

Infliximab: selección del paciente

L. Puig

Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Resumen. En el intento de diseñar una estrategia para optimizar el empleo de infliximab en el tratamiento de la psoriasis moderada/grave, hay que seleccionar al paciente teniendo en cuenta las posibles contraindicaciones del fármaco de forma individualizada, la forma de administración del fármaco y sus requerimientos, las variables de eficacia, cinética y mantenimiento de la respuesta, y los posibles efectos adversos del tratamiento y su manejo, incluyendo las reacciones a la infusión.

Infliximab presenta la mayor tasa de respuesta a las 12 y 24 semanas de los tratamientos biológicos disponibles para la psoriasis moderada a grave. Podría tratarse del tratamiento de elección, especialmente en aquellos pacientes que requieran una rápida respuesta al tratamiento, ya sea por la intensidad de la psoriasis, su gran componente inflamatorio o la presencia o posibilidad de una recaída o rebote.

Existen indicios de que la respuesta a tandas de inducción repetidas o de tratamiento intermitente (cuando se produce una recaída) no es tan buena como la que se consigue con la primera tanda de 3 inyecciones (fase de inducción); en la psoriasis se ha demostrado la superioridad del tratamiento de mantenimiento en dosis fijas con respecto al tratamiento a demanda. Por consiguiente, en general la terapia con infliximab debe plantearse como tratamiento continuo y mantenido mientras persista la eficacia o no aparezcan efectos adversos, y así debería comunicarse al paciente para conseguir un acuerdo terapéutico que debe reevaluarse periódicamente. Los pacientes que presentan psoriasis con actividad importante que requiere tratamiento sistémico de forma casi continua, y que son muy dependientes del mismo, con recaídas rápidas al suspenderlo, serían los candidatos ideales para este tratamiento continuado a largo plazo, con un efecto de instauración rápida.

La presencia de artritis psoriásica milita a favor de la decisión de instaurar tratamiento con infliximab; por el contrario, debe sopesarse cuidadosamente la indicación o continuación de dicho tratamiento en cualquier paciente que, a criterio del clínico, presente un riesgo elevado de presentar cualquiera de los posibles efectos adversos o situaciones de riesgo con respecto a dicho fármaco y a los anti-TNF en general.

Palabras clave: infliximab, psoriasis, cribado, contraindicaciones, reacción a la infusión, selección del paciente.

INFLIXIMAB: PATIENTS SELECTION

Abstract. Patient selection is required in order to optimize therapy of moderate/severe psoriasis with infliximab, and must take into account individualized contraindications of the drug, its dosage and route of administration, efficacy variables, kinetics and maintenance of the therapeutic response and potential adverse effects of treatment (including infusion reactions) as well as their management.

Response of psoriasis to infliximab is usually evident by the second week of treatment; thus, this would be the biologic of choice for patients requiring a fast response to treatment, either because of the severity of their psoriasis, its inflammatory component or the presence or likelihood of relapse or rebound.

The response to the first induction phase of infliximab treatment (3 injections) seems to be better than that to repeated induction phases or intermittent treatment (on relapses), and in psoriasis the superiority of maintenance fixed-schedule treatment over intermittent (on demand) treatment has been shown. Thus, infliximab therapy must generally be intended from the start as long-term continuous treatment (provided the efficacy is maintained and no adverse effects appear), and such a therapeutic deal should be agreed upon with the patient and periodically

Correspondencia:
Luis Puig.
Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
C/ Sant Antoni Maria Claret, 167.
08025 Barcelona. España.

lpuig@santpau.es

reevaluated. Patients with severe psoriasis who require continuous systemic treatment and are highly dependent on it (with quick relapses on temporal discontinuation) would be the ideal candidates for the quickly effective, long-term maintenance treatment that constitutes the therapeutic goal with infliximab.

