenta visión borrosa, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o una pierna, problemas de equilibrio, entumecimiento, disminución de la sensibilidad, confusión o pérdida de memoria.

También se debe informar al médico en caso de tener síntomas que sugieran la presencia de una infección o en caso de una reacción alérgica u otra reacción a la perfusión, como silbidos en el pecho, dificultad para respirar, habones, prurito, hinchazón o mareos.



## PEQUEÑAS MOLÉCULAS

---

Raquel Álvarez Sánchez, Andrés González García, Javier de la Hera Fernández

Forman parte de los fármacos que se han ido incorporando en los últimos años al tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas. A diferencia de los biológicos, tienen un tamaño pequeño y se pueden administrar por vía oral.

Vamos a considerar dos grupos:

Los **inhibidores de la Jak quinasa** y, entre ellos, tres fármacos: baricitinib, tofacitinib y ruxolitinib; y

**Apremilast**, un fármaco que actúa inhibiendo la formación de la denominada fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, a través de este efecto, reduciendo la inflamación.



## JAKINIBS o INHIBIDORES DE LA JAK QUINASA

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

- Los inhibidores de la JAK quinasa, se conocen también como inhibidores de la cinasa JAK o jakinibs. A diferencia de los biológicos son de pequeño tamaño y de administración oral. Ejercen su acción en el interior de las células bloqueando la actuación de varias moléculas proinflamatorias.
- Dentro de este grupo vamos a comentar:
  - **Baricitinib**
  - **Tofacitinib**
  - **Ruxolitinib**

# TOFACITINIB

---

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Xeljanz®

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un fármaco inmunomodulador que actúa inhibiendo un complejo enzimático conocido con JAK que está implicado en multitud de procesos inflamatorios de distintas causas: autoinmunes o neoplásicos.

**Presentación:** Xeljanz® comprimidos recubiertos con película de 5 y 10 mg

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Los comprimidos contienen lactosa lo que puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar. La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja (20 veces menos que la presente en un vaso de leche), que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido.
- Los comprimidos también contienen sodio, menos de 23 mg por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Se recomienda no hacerlo.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y el calor, en su envase y en ambiente seco. No requiere una condición especial. Mantenerlo fuera del alcance de los niños

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Tofacitinib fue el primer inhibidor de las JAK y es el que más indicaciones ha conseguido en distintas enfermedades inflamatorias.
- Se utiliza en ficha técnica en la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y artritis idiopática juvenil.
- Fuera de indicación se ha utilizado en otros procesos inflamatorios como enfermedades autoinflamatorias tipo interferonopatías (un grupo de enfermedades de las denominadas minoritarias o raras, en las que se produce una inflamación desbocada, y dermatomiositis.
- También se ha utilizado en el tratamiento de las complicaciones graves asociadas a la COVID-19.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- En relación con Xeljanz en función de la enfermedad de base se tiende a utilizar diferentes posologías
- En artritis reumatoide y espondilitis anquilosante se utiliza la dosis de 5 mg cada 12 horas
- En colitis ulcerosa se utiliza a dosis de 10 mg cada 12 horas
- En artritis psoriásica se utiliza a dosis de 10 mg cada 12 horas

### **¿Cómo se toma tofacitinib?**

- Puede tomarse con o sin la comida. Las tabletas no deben ser aplastadas, divididas o masticadas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos podemos hacer un ajuste de dosis, que en general suele ser a mitad de dosis de la previa. En todo caso, cada fármaco y según para la indicación que se utilice las dosis son diferentes, por lo que lo ideal es que, si se conoce de antemano que el riñón funciona peor, es adecuado que lo comente con su médico.
- Generalmente, se suele reducir la dosis a 5 mg cada 12 horas si la dosis previa era la de 10 mg cada 12 h, y 5 mg al día si la dosis previa era de 5 mg cada 12 horas.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- De la misma manera que ocurre cuando los riñones no funcionan adecuadamente, esta familia de fármacos se debe reajustar la dosis en función de cómo de dañado

este el hígado. Para ello, los médicos solemos realizar controles analíticos. En general se suele ajustar de igual manera que en la insuficiencia renal, sólo en formas graves, y sería reducir la dosis a la mitad de lo habitual.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Pues si han pasado unas horas, tomarla y punto. Si ha pasado más tiempo y está cerca la hora de la próxima dosis, lo más sensato es omitir la dosis olvidada y seguir con el horario habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Tofacitinib pertenece a una familia de fármacos muy potente y novedosa. Por ello, desde hace unos años se han detectado nuevos eventos de seguridad que no dieron tiempo de observarse en los principales ensayos clínicos cuando el fármaco fue aprobado para cada una de las enfermedades que se indica. Eso ha hecho que pueda generar cierto temor, por la sensación de que tiene muchos efectos nocivos. Lo normal, es que el médico que haya decidido prescribir cada uno de estos fármacos tenga en cuenta estas últimas informaciones y se balancee el beneficio de tomar el fármaco, frente al riesgo que produce. Además, es conveniente conocer sus efectos nocivos para que en caso de sospecharlos detectarlos antes de que nos produzcan daño.

#### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de tofacitinib puede incrementar la susceptibilidad a padecer infecciones que en ocasiones pueden ser graves. En todo caso, para minimizar el riesgo de presentarlas hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19.
- Es fundamental que en caso de que haya sospecha de una infección se avise a su médico porque puede resultar clave suspender el tratamiento.
- Tofacitinib al producir una inmunomodulación, favorece el desarrollo de infecciones comunes como las virales o bacterianas, así como las infecciones oportunistas (como la tuberculosis). Es por esto que nuestro médico nos ha realizado un estudio previo al inicio del tratamiento para descartar que podamos tener una forma latente de tuberculosis y hacer el tratamiento oportuno si así fuera. También hay que tener en cuenta el riesgo de herpes zóster.

### Cardiovasculares

- En los pacientes que tomaron estos fármacos se han descrito que con el tiempo han tenido un incremento significativo de eventos cardiovasculares esperados para su edad y condición. Es por ello, que si hemos tenido previamente algunos de estos eventos cardiovasculares (infarto de corazón, ictus, etc.) es conveniente que lo comentemos a nuestro médico, y posteriormente tomar la mejor decisión en función de esta información. Además, puede alterar las analíticas de los perfiles de colesterol, por tanto, es clave tener eso en cuenta cuando iniciemos el fármaco.

### Riesgo de tumores

- En la familia de este grupo de fármacos, se ha detectado un incremento del riesgo de algún tumor (tofacitinib). Es por ello, que hay que tener en cuenta si hay más riesgo de presentar un cáncer en el paciente, si fuera así, quizá este fármaco no sea la mejor opción, porque se sumarán efectos. En todo caso, nuevamente lo mejor es consultarlo con el médico que ha prescrito el fármaco, y tomar la mejor decisión.

### Riesgo de trombosis

- En los pacientes con toma de tofacitinib se observó un incremento el riesgo de trombosis de vasos venosos y arteriales. Recomendamos comentar con el médico y tener en cuenta este riesgo si se toma este fármaco, para disminuir el mismo con medidas preventivas en caso de que concurren otros factores que incrementen el riesgo de trombosis.

### Enfermedad pulmonar

- En pacientes con artritis reumatoide que han tomado tofacitinib se notificó algún caso de enfermedad pulmonar intersticial, aunque no se conoce con claridad el papel del fármaco en la aparición de ese evento adverso. Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedades pulmonares, por el alto riesgo de infección concurrente.

### Aparato gastrointestinal

- Puede ocurrir que al inicio del tratamiento aparezca náusea y a veces, diarrea, aunque en muchos casos suelen ser episodios leves. Es fundamental avisar al médico que nos ha pautado este tratamiento sobre la existencia previa de episodios de dolor abdominal o diverticulitis, porque ello puede hacer que nuestro médico modifique la opción de iniciar este tratamiento, o bien tenga especial cuidado y nos vigile con más precaución de lo habitual.

### Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?

- Podría ser perjudicial por acumularse los efectos secundarios del fármaco.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?

- En caso de sobredosificación es fundamental que avises a tu médico, y en caso de que uno se encuentre mal, acudir a un centro hospitalario para evaluación.

### ¿Puede tomarse durante el embarazo?

- Esta familia de fármacos, por lo general no se recomienda durante el embarazo a raíz de los datos obtenidos en animales. No hay estudios en humanos, pero hasta nueva evidencia es fundamental tomar medidas anticonceptivas o avisar al médico en caso de querer un embarazo.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- Se desconoce si se excreta en la leche materna. En todo caso se desaconseja su uso durante la lactancia.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de tofacitinib con biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”
- **Baricitinib (Olumiant®).** Se trata de otro fármaco con el mismo mecanismo de acción que tofacitinib, ambos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina y fingolimod.** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Tofacitinib puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.
- **Ketoconazol y fluconazol.** Fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones fúngicas. Estos fármacos inhiben el metabolismo de tofacitinib, aumentando la concentración del mismo en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad. Se debe evitar su uso conjunto, y si no es posible entonces reducir la dosis de tofacitinib.

- **Tacrolimus y ciclosporina.** Fármacos inmunosupresores utilizados en numerosas enfermedades autoinmunes y como tratamiento de rechazo de trasplantes. Estos fármacos inhiben el metabolismo de tofacitinib, aumentando las concentraciones del mismo en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad. Se debe evitar su uso conjunto, y si no es posible entonces reducir la dosis de tofacitinib.
- **Rifampicina.** Es un antibiótico. Este fármaco induce el metabolismo de tofacitinib, disminuyendo las concentraciones de este en sangre, lo que puede dar lugar a la pérdida de eficacia. Se debe evitar su uso conjunto.

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de tofacitinib. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Metotrexate:** fármaco utilizado en artritis reumatoide entre otras enfermedades. No se recomienda su asociación ya que puede potenciar el efecto inmunosupresor de tofacitinib, y por lo tanto aumenta el riesgo de infecciones.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma, datos de función hepática y renal, especialmente. Al inicio de comenzar el tratamiento de forma más estrecha inicialmente, y posteriormente de forma se espacian más los controles analíticos.
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- El tratamiento con tofacitinib puede aumentar el riesgo de infección perioperatoria. Generalmente se recomienda suspenderlo antes de la misma, al menos una semana.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- Pues depende de cada paciente y de las características de la enfermedad. En general son fármacos potentes y que muchas veces de su acción pueden alterar las analíticas al principio, pero es necesario esperar un poco a ver su efecto a nivel general.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando tofacitinib?

