

MEDICAMENTOS ANTI-TNF: ASPECTOS PRÁCTICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES AUTORIZADAS
- EFECTOS ADVERSOS
- INTERACCIONES
- ASPECTOS PRÁCTICOS

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

la hora de obtenerlos. Así, el desarrollo de estos medicamentos se basa en identificar en primer lugar los mecanismos biológicos de la enfermedad y sus componentes bioquímicos (por ejemplo, receptores celulares, inmunoglobulinas o proteínas específicas) y en desarrollar después moléculas que tengan como objetivo esos componentes. Además se obtienen en sistemas «vivos» (bacterias, levaduras, células de mamíferos) por lo que su producción, purificación y evaluación son mucho más complejas que las de los medicamentos obtenidos por síntesis química^{1,2}.

Desde el primer medicamento biológico comercializado (la insulina humana) hasta hoy, el número y tipo de estos productos disponibles en el mercado es cada vez mayor (ver Tabla 1) y es difícil estar al día en los nuevos avances en este campo. Además, en su gran mayoría, se trata de medicamentos calificados de diagnóstico o uso hospitala-

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral o anti-TNF son medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos.

Los medicamentos biológicos están compuestos por proteínas de gran tamaño obtenidas en su mayor parte a través de técnicas de recombinación de ADN o por anticuerpos monoclonales. Estos medicamentos se diferencian de los obtenidos por síntesis química básicamente en dos aspectos: el enfoque más específico de su desarrollo y la complejidad a

Tabla 1. Medicamentos biológicos* (listado modificado de 1)

Basados en técnicas de ADN recombinante	
Factores sanguíneos	Factor VII y factor IX de coagulación recombinante
Anticoagulantes	Alteplasa, reteplasa, tenecteplasa
Insulinas	Humana, aspart, glargina, lispro, glulisina, detemir
Hormona del crecimiento	Somatropina recombinante, pegvisomant
Hormona folículo estimulante	Folitropina alfa y beta
Otras hormonas	Coriogonadotropina alfa, glucagón, teriparatida, tirotrópina alfa
Factores de crecimiento hematopoyético	Darbepoetina alfa, epoetina alfa
Interferones e interleukinas	Aldesleukina, interferón alfa-2a y 2b, interferón beta-1a y 1b, interferón gamma-1b, peginterferón alfa-2b
Vacunas	Hepatitis B recombinante, papilomavirus humano
Otros	Anakinra, abatacept, dornasa alfa, drotrecogin alfa, etanercept
Basados en anticuerpos monoclonales	
Anticuerpos monoclonales	Adalimumab, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, daclizumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, infliximab, natalizumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, trastuzumab

* Listado no exhaustivo

rio con indicaciones muy específicas por lo que, en general, el médico de atención primaria no está familiarizado con ellos. Por ello, y debido a que este tipo de medicamentos se utilizan cada vez con mayor frecuencia, parece interesante revisar algunos aspectos que puedan ser útiles a la hora de manejar pacientes con estos tratamientos. Ante la

amplitud del tema, en este boletín se va a tratar únicamente un grupo de medicamentos biológicos, los anti-TNF, medicamentos que se utilizan en enfermedades inflamatorias crónicas y cada vez a más largo plazo. Se hace hincapié en aspectos prácticos antes y durante el tratamiento, efectos adversos, contraindicaciones, etc.

MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES AUTORIZADAS

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es una citoquina pro-inflamatoria con un papel clave en la patogénesis de enfermedades inflamatorias o autoinmunes como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la espondilitis anquilosante o la psoriasis³. Interviene en muchos procesos fisiológicos importantes como la apoptosis, la activación celular y la inducción de otras citoquinas inflamatorias⁴. Los medicamentos inhibidores del TNF ofrecen una estrategia específicamente dirigida, que contrasta con los inmunosupresores no específicos que tradicionalmente se emplean en la mayoría de estas enfermedades. Sin embargo, esta citoquina ejerce distintas funciones en el organismo, por lo que su inhibición podría acarrear también efectos adversos importantes. Así, el TNF es un componente importante de la respuesta del sistema inmunitario frente a las infecciones y su inhibición puede causar infecciones graves⁵.