The presence of psoriatic arthritis provides added support for infliximab therapy; otherwise, the use of this biologic agent must be cautiously pondered in any patient with an increased risk to develop any potential adverse effect or contraindication of infliximab (and TNF-blocking agents in general) during the course of treatment.

Key words: infliximab, psoriasis, screening, contraindications, infusion reaction, patient selection.

Introducción

Cuando el clínico se enfrenta a la decisión de iniciar un tratamiento biológico para la psoriasis en placas moderada/ grave es fundamental intentar conseguir unos resultados óptimos “a la primera”, en parte por las elevadas necesidades de estos pacientes, que requieren un tratamiento sistémico pero no responden adecuadamente a él o presentan contraindicaciones o efectos adversos a los esperables, y en parte por las implicaciones económicas del tratamiento biológico, que obligan a tener en cuenta consideraciones de coste-eficacia, ya que no disponemos de predictores de la respuesta frente a cada biológico. En la elección de cualquier agente biológico debemos tener en cuenta las contraindicaciones individualizadas de cada fármaco, la forma de administración y sus requerimientos, las variables de eficacia, cinética y mantenimiento de la respuesta, y los posibles efectos adversos del tratamiento y su manejo. En el intento de diseñar una estrategia para optimizar el empleo de infliximab, analizaremos cada uno de estos apartados.

Contraindicaciones y precauciones especiales

Infliximab¹ no debe administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murinas; por consiguiente, en caso de reacción anafiláctica previa a una infusión (extremadamente infrecuente) una nueva administración estaría contraindicada, aunque en casos de extrema necesidad se han planteado estrategias de desensibilización.

El riesgo real de infecciones graves asociado al tratamiento con infliximab en pacientes con psoriasis se desconoce, aunque el tratamiento concomitante con inmunosupresores o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es probable que lo aumente. Infliximab está contraindicado en pacientes con infecciones severas como tuberculosis, sepsis y abscesos e infecciones por gérmenes oportunistas. El tratamiento con infliximab y otros agentes anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF) requiere precau-

ciones especiales en pacientes con infección por el VIH o con hepatitis B o C activa. Se desconoce el riesgo del tratamiento con infliximab en pacientes infectados por el VIH, pero se han descrito infecciones oportunistas diseminadas en estos pacientes. Se ha referido el tratamiento con infliximab en pacientes con infección por virus de la hepatitis C sin efecto nocivo, aunque en pacientes infectados por virus de la hepatitis B podría reactivar la progresión de la enfermedad. En cualquier caso, es fundamental la administración de tratamiento antivírico concomitante.

Los agentes anti-TNF pueden producir una reactivación de la tuberculosis (con un mayor riesgo de infección diseminada y extrapulmonar). Antes del inicio de la terapia con infliximab, los pacientes deben ser evaluados para valorar el riesgo de tuberculosis, tanto activa como latente. Esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posibles contactos previos con pacientes con tuberculosis, y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Deben realizarse las pruebas de selección adecuadas, es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía del tórax en todos los pacientes. Se debe tener en cuenta el riesgo de resultados falsos negativos de las pruebas cutáneas de tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos, lo que justifica la práctica de una segunda prueba de tuberculina (*booster*) que se considera un estándar en nuestro medio. En general, se considera positiva una prueba con induración superior o igual a 5 mm de diámetro evaluada 72 horas después de la administración de 2 o 5 unidades de tuberculina (UT) (según las recomendaciones locales).

Los pacientes con evidencia de tuberculosis activa, tuberculosis previa no tratada (incluso subclínica) o latente, sobre la base del resultado de la prueba de Mantoux, deben recibir tratamiento antituberculoso previo al tratamiento con infliximab, durante por lo menos 1 mes (4 en el caso de infección activa), hasta completar el tiempo previsto en la pauta adoptada (por ejemplo, quimioprofilaxis con isoniazida durante 9 meses).

Infliximab está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (*New York Heart Association* [NYHA] clase III, que sólo se encuentran cómodos en reposo y tienen muy limitada la actividad normal o IV,

que requieren reposo absoluto en cama o silla y tienen síntomas en reposo), pero puede usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva leve.