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, paperas, varicela, herpes zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Si bien es cierto, que mientras se esté tomando el fármaco es posible que la vacuna no pueda desarrollar el efecto deseado al tener el sistema inmune modulado por tofacitinib. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### Advertencias

En estudios realizados tras la comercialización de Xeljanz se ha encontrado una mayor cantidad de efectos cardiovasculares graves, tales como ataques al corazón y derrames cerebrales, coágulos sanguíneos y muerte en pacientes tratados con el fármaco en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF.

En relación con los cánceres, se observó una tasa mayor de linfomas en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF.

Se observó una tasa más alta de cánceres de pulmón en fumadores o ex fumadores tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF. Los fumadores o ex fumadores presentaron un riesgo mayor adicional de sufrir cáncer en general.

Si eres fumador o exfumador, o si ha tenido un ataque al corazón, otros problemas cardiacos, un derrame cerebral o coágulos sanguíneos anteriormente, debes decírselo a tu médico y comentar si sería necesario buscar una mejor alternativa para controlar tu enfermedad.

# BARICITINIB

---

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Olumant®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Fármaco inmunomodulador que actúa inhibiendo un complejo enzimático conocido con JAK que está implicado en multitud de procesos inflamatorios de distintas causas: autoinmunes o neoplásicos.

**Presentación:** Olumiant® comprimidos recubiertos con película de 2 y 4 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por comprimido; esto es, esencialmente exento de sodio.
- Los comprimidos contienen manitol.

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Se recomienda no hacerlo.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y el calor, en su envase y en ambiente seco. No requiere una condición especial. Mantenerlo fuera del alcance de los niños.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- La indicación principal de estos fármacos es para controlar la inflamación articular en la artritis reumatoide y cutánea en la dermatitis atópica grave.
- Fuera de indicación se ha utilizado en otros procesos inflamatorios y también en la neumonía grave por COVID-19.

## ¿Qué dosis es la habitual?

- En relación con Olumiant en la artritis reumatoide se utiliza a dosis de 4 mg al día, y en caso de control de la enfermedad, 2 mg al día.

- También se puede plantear mantener en esa dosis de 2 mg en casos de riesgo de infección o en pacientes ancianos.

### **¿Cómo se toma baricitinib?**

- Puede tomarse con o sin la comida. Las tabletas no deben ser aplastadas, divididas o masticadas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos podemos hacer un ajuste de dosis, que en general suele ser a mitad de dosis de la previa. En todo caso, cada fármaco y según para la indicación que se utilice las dosis son diferentes, por lo que lo ideal es que, si se conoce de antemano que el riñón funciona peor, lo comente con su médico y él le explicará cómo actuar.
- En los casos de que se utilice Olumiant, es importante saber que pueden observarse ligeros incrementos de la creatinina por el fármaco.
- Generalmente, se suele reducir la dosis a 2 mg si existe una insuficiencia renal moderada, y si esta es más significativa (un filtrado glomerular menor de 30 ml/min), se recomienda 1 mg al día.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- De la misma manera que ocurre cuando los riñones no funcionan adecuadamente, esta familia de fármacos se debe reajustar la dosis en función de cómo de dañado este el hígado. Para ello, los médicos solemos realizar controles analíticos.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Pues si han pasado unas horas, tomarla y punto. Si ha pasado más tiempo y está cerca la hora de la próxima dosis, lo más sensato es omitir la dosis olvidada y seguir con el horario habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Baricitinib pertenece a una familia de fármacos muy potente y novedosa. Por ello, desde hace unos años se han detectado nuevos eventos de seguridad que no pudieron observarse en los principales ensayos clínicos cuando el fármaco fue aprobado para cada uno de las enfermedades que se indica. Eso ha hecho que pueda generar cierto temor, por la sensación de que tiene muchos efectos nocivos. Lo normal, es

que el médico que haya decidido prescribir cada uno de estos fármacos tenga en cuenta estas últimas informaciones y se balancee el beneficio de tomar el fármaco, frente al riesgo que produce. Además, es conveniente conocer sus efectos nocivos para que en caso de sospecharlos detectarlos antes de que nos produzcan daño.

### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de baricitinib puede incrementar la susceptibilidad a padecer infecciones. Se han observado mayor número de infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y nasofaringitis de carácter leve. En todo caso, para minimizar el riesgo de presentarlas hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19.
- Es fundamental que en caso de que haya sospecha de una infección se avise a su médico porque puede resultar clave suspender el tratamiento.
- Baricitinib al producir una inmunomodulación, obliga a tener precaución frente a infecciones comunes como las virales o bacterianas, así como las infecciones oportunistas (como la tuberculosis) para lo cual nuestro médico nos ha realizado un estudio previo a tomarlo para descartar que podamos tener riesgo de desarrollarla. También hay que tener en cuenta el riesgo de herpes zóster.

### Cardiovasculares

- En los pacientes que tomaron estos fármacos se han descrito que con el tiempo han tenido un incremento significativo de eventos cardiovasculares esperados para su edad y condición. Es por ello, que si hemos tenido previamente algunos de estos eventos cardiovasculares (infarto de corazón, ictus, etc.) es conveniente que lo comentemos a nuestro médico, y posteriormente tomar la mejor decisión en función de esta información. Además, puede alterar las analíticas de los perfiles de colesterol, por tanto, es clave tener eso en cuenta cuando iniciemos el fármaco.