Los anti-TNF comercializados son: ▲ adalimumab*, infliximab y etanercept. Los dos primeros son anticuerpos monoclonales y el tercero, una proteína de fusión obtenida mediante la fusión de una porción del receptor soluble del TNF con un fragmento de inmunoglobulina G humana²⁻⁴. Estas diferencias estructurales también les confieren diferencias en su mecanismo de acción. Así, el infliximab y el adalimumab se unen específicamente al TNF con gran afinidad e inhiben la unión de éste con sus receptores, mientras que el etanercept actúa como receptor señuelo, impidiendo que el TNF se una a los receptores de la membrana celular³.

* Se señalan con el triángulo ▲ los nombres de los medicamentos comercializados en los últimos 5 años, con el fin de alertar a los profesionales sanitarios sobre la necesidad de vigilar la seguridad postcomercialización de los nuevos medicamentos.

Tabla 2. Indicaciones autorizadas para los medicamentos anti TNF⁶⁻⁸

Medicamento	Tipo	Indicaciones	Vía de administración	Dosis
Adalimumab (Humira®)	Anticuerpo monoclonal humano	Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil poliarticular Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Enfermedad de Crohn Psoriasis en placas	Subcutánea	Inyección en semanas alternas
Infliximab (Remicade®)	Anticuerpo monoclonal quimérico. Contiene un 75% y 25% de secuencias humanas y murinas respectivamente	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Colitis ulcerosa Espondilitis anquilosante Enfermedad de Crohn Psoriasis en placas	Infusión intravenosa	Infusión inicial seguida de infusiones en intervalos variables de 2-8 semanas
Etanercept (Enbrel®)	Proteína de fusión	Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil poliarticular Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Psoriasis en placas (adultos y juvenil)	Subcutánea	Inyección

Estos medicamentos tienen autorizadas distintas indicaciones (ver Tabla 2) y se pueden utilizar en pacientes que no hayan respondido, que sean intolerantes o que presenten contraindicaciones a las terapias convencionales, en monoterapia o en combinación con dichas terapias convencionales⁶⁻⁸.

Los anti-TNF constituyen un importante avance en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias

Eficacia

Los anti-TNF constituyen un importante avance en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas⁵. Pueden inducir la remisión de la enfermedad y prevenir tanto la progresión clínica como radiológica de las enfermedades reumáticas, con una mejora significativa en los síntomas, funcionalidad y calidad de vida de los pacientes³. Hasta la fecha no se dispone de comparaciones directas entre los anti-TNF disponibles, por lo que no puede establecerse que uno sea más eficaz que otro⁹.

No todos los pacientes responden a los anti-TNF, por lo que deberían estar informados de ello antes de iniciar el tratamiento y ser monitorizados para valorar el efecto terapéutico. En enfermedades reumáticas, el fracaso de uno de ellos no excluye la respuesta a otro anti-TNF³. Ante la ausencia de respuesta o intolerancia a estos medicamentos y a veces como alternativa, en esas mismas patologías se utilizan otros medicamentos biológicos no anti-TNF como son: anakinra (Kineret®), ▲ abatacept (Orencia®), rituximab (Mabthera®) y ▲ efalizumab** (Raptiva®). Son medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores con perfiles de efectos adversos diferentes al de los anti-TNF.

** Su autorización de comercialización se suspendió a partir del 1 de mayo de 2009 por la aparición de tres casos confirmados, y uno probable, de leucoencefalopatía multifocal progresiva (nota de seguridad 2009/03 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

EFECTOS ADVERSOS

Al tratarse de medicamentos relativamente nuevos y por la complejidad de sus efectos, el perfil de seguridad de los anti-TNF a largo plazo no está suficientemente establecido⁹. En los estudios realizados hasta el momento, el tratamiento ha sido en general, bien tolerado, aunque pueda asociarse a una amplia variedad de efectos adversos. No existen datos suficientemente concluyentes que permitan sostener que alguno de estos fármacos tenga un mejor perfil de seguridad respecto a los demás, ni en términos globales, ni en términos de aplicabilidad a subgrupos de pacientes^{9,10}.