Infiximab y otros agentes inhibidores del TNF- α se han asociado con casos raros de exacerbación de enfermedad desmielinizante. La sintomatología puede sugerir esclerosis múltiple o enfermedades desmielinizantes localizadas o periféricas como la neuritis óptica. Se recomienda evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios cuando se prescriba infiximab a pacientes con sintomatología previa o reciente que pueda corresponder a trastornos desmielinizantes.

Se desconoce cuál es el posible papel de los agentes inhibidores del TNF en el desarrollo de neoplasias. El tratamiento con infiximab está generalmente contraindicado en pacientes con antecedentes de neoplasias, excepto cáncer de piel distinto del melanoma. Se debe tener especial precaución cuando se considere el tratamiento anti-TNF en pacientes con historia familiar de neoplasias o cuando se piense en continuar el tratamiento en pacientes que han desarrollado alguna neoplasia.

La deficiencia relativa de TNF- α causada por la terapia anti-TNF puede desencadenar un proceso autoinmune en un subgrupo de pacientes genéticamente susceptibles. Debe evaluarse cuidadosamente la administración de infiximab en pacientes con lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes, y si un paciente desarrolla síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con infiximab y presenta un resultado positivo para anticuerpos contra ADN de doble cadena, el tratamiento debe suspenderse.

Cribaje

El cribaje de los pacientes previo a la instauración del tratamiento debería incluir: prueba de la tuberculina (Mantoux), radiografía de tórax, analítica estándar, serología de VIH, hepatitis C y hepatitis B, determinación de anticuerpos antinucleares y prueba de embarazo. Periódicamente, y por lo menos coincidiendo con cada infusión, deben efectuarse determinaciones analíticas estándar, advertir al paciente frente a cualquier sospecha de infección y comprobar el posible desarrollo de cualquiera de los efectos adversos conocidos del fármaco.

Posología y forma de administración

Infiximab está indicado para uso intravenoso en pacientes adultos. En la psoriasis se administra habitualmente en forma de una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. El

tiempo recomendado para la administración de la infusión es de dos horas, y por lo general se recomienda efectuarla en un hospital de día. Las instrucciones de administración se recogen en el Anexo 1.

Todos los pacientes que reciben infiximab deben permanecer en observación, durante un período mínimo de 1 hora después de la infusión para detectar cualquier evento adverso. Se debe disponer de un equipo apropiado de emergencia (medicamentos y medidas para mantener la vía aérea permeable) para el tratamiento de estos eventos. La velocidad de la infusión debe ser lenta, con el fin de disminuir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, especialmente si éstas han ocurrido previamente. Remicade® se presenta como un polvo liofilizado (infiximab, 100 mg) en viales de vidrio, en cajas individuales, para una sola aplicación.

Eficacia

La eficacia de infiximab como inductor de la remisión en pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a grave se ha demostrado en diversos ensayos clínicos de asignación aleatoria controlados con placebo²⁻⁴, en uno de los cuales se incluyeron pacientes tratados con, al menos, un tratamiento sistémico antes del estudio. El inicio de la mejoría se produce en las primeras 2-4 semanas y en la mayoría de los pacientes alcanza su máximo a las 10 semanas. Consiguen alcanzar una respuesta de PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75 un 87,9% de los pacientes tratados con una tanda inductora estándar de infiximab (5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6).

Después de una tanda de inducción eficaz, el tiempo hasta la recidiva es muy variable, y puede depender de la dosis: en la semana 26 se mantiene al menos un 50% de la mejoría en el PASI en el 73% de los pacientes tratados con 10 mg/kg y en un 40% de los tratados con 5 mg/kg.