### Riesgo de tumores

- En la familia de este grupo de fármacos, se ha detectado un incremento del riesgo de algún tumor (tofacitinib). Es por ello, que hay que tener en cuenta si un paciente en concreto tiene otros factores de riesgo, como puedan ser antecedentes personales o familiares, en cuyo caso, quizá este fármaco no sea la mejor opción, porque se sumarán efectos. De todos modos, lo mejor es consultarlo con el médico que ha prescrito el fármaco, y tomar la mejor decisión.

### Riesgo de trombosis

- En los pacientes con toma de baricitinib se observó un incremento el riesgo de trombosis de vasos venosos y arteriales. Nuevamente, recomendamos comentar con el médico y tener en cuenta este riesgo si se toma este fármaco, para disminuir el mismo con medidas preventivas en caso de que concurren otros factores que incrementen el riesgo de trombosis.

### Aparato gastrointestinal

- Puede ocurrir que al inicio del tratamiento aparezca náusea y a veces, diarrea, aunque en muchos casos suelen ser episodios leves. Es fundamental avisar al médico que nos ha pautado este tratamiento sobre la existencia previa de episodios de dolor abdominal o diverticulitis, porque ello puede hacer que nuestro médico modifique la opción de iniciar este tratamiento, o bien tenga especial cuidado y nos vigile con más precaución de lo habitual.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- En caso de error con la toma, es fundamental contactar con nuestro médico para que esté al corriente de la situación, y en función de la dosis y de la situación de la enfermedad, se decida qué hacer.
- Podría ser perjudicial por acumularse los efectos secundarios del fármaco.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- En caso de sobredosificación es fundamental que avises a tu médico, y en caso de que uno se encuentre mal, acudir a un centro hospitalario para evaluación.

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- Esta familia de fármacos, por lo general no se recomienda durante el embarazo a raíz de los datos obtenidos en animales.
- No hay estudios en humanos, pero hasta nueva evidencia es fundamental tomar medidas anticonceptivas o avisar al médico en caso de querer un embarazo.

### **¿Puede tomarse durante la lactancia?**

- Se desconoce si se excreta en la leche materna. En todo caso se desaconseja su uso durante la lactancia por sus posibles efectos adversos sobre el lactante.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes:

### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas** (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster). Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de **baricitinib con fármacos biológicos (natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...)**, ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Tofacitinib (Xeljanz®)**. Se trata de otro fármaco con el mismo mecanismo de acción que baricitinib, ambos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina y fingolimod**. Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Baricitinib puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas**. Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea**. Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de baricitinib. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Probenecid**. Fármaco utilizado para tratar ataques de gota. No se recomienda su asociación ya que probenecid puede aumentar los niveles plasmáticos de baricitinib y por lo tanto hay más riesgo de toxicidad, de hecho, si se tienen que utilizar se reduce la dosis de baricitinib a 2 mg al día.
- **Metotrexato**. fármaco utilizado en artritis reumatoide entre otras enfermedades. No se recomienda su asociación ya que puede potenciar el efecto inmunosupresor de baricitinib, y por lo tanto aumenta el riesgo de infecciones.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma, datos de función hepática y renal, especialmente.

Al inicio de comenzar el tratamiento de forma más estrecha inicialmente, y posteriormente de forma se espacian más los controles analíticos.

- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- El tratamiento con baricitinib puede aumentar el riesgo de infección perioperatoria. Generalmente se recomienda suspenderlo antes de la misma, al menos una semana.

### **¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?**

- Pues depende de cada paciente y de las características de la enfermedad. En general son fármacos potentes y que muchas veces de su acción pueden alterar las analíticas al principio, pero es necesario esperar un poco a ver su efecto a nivel general.

### **¿Puedo vacunarme si estoy tomando baricitinib?**

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, paperas, varicela, herpes zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- Para el resto de vacunas inactivas, se pueden utilizar sin problema. Si bien es cierto, que mientras se esté tomando el fármaco es posible que la vacuna no pueda desarrollar el efecto deseado al tener el sistema inmune modulado por baricitinib. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

## **Advertencias**

Este medicamento comparte mecanismos de actuación con tofacitinib por lo que se deben extender las advertencias que se han hecho con ese fármaco.

En estudios realizados tras la comercialización de Xeljanz se ha encontrado una mayor cantidad de efectos cardiovasculares graves, tales como ataques al corazón y derrames cerebrales, coágulos sanguíneos y muerte en pacientes tratados con el fármaco en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF.

En relación con los cánceres, se observó una tasa mayor de linfomas en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF.

Se observó una tasa más alta de cánceres de pulmón en fumadores o ex fumadores tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF. Los fumadores o ex fumadores presentaron un riesgo mayor adicional de sufrir cáncer en general.

Si eres fumador o exfumador, o si ha tenido un ataque al corazón, otros problemas cardíacos, un derrame cerebral o coágulos sanguíneos anteriormente, debes decirselo a tu médico y comentar si sería necesario buscar una mejor alternativa para controlar tu enfermedad.

# RUXOLITINIB

---

Andrés González García, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Jakavi®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Fármacos inmunomodulador que actúa inhibiendo un complejo enzimático conocido con JAK que está implicado en multitud de procesos inflamatorios de distintas causas: autoinmunes o neoplásicos.