En el año 2000 la Sociedad Española de Reumatología creó el sistema de registro BIOBADASER, con el objetivo de identificar acontecimientos adversos relevantes que pudieran aparecer durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas (para estimar su frecuencia de aparición), identificar los efectos adversos inesperados y conocer la supervivencia como medida de efectividad del fármaco¹¹.

A continuación se describen los efectos adversos más frecuentes y los más graves de los anti-TNF.

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones cutáneas en el lugar de inyección son frecuentes, pero leves, con los fármacos de administración subcutánea. Los pacientes pueden presentar eritema leve, picor, dolor o hinchazón, que normalmente duran unos pocos días^{6,7}. Estas reacciones se producen normal-

mente en el primer mes de tratamiento y raramente provocan la interrupción del mismo^{3,7}.

Reacciones infusionales

Pueden ser agudas o retardadas. Las agudas mejoran disminuyendo la velocidad de infusión y para las retardadas (enfermedad del suero, rash, dolor de articulaciones, mialgia, fatiga, fiebre) se recomienda premedicación con antihistamínicos y paracetamol³. Algunos pacientes pueden presentar dolor de cabeza y náuseas¹².

Infecciones

Los anti-TNF pueden asociarse a una amplia variedad de infecciones graves y oportunistas, como consecuencia de un déficit en la inmunidad celular. Se pueden producir infecciones bacterianas, tuberculosis, infecciones por micobacterias atípicas, aspergilosis, histoplasmosis, listeriosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infección criptocócica. Son más frecuentes en mayores de 65 años que en personas jóvenes^{10,12}.

También pueden reactivarse infecciones virales latentes, como herpes simple (incluyendo herpes genital), herpes zóster, citomegalovirus y hepatitis B¹².

La aparición de casos de tuberculosis suele ocurrir en los primeros 2-5 meses tras iniciar el tratamiento con anti-TNF, lo que sugiere que puede tratarse de la reactivación de una tuberculosis latente. En la mayoría de las ocasiones se presenta bajo forma de localización extrapulmonar y diseminada^{9,12}. Estas presentaciones no habituales pue-

den deberse a la incapacidad del sistema inmunitario para contener eficazmente las micobacterias en granulomas durante el bloqueo del TNF⁴.

Enfermedades linfoproliferativas y otras neoplasias

El posible incremento del riesgo de linfomas detectado en algunos estudios es controvertido, dado que los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de padecerlos que la población general. La información de los ensayos clínicos y la experiencia postautorización no indican que exista un aumento del riesgo de neoplasias por la exposición a los anti-TNF¹⁰.

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones cutáneas y las infecciones

Enfermedades desmielinizantes

Se ha sugerido una asociación entre el uso de medicamentos anti-TNF y un aumento de la frecuencia de aparición de enfermedades desmielinizantes o la exacerbación de las mismas (esclerosis múltiple, neuritis óptica)⁵. Los síntomas incluyen parestesias, alteraciones visuales y confusión^{12,13}. Aunque no se ha establecido una relación causal, parece razonable evitar estos fármacos en pacientes con enfermedades desmielinizantes y suspender inmediatamente el tratamiento si aparecen síntomas de sospecha⁵.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Aunque inicialmente se postuló que los anti-TNF podrían

resultar beneficiosos para los pacientes con insuficiencia cardiaca, en el transcurso de los estudios realizados se observó un aumento de la mortalidad y de la descompensación cardiaca⁵. Por ello, actualmente están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca de grados III-IV de la New York Heart Association (NYHA) y deben utilizarse con precaución en los de grados I-II^{9,12}.

Alteraciones hematológicas

Se ha informado de efectos adversos poco frecuentes, como trombocitopenia y leucopenia, en pacientes tratados con anti-TNF. Sin embargo, raramente ocurren pancitopenia y anemia aplásica. Estas alteraciones normalmente desaparecen con la interrupción del tratamiento^{10,12}.