Un ensayo clínico destinado a evaluar la eficacia de infiximab (infusiones de 5 mg/kg a las semanas 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38 y 46) como tratamiento de mantenimiento de la psoriasis hasta 50 semanas⁵ ha confirmado la tasa de respuesta del 80,4% de los pacientes (que consiguen PASI 75) a la semana 10. Esta respuesta se mantiene en un 82% a la semana 24 y posteriormente decae paulatinamente, aunque a la semana 50 el 60,5% de los pacientes que iniciaron el estudio y el 70,5% de los que recibieron el tratamiento completo según protocolo mantienen un PASI 75, y el porcentaje de pacientes con PASI 90 es del 45 y 55%, respectivamente. Es indudable el interés de disponer de marcadores para la identificación de este subgrupo de pacientes y de estrategias terapéuticas para su "rescate", dado el efecto psicológicamente negativo de la recaída en pacientes que habían conseguido blanqueamientos muy significativos, en ocasiones por primera vez desde que iniciaron las manifestaciones clínicas de su psoriasis.

Anexo 1. Instrucciones de uso y manipulación

1. Calcular la dosis y el número de viales necesarios. Cada vial de Remicade® contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida necesaria.
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar el tapón expulsor del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. No utilizar el vial si no hay vacío en su interior. Remover con suavidad la solución mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. No agitar. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución sea de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Remicade® reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Remicade® al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Administrar la solución para perfusión intravenosa durante un período no inferior a 2 horas (a no más de 2 ml/min)*. Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remicade® se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2° y 8° C. No conservar las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa para su reutilización.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Remicade® con otros agentes. No perfundir Remicade® concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.
6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.
7. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará siguiendo la normativa local.

*Habitualmente 125 ml/hora en el Hospital de Día del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Existe evidencia de la pérdida de eficacia de infliximab con el transcurso del tiempo en un porcentaje de pacientes en otras indicaciones, en especial la enfermedad de Crohn, que puede obligar a una “escalada”, aumentando la dosis o frecuencia de las infusiones para mantener la eficacia terapéutica. La pérdida de eficacia en muchos casos podría estar relacionada con el desarrollo de anticuerpos anti-infliximab que aumentarían la eliminación del fármaco o bloquearían su efecto. En los pacientes con psoriasis tratados durante 50 semanas, la pérdida de la respuesta se correlaciona con la ausencia de concentraciones séricas detectables de infliximab previas a la infusión⁵; ello indicaría un mayor aclaramiento (metabolismo por proteólisis) del fármaco en los pacientes no respondedores, que podría justificar cambios en la posología o la asociación con otros fármacos como el metotrexato, que se ha demostrado que reducen la formación de anticuerpos contra infliximab⁶.

Por consiguiente, sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos puede asumirse que infliximab es el agente terapéutico más eficaz y de acción más rápida en la psoriasis en placas de moderada a severa, aunque no se dispone de estudios comparativos con otros agentes sistémicos, tradicionales o biológicos. Recientemente se ha publicado un estudio de coste-eficacia de los fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis basado en los resultados de los ensayos hasta las 12 semanas⁷, que sugiere que, por lo que se

refiere a la mejoría del PASI, infliximab sería la alternativa con una mejor relación coste-eficacia.

Sin embargo, los agentes biológicos no son bioequivalentes e intercambiables, y las consideraciones coste-eficacia en ningún caso deben ser las únicas determinantes de la elección, que ha de individualizarse para cada paciente. Los pacientes tratados con infliximab generalmente presentan una respuesta claramente evidente a partir de la segunda infusión, por lo que sería el tratamiento de elección en aquellos pacientes que requieran una rápida respuesta, ya sea por la intensidad de la psoriasis, su gran componente inflamatorio o la presencia o posibilidad de una recaída o rebote (por ejemplo, después de suspender un tratamiento con ciclosporina o efalizumab por falta de eficacia). También existen evidencias anecdóticas de la eficacia de infliximab en pacientes con psoriasis pustulosa o eritrodérmica. Dada la rapidez con la que se instaura el efecto de infliximab en la mayoría de los pacientes, no es necesario, por lo general, yuxtaponer la administración de infliximab con otros tratamientos sistémicos (transición), que podrían incrementar el riesgo de infección.