**Presentación.** Jakavi® comprimidos de 5, 10, 15 y 20 mg.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Los comprimidos de ruxolitinib 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg contienen lactosa, 71,5 mg, 10 mg, 142,9 mg, 214,35 mg y 285,8 mg respectivamente. Esto puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar. La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja (20 veces menos que la presente en un vaso de leche), que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido.
- Los comprimidos también contienen sodio, menos de 23 mg por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Se recomienda no hacerlo.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y el calor, en su envase y en ambiente seco. No requiere una condición especial. Mantenerlo fuera del alcance de los niños

### **¿Para qué se usa este medicamento?**

- Ruxolitinib (Jakavi®) se utiliza fundamentalmente en enfermedades hematológicas como los síndromes mieloproliferativos crónicos como la mielofibrosis o la policitemia vera.
- Como tienen una vía de acción muy parecida a tofacitinib y baricitinib, se pueden utilizar como uso fuera de indicación en otras enfermedades inflamatorias.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- En general se suele usar la dosis de 10 mg cada 12 horas en la policitemia vera y la de 15 mg cada 12 horas en la mielofibrosis.
- Generalmente se suele monitorizar la dosis en función de la tolerancia y las analíticas que se realicen. Se puede incrementar la dosis en función de la respuesta al tratamiento y la tolerancia al mismo.

### **¿Cómo se toma ruxolitinib?**

- Puede tomarse con o sin la comida. Las tabletas no deben ser aplastadas, divididas o masticadas.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos podemos hacer un ajuste de dosis, que en general suele ser a mitad de dosis de la previa.
- Generalmente, no se suele realizar ajuste de dosis salvo que sea una insuficiencia grave, en cuyo caso se debe reducir la dosis a la mitad.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- Se suele reducir a la mitad de la dosis pensada inicialmente.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Pues si han pasado unas horas, tomarla y punto. Si ha pasado más tiempo y está cerca la hora de la próxima dosis, lo más sensato es omitir la dosis olvidada y seguir con el horario habitual.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- Ruxolitinib pertenece a una familia de fármacos muy potente y novedosa. Por ello, desde hace unos años se han detectado nuevos eventos de seguridad que no dieron

tiempo de observarse en los principales ensayos clínicos cuando el fármaco fue aprobado para cada uno de las enfermedades que se indica. Eso ha hecho que pueda generar cierto temor, por la sensación de que tiene muchos efectos nocivos. Lo normal, es que el médico que haya decidido prescribir cada uno de estos fármacos tenga en cuenta estas últimas informaciones y se balancee el beneficio de tomar el fármaco, frente al riesgo que produce. Además, es conveniente conocer sus efectos nocivos para que en caso de sospecharlos detectarlos antes de que nos produzcan daño.

### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de ruxolitinib puede incrementar la susceptibilidad a padecer infecciones que en ocasiones pueden ser graves. En todo caso, para minimizar el riesgo de presentarlas hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19.
- Es fundamental que en caso de que haya sospecha de una infección se avise a su médico porque puede resultar clave suspender el tratamiento.
- Ruxolitinib al producir una inmunomodulación, debemos tener precaución frente a infecciones comunes como las virales o bacterianas, así como las infecciones oportunistas (como la tuberculosis) para lo cual nuestro médico nos ha realizado un estudio previo a tomarlo para descartar que podamos tener riesgo de desarrollarla. También hay que tener en cuenta el riesgo de herpes zóster. También se ha descrito una infección del sistema nervioso central que puede aparecer en los pacientes que toman fármacos que inmunodeprimen. Es por ello, que se debe tener especial precaución a la aparición de síntomas neurológicos o psiquiátricos, y descartar esa posibilidad.

### Elevación del colesterol

- Se ha detectado una alteración del perfil lipídico en los análisis de los pacientes que toman ruxolitinib. Es por ello, que hay que tener precaución con los alimentos ricos en grasas, y plantear por parte del médico el uso de fármacos para disminuir los niveles de colesterol en sangre si ello se requiere.

### Riesgo de tumores de piel

- Se han notificado el incremento de este tipo de tumores, aunque no queda clara una asociación con este fármaco. En todo caso se recomienda precaución y limitar la exposición al sol.

### Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?

- En caso de error con la toma, es fundamental contactar con nuestro médico para que esté al corriente de la situación, y en función de la dosis y de la situación de la enfermedad, se decida qué hacer.
- Podría ser perjudicial por acumularse los efectos secundarios del fármaco.

### ¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?

- En caso de sobredosificación es fundamental que avises a tu médico, y en caso de que uno se encuentre mal, acudir a un centro hospitalario para evaluación.

### ¿Puede tomarse durante el embarazo?

- Esta familia de fármacos, por lo general no se recomienda durante el embarazo a raíz de los datos obtenidos en animales. No hay estudios en humanos, pero hasta nueva evidencia es fundamental tomar medidas anticonceptivas o avisar al médico en caso de querer un embarazo.

### ¿Puede tomarse durante la lactancia?

- Se desconoce si se excreta en la leche materna. En todo caso se desaconseja su uso durante la lactancia.

### ¿Cuáles son las principales interacciones?

- Las interacciones entre fármacos son la norma. Destacamos las más importantes:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas vivas atenuadas (fiebre amarilla, rubéola, sarampión, paperas, polio, varicela zóster).** Habría que evitarlas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento para asegurar una respuesta apropiada a la vacuna.
- En general, no se recomienda la asociación de ruxolitinib con biológicos (**natalizumab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab...**), ya que la combinación puede aumentar el riesgo de infecciones, al aumentar el riesgo de mayor descenso de las “defensas”.
- **Baricitinib (Olumiant®) y tofacitinib.** Se trata de otro fármaco con el mismo mecanismo de acción que ruxolitinib, ambos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatitis atópica. No se recomienda su asociación.
- **Cladribina y fingolimod.** Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ruxolitinib puede potenciar su efecto inmunosupresor. Se recomienda evitar su asociación.