Formación de anticuerpos y autoinmunidad

Todos los anti-TNF tienen capacidad de desarrollar autoanticuerpos y excepcionalmente producir cuadros similares al lupus. Los datos de los ensayos clínicos asocian su uso a un incremento de autoanticuerpos, pero los casos de lupus eritematoso sistémico o lupus-like son muy excepcionales. En la práctica clínica, cuando se usan asociados a metotrexato, disminuye el desarrollo de anticuerpos específicos a los fármacos¹⁰. Los síntomas generalmente remiten al interrumpir el tratamiento¹³.

INTERACCIONES⁶⁻⁸

No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas y anti-TNF.

La administración concomitante de los anti-TNF y anakinra o abatacept se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones graves y no se recomienda su uso concomitante.

No se han observado interacciones cuando se adminis-

tran con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Tampoco se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con digoxina o warfarina.

Se desconocen las posibles interacciones con otros principios activos.

ASPECTOS PRÁCTICOS^{3,9,12}

Antes de iniciar el tratamiento

- Considerar las contraindicaciones y precauciones de uso (ver Tabla 3).
- Realizar estudio (PPD y radiografía de tórax) para descartar la presencia de tuberculosis latente y, en caso de que exista, realizar quimioprofilaxis con isoniazida de acuerdo con las recomendaciones locales⁶⁻⁸.

- Completar las inmunizaciones pendientes. Considerar la vacunación frente a varicela en los pacientes seronegativos.

Durante el tratamiento

- Aplicar hielo o utilizar analgésicos (paracetamol) y anti-histamínicos para el tratamiento de las reacciones locales de carácter leve que aparezcan en el lugar de

inyección de adalimumab y etanercept. También puede ser útil la rotación de los lugares de inyección y, en el caso de infliximab, la ralentización de la velocidad de infusión.

Los pacientes con anti-TNF se pueden vacunar de gripe, neumococo y varicela

«umbral» para iniciar un tratamiento anti-biótico en estos pacientes es más bajo³.

- No pueden administrarse vacunas vivas atenuadas. No existe contraindicación para la administración de las vacunas frente a la gripe y el neumococo.
- Interrumpir el tratamiento si aparecen infecciones localizadas o sistémicas; no obstante, el tratamiento puede reiniciarse tras su resolución. Debe tenerse en cuenta que la supresión del TNF puede ocultar síntomas de infección, como la fiebre⁸. Por otra parte, el
- Valorar la posible aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, de infección pulmonar y de alteraciones hematológicas.
- Interrumpir el tratamiento en los pacientes que deben someterse a cirugía mayor, hasta que disminuya el riesgo de aparición de infecciones postoperatorias. En el caso de intervenciones menores, como las intervenciones dentales o de cataratas, no se precisa la suspensión del tratamiento.

Tabla 3. Contraindicaciones y precauciones de uso de los medicamentos anti TNF^{3,6-8}

Contraindicaciones absolutas

- Hipersensibilidad
- Infección activa (incluyendo infección protésica, sepsis severa)
- Historia de infecciones crónicas recurrentes (p. ej. bronquiectasias)
- Tuberculosis latente no tratada
- Insuficiencia cardiaca congestiva grados III y IV

Contraindicaciones relativas

- Esclerosis múltiple o neuritis óptica
- Tratamiento combinado con anakinra (Kineret®)
- Embarazo y lactancia
- Infección por VIH, hepatitis B o C