- **Rifampicina.** Es un antibiótico. Este fármaco induce el metabolismo de ruxolitinib, disminuyendo las concentraciones de este en sangre, lo que puede dar lugar a la pérdida de eficacia. Se debe evitar su uso conjunto.
- **Ketoconazol y fluconazol.** Fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones fúngicas. Estos fármacos inhiben el metabolismo de ruxolitinib, aumentando la concentración de este en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad. Se debe evitar su uso conjunto, y si no es posible entonces reducir la dosis de ruxolitinib

#### Tener especial cuidado con:

- **Vacunas inactivadas.** Al reducir la capacidad de defensa de los pacientes, también puede verse limitada la eficacia de las vacunas. Lo ideal sería completar todas las vacunas por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario vacunar durante el tratamiento, habría que realizar una revacunación al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- **Equinácea.** Es una planta utilizada como medicina “natural” con diferentes indicaciones, fundamentalmente el tratamiento del resfriado o, de forma tópica, en el tratamiento de heridas superficiales, que se puede adquirir en el supermercado. Si se usa de forma conjunta puede disminuir la eficacia de ruxolitinib. Lo mejor es suspender la equinácea.
- **Claritromicina.** es un antibiótico que inhibe el metabolismo de ruxolitinib, aumentando las concentraciones de este en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad. Se debe evitar su uso conjunto, y si no es posible quizás haya que reducir la dosis de ruxolitinib.

### **¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?**

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que incluirán hemograma, datos de función hepática y renal, especialmente. Al inicio de comenzar el tratamiento de forma más estrecha inicialmente, y posteriormente de forma se espacian más los controles analíticos.
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### **¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?**

- El tratamiento con ruxolitinib puede aumentar el riesgo de infección perioperatoria. Generalmente se recomienda suspenderlo antes de la misma, al menos una semana.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- Pues depende de cada paciente y de las características de la enfermedad. En general son fármacos potentes y que muchas veces de su acción pueden alterar las analíticas al principio, pero es necesario esperar un poco a ver su efecto a nivel general.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando ruxolitinib?

- Solo se contraindican las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, paperas, varicela, herpes zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- Para el resto de las vacunas inactivadas, se pueden utilizar sin problema. Si bien es cierto, que mientras se esté tomando el fármaco es posible que la vacuna no pueda desarrollar el efecto deseado al tener el sistema inmune modulado por ruxolitinib. Lo ideal es vacunarse previo al uso de este fármaco, aunque si no se ha podido elegir el momento, es mejor vacunarse aún a riesgo de no conseguir la inmunidad ideal.
- Respecto a la vacuna de la COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### Advertencias

Este medicamento comparte mecanismos de actuación con tofacitinib por lo que se deben extender las advertencias que se han hecho con ese fármaco.

En estudios realizados tras la comercialización de Xeljanz se ha encontrado una mayor cantidad de efectos cardiovasculares graves, tales como ataques al corazón y derrames cerebrales, coágulos sanguíneos y muerte en pacientes tratados con el fármaco en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF.

En relación con los cánceres, se observó una tasa mayor de linfomas en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF.

Se observó una tasa más alta de cánceres de pulmón en fumadores o exfumadores tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con antagonistas del TNF. Los fumadores o exfumadores presentaron un riesgo mayor adicional de sufrir cáncer en general.

Si eres fumador o exfumador, o si ha tenido un ataque al corazón, otros problemas cardiacos, un derrame cerebral o coágulos sanguíneos anteriormente, debes decirselo a tu médico y comentar si sería necesario buscar una mejor alternativa para controlar tu enfermedad.

## BLOQUEADORES DE LA FOSFODIESTERASA 4

Javier de la Hera Fernández, Raquel Álvarez Sánchez

- Se trata de pequeñas moléculas que actúan bloqueando una enzima fundamental en algunos procesos inflamatorios, especialmente los relacionados con la psoriasis.
- En este grupo consideraremos un único fármaco, **apremilast**

# APREMILAST

---

Javier de la Hera Fernández, Raquel Álvarez Sánchez

**Marcas comerciales:** Otelza®.

## ¿Qué tipo de fármaco es?

- Es un inmunomodulador novedoso que bloquea la producción de una enzima llamada fosfodiesterasa 4 y gracias a ello conduce a una reducción de la inflamación “frenando” la actividad del sistema inmune.

**Presentación:** comprimidos de 10 mg, 20 mg y 30 mg recubiertos con película.

## ¿Algo que saber sobre el contenido de los comprimidos?

- Contienen lactosa (57mg, 114 mg, 171 mg respectivamente) lo que puede suponer un problema para algunos pacientes con intolerancia a este azúcar.
- La intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de la enzima lactasa. Los signos y síntomas de la intolerancia a la lactosa suelen comenzar entre 30 minutos y 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa y se manifiesta con síntomas como distensión y dolor abdominal y/o gases. Hay que decir que la cantidad de lactosa presente en cada comprimido es tan baja (20 veces menos que la presente en un vaso de leche), que no todos los pacientes con intolerancia a la lactosa tendrán síntomas al tomar el comprimido de apremilast. En caso de aparecer se puede combatir repartiendo la dosis diaria en dos o tres tomas.

## ¿Se pueden partir los comprimidos?

- Se recomienda no hacerlo.

## ¿Cómo almaceno en casa este medicamento?

- En casa hay que guardarlo a temperatura ambiente, protegido de la luz y el calor, en su envase y en ambiente seco. Mantenerlo fuera del alcance de los niños.

## ¿Para qué se usa este medicamento?

- La principal indicación de apremilast es para controlar la inflamación articular y cutánea en la psoriasis. Generalmente se utiliza cuando con los fármacos habituales no

hemos podido controlar la enfermedad y se puede usar sólo o combinado con otros tratamientos

- Sobre todo, lo utilizamos en caso de aftas o úlceras bucales de difícil control asociadas a la enfermedad de Behçet, en muchas ocasiones asociado a otros tratamientos sistémicos.

### **¿Qué dosis es la habitual?**

- La dosis ideal es la de 30 mg cada 12 horas con la que se ha visto mayor efectividad del tratamiento. Pero, para mejorar la tolerancia, empezamos con dosis más bajas, así evitamos las náuseas e incluso la diarrea que pueden aparecer los primeros días. Recomendamos empezar con 10 mg al día. Durante los 5 días siguientes iremos subiendo cada día 10 mg a la dosis del día anterior hasta llegar a los 30 mg cada 12 horas.
- Un esquema ejemplo podría ser el siguiente:
  - Primer día: 10 mg en la mañana únicamente
  - Segundo día: 10 mg en la mañana y 10 mg en la noche
  - Tercer día: 10 mg en la mañana y 20 mg en la noche
  - Cuarto día: 20 mg en la mañana y 20 mg en la noche
  - Quinto día: 20 mg en la mañana y 30 mg en la noche
  - Sexto día y siguientes: 30 mg en la mañana y 30 mg en la noche
- El inicio de la acción antiinflamatoria no es instantáneo y precisa unas semanas hasta que logramos el efecto máximo del fármaco. Por ello, al inicio siempre lo combinamos con otros tratamientos de acción inmediata como son los corticoides o la colchicina hasta que logramos el efecto deseado de apremilast.

### **¿Cómo se toma apremilast?**

- Puede tomarse con o sin la comida. Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua.

### **Mis riñones no funcionan del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- En caso de que los riñones no tengan un funcionamiento adecuado (lo que denominamos insuficiencia renal), los médicos podemos hacer un ajuste de dosis, aunque con este fármaco no suele ser necesario hasta fases avanzadas de insuficiencia renal.

### **Mi hígado no funciona del todo bien, ¿puedo tomar el fármaco?**

- No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### **¿Qué hago si me olvido de una dosis?**

- Pues si han pasado unas horas, tomarla y punto. Si ha pasado más tiempo y está cerca la hora de la próxima dosis, lo más sensato es omitir la dosis olvidada y seguir con el horario habitual. En ningún caso tomar una dosis doble.

### **¿Cuáles son los principales efectos adversos y qué se hace para intentar detectarlos y controlarlos?**

- En líneas generales es un fármaco seguro y bien tolerado. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos. Para detectarlos de forma precoz se hacen los oportunos controles analíticos. Generalmente, desaparecen con la reducción de la dosis o si fuera necesario con su suspensión. Los principales efectos adversos son:

#### Aparato gastrointestinal

- Al inicio del tratamiento puede aparecer una sensación nauseosa, incluso vómitos y diarrea. Todos estos síntomas se evitan habitualmente al realizar un inicio progresivo ascendente de las dosis de apremilast como comentamos anteriormente. Si, a pesar de todo, persistieran esas manifestaciones en las semanas posteriores, tendríamos que valorar ajustar la dosis a la baja. Si esto no fuera suficiente suspenderíamos el tratamiento.

#### Generales

- También al inicio del tratamiento pueden aparecer cefaleas de perfil tensional la mayoría de las veces, y de intensidad leve, que suelen desaparecer a partir de las 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento.
- En un porcentaje muy bajo de pacientes puede aparecer pérdida de peso que habitualmente no condiciona la suspensión del tratamiento ni ningún problema nutricional derivado de la misma.

#### Trastornos del estado de ánimo

- En raras ocasiones se han descrito en los pacientes insomnio y depresión, entre otras alteraciones del ánimo. Así, por tanto, su médico valorará la indicación si hubiera antecedentes previos en este sentido o surgiera cualquier nueva alteración del ánimo una vez comenzado el tratamiento. La mayoría son de intensidad leve y si fueran más graves se resuelven al retirar el tratamiento.

### Susceptibilidad a infecciones

- La utilización de apremilast en diferentes enfermedades autoinmunes, no parece aumentar de forma importante la susceptibilidad a padecer infecciones. Se han observado mayor número de infecciones respiratorias de vías altas de carácter leve. En todo caso, para minimizar el riesgo de presentarlas, hay que tomar medidas de higiene generales: lavado frecuente de manos, evitar el contacto con personas con infecciones como resfriado o gripe, siendo recomendable el uso de mascarillas en espacios cerrados concurridos, como nos ha enseñado la pandemia de la COVID-19. También se hará una evaluación de las infecciones previas que ha tenido por parte de su médico antes del inicio del tratamiento.