BIBLIOGRAFÍA

1. Kleinberg M, Wilkinson K. Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004;61:695-710.
2. Jackson JM. TNF- α inhibitors. *Dermatol Ther.* 2007;20:251-64.
3. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF- α biological agents. A guide for GPs. *Aust Fam Physician.* 2007;36(12):1035-8.
4. Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Pharmacotherapy.* 2005;25(9):1181-92.
5. Stone JH. Tumor necrosis factor- α inhibitors: an overview of adverse effects. *UpToDate ON LINE* 16.3. Disponible en: www.uptodate.com [Accedido el 11/02/2009]
6. Ficha técnica de Humira®.
7. Ficha técnica de Enbrel®.
8. Ficha técnica de Remicade®.
9. Anónimo. Inhibidores del factor de necrosis tumoral en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Bol Ter Andal.* 2007;23(5): 17-18II.
10. Anónimo. Evaluación de la seguridad de fármacos anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab). *Alerta de Farmacovigilancia de Andalucía.* 2007;(34):5-8.
11. Descalzo MA, Comité Científico de BIOBADASER y Grupo de Estudio BIOBADASER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación, 26 de enero de 2006. *Reumatol Clin.* 2007;3(1):4-20.
12. Lu TY-T, Hill C. Managing patients taking tumour necrosis factor inhibitors. *Aust Prescr.* 2006;29:67-70.
13. Pérez E, Gómez-Reino JJ. Eficacia y seguridad de los tratamientos antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide. *Med Clin (Barc).* 2008;130 (5):179-87.

ENTENDIENDO LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas que se obtienen a partir de un único clon de linfocitos B, de forma que cada molécula de anticuerpo es idéntica en todos los aspectos.

Los primeros que se desarrollaron se obtuvieron mediante la fusión de linfocitos B de ratón con células de mieloma inmortales, lo que hizo que fueran totalmente murinos en composición. En general, estos anticuerpos monoclonales murinos tienen limitaciones cuando se utilizan en humanos (sus efectos pueden ser variables, tienen una vida media plasmática relativamente corta y se pueden desarrollar anticuerpos humanos «anti-ratón»), por lo que se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales mediante técnicas de ingeniería recombinante. Así, ahora se dispone de anticuerpos monoclonales mezcla de ratón y humano, denominados quiméricos (cetuximab, infliximab, rituximab) y humanizados (bevacizumab, natalizumab, palivizumab, ranibizumab...), y de anticuerpos monoclonales totalmente humanos, como el adalimumab y el panitumumab.

La forma de nombrarlos ayuda a reconocerlos (aunque esto no se cumple en la totalidad de los casos). Todos ellos comparten la terminación «mab» (del inglés **m**onoclonal **a**ntibodies), y además cada nombre incluye una o varias partículas que definen el origen y la enfermedad o área terapéutica para la cual se han desarrollado (ver tablas).

Partícula	Origen	Ejemplo
-o-	ratón	ibritumomab
-xi-	quimérico	cetuximab, infliximab
-zu-	humanizado	bevacizumab
-u-	humano	adalimumab

Partícula	Enfermedad/área terapéutica	Ejemplo
-anib-	inhibidor de la angiogénesis	ranibizumab
-ci-	cardiovascular	bevacizumab
-li-	inmunomodulador	infliximab
-tu-	tumor	cetuximab
-vi-	viral	palivizumab

Tomado de: Anónimo. Understanding monoclonal antibodies. DTB. 2007;45(7):55-6

ERRATA EN INFAC N° 7 VOLUMEN 16. ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE HIPERTENSIÓN: RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

En el apartado **TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON HTA** página 36 del **INFAC N° 7** se ha detectado un error,

Así, donde dice:

*1 unidad de alcohol= 1 vaso de vino (100 ml)= 1 caña de cerveza (200 ml) = medio whisky (25 ml) = 8 a 10 g de alcohol.
Cálculo exacto de g de alcohol = graduación x volumen x 0,79

debería decir:

*1 unidad de alcohol= 1 vaso de vino (100 ml)= 1 caña de cerveza (200 ml) = medio whisky (25 ml) = 8 a 10 g de alcohol.
Cálculo exacto de g de alcohol = graduación x volumen x 0,79/100.

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Se han recibido últimamente numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si alguien prefiere no recibir estas publicaciones en papel puede mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: cevime4-san@ej-gv.es

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Garbiñe López, Itxasne Lekue, M^º José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99