### **Y si me tomo más dosis de la cuenta, ¿qué puedo notar yo?**

- Ante una ingesta mayor de la recomendada no están descritos efectos secundarios relevantes dependientes de dosis.

### **¿Hay algún tratamiento a seguir en caso de sobredosificación?**

- Al ser un fármaco tan seguro solamente se recomienda la vigilancia clínica y tratamiento sintomático o de soporte si surgiera algún síntoma.

### **¿Puede tomarse durante el embarazo?**

- Apremilast está contraindicado durante el embarazo a raíz de los datos obtenidos en animales. Apenas hay datos en humanos.

### **¿Puede tomarse durante la lactancia?**

- Se desconoce si se excreta en la leche materna y si es nocivo para el lactante. Sin embargo, sí se ha detectado en la leche materna de animales; motivos por los cuales se desaconseja durante la lactancia.

### **¿Cuáles son las principales interacciones?**

- Las interacciones entre fármacos son la norma, sin embargo, apremilast se caracteriza por sus escasas interacciones con otros fármacos destacando las siguientes:

#### Fármacos que se deben evitar:

- **Vacunas del sarampión, rubeola, paperas, varicela zoster y fiebre amarilla.** No se recomiendan durante el tratamiento en pacientes con inmunosupresores e inmunomoduladores.
- **Riociguat (Adempas®).** Fármaco utilizado para la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. No se deben utilizarse de forma conjunta, ya que se potencial el efecto hipotensor de riociguat.

- **Rifampicina (Rifadin®).** Antibiótico utilizado en algunas infecciones como la tuberculosis. Rifampicina puede disminuir los niveles de apremilast, por lo que se puede producir una pérdida de eficacia.
- **Hierba de San Juan.** Es de uso generalizado para infinidad de problemas. Se vende en los supermercados y el caso es que su uso disminuye los niveles de apremilast. Se debe evitar mientras se esté tomando apremilast.
- **Fenobarbital, carbamazepina y fenitoína.** Son fármacos utilizados para la epilepsia. Estos fármacos pueden disminuir los niveles de apremilast, por lo que se puede producir una pérdida de eficacia del fármaco.

### ¿Tengo que someterme a algún control especial mientras lo tomo?

- Cómo sucede con todos los medicamentos los médicos hacemos controles analíticos periódicos que suelen incluir hemograma y datos de la función hepática y renal, especialmente. Al inicio del tratamiento se hacen cada 1 o 3 meses y posteriormente de forma menos frecuente. Pero, en el caso de apremilast se realizarán más para ver el grado de actividad de la enfermedad o por si queremos vigilar algún otro dato en relación a otro tratamiento que estemos usando asociado a apremilast.
- Lógicamente, en caso de aparecer manifestaciones clínicas inusuales podemos hacer una analítica extra fuera de las planificadas de forma rutinaria.

### ¿Tengo que suspender el fármaco si tengo que someterme a alguna intervención quirúrgica?

- Hoy en día se considera un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía, suspendiéndolo únicamente los días que tenga que permanecer en ayunas debido al procedimiento quirúrgico realizado.

### ¿Cuándo es esperable obtener el máximo efecto?

- Pues depende de cada paciente y de las características de la enfermedad. Lo que sí que está claro que es un fármaco seguro y muy bien tolerado, pero de inicio lento y progresivo, por eso, al inicio, siempre lo solapamos con otros tratamientos de inicio rápido como son los corticoides. En los diferentes estudios se ha observado la máxima mejoría en las primeras 24 semanas de tratamiento para la artritis psoriásica y la psoriasis y en las primeras 12 semanas del tratamiento para la enfermedad de Behçet. La idea es que no es como un antibiótico o un antiinflamatorio, que actúan sobre la marcha, sino que hay que tener paciencia. En algunos casos, la respuesta puede ser completa y en otros será parcial. El médico es quien que decidirá en cada momento si el fármaco está funcionando y si es aconsejable continuar con él y cuánto tiempo debe hacerlo.

### ¿Puedo vacunarme si estoy tomando apremilast?

- No se recomiendan las vacunas con virus vivos atenuados. Es decir, virus que se han debilitado previamente para que no provoquen la infección como tal. Incluyen: sarampión, paperas, varicela-zóster (hay alternativa basada en otra tecnología) y fiebre amarilla.
- La respuesta a las vacunas no se ve disminuida por la toma de apremilast, por lo que no hace falta interrumpir el tratamiento ni antes ni después de cada vacuna.
- Respecto a la vacuna del COVID-19, no hay recomendaciones específicas y los enfermos con el fármaco deben recibir la vacuna según las recomendaciones de sus respectivos grupos de riesgo.

### Advertencias

Los medicamentos se toman porque es necesario. Todos se asocian a diferentes efectos adversos. Ya hemos visto que apremilast es uno de los fármacos más seguros de los que utilizamos en enfermedades autoinmunes. En los estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización se han observado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes con y sin antecedentes de depresión. En cualquier caso, ese riesgo podría estar relacionado también con la enfermedad de base para la que se indica el tratamiento con apremilast y sería de escasa magnitud. Aunque es un efecto muy poco frecuente, se recomienda estar al tanto de cualquier conducta fuera de lo normal o alteración del ánimo que pudiera aparecer. En caso de ser persistente sería necesaria la interrupción del tratamiento lo que resolvería el episodio.