Existen indicios de que la respuesta a tandas de inducción repetidas o de tratamiento intermitente (cuando se produce una recaída de suficiente intensidad clínica) no es tan buena como la que se consigue con la primera tanda de 3 inyecciones; en la enfermedad de Crohn el riesgo de desarrollar resistencia al tratamiento o pérdida de eficacia del

mismo (y anticuerpos anti-infiximab) se minimiza con el tratamiento mantenido (en comparación con la administración de ciclos)⁸. Por otra parte, en la psoriasis se ha demostrado la superioridad del tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas con respecto al tratamiento a demanda, tanto por lo que se refiere al mantenimiento de la eficacia como al menor porcentaje de pacientes que desarrollan anticuerpos anti-infiximab⁹.

Por consiguiente, aunque en algunos pacientes puede plantearse un tratamiento limitado a un ciclo de inducción, por lo general la decisión terapéutica se plantea como tratamiento mantenido mientras persista la eficacia o no aparezcan efectos adversos, y así debería comunicarse al paciente para conseguir un acuerdo terapéutico. Los pacientes que presentan psoriasis con actividad importante que requiere tratamiento sistémico de forma casi continua, y que son muy dependientes del mismo (por ejemplo, con ciclosporina), con recaídas rápidas al suspenderlo, serían los candidatos ideales para este tratamiento continuado a largo plazo, con un efecto de instauración rápida.

Dado que infiximab está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica, la presencia de esta comorbilidad representa un factor favorecedor de la decisión de instaurar tratamiento con infiximab (u otros fármacos bloqueadores del TNF).

También los pacientes obesos podrían presentar una mejor respuesta óptima al tratamiento con infiximab, en comparación con los biológicos que se administran a dosis fijas¹⁰.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con infiximab son cefalea, náuseas, infecciones respiratorias de las vías altas y reacciones a la infusión; la presencia de estas últimas se ha descrito en un 3,8-27% de los pacientes (5,10% de las infusiones), aunque en la mayoría de los casos son leves, y está bien protocolizado su tratamiento¹¹. En los ensayos clínicos efectuados en pacientes con psoriasis, la tasa de reacciones a infusión grave (que pueden requerir la retirada del tratamiento) fue de un 1% en los pacientes tratados con infiximab, seguidos durante un total de 50 semanas⁵.

Aunque no se conocen perfectamente todos los mecanismos de producción de reacciones a la infusión, se considera que en la mayoría de los casos no son alérgicas (mediadas por IgE)¹² y probablemente están relacionadas con la presencia de inmunocomplejos solubles, que podrían explicar tanto las reacciones agudas como las retardadas, y en cuya formación intervendría la cantidad relativa de antígeno (infiximab) y de anticuerpos dirigidos contra infiximab. En presencia de exceso de antígeno se reduciría la formación de inmunocomplejos y la producción de reacciones¹³.

Las reacciones a la infusión frente a infiximab pueden clasificarse en agudas, si se producen en el transcurso de las primeras 24 horas desde el inicio de la infusión, o retardadas, que aparecen entre el segundo y el décimocuarto día; según los síntomas que determinan la intensidad de las reacciones, ambos tipos pueden asimismo clasificarse en leves, moderadas y graves. Las reacciones agudas pueden ser (muy raramente) anafilácticas, que se caracterizan por disnea y opresión torácica, sofocación, hipotensión, broncoespasmo y urticaria. En ausencia de cualquiera de estas dos últimas manifestaciones, es improbable que las reacciones agudas sean anafilácticas y deben considerarse no alérgicas; sus manifestaciones más frecuentes son mialgias y/o artralgias con fiebre y/o exantema. Algunos pacientes también pueden presentar prurito, angioedema (facial, acral o labial), disfagia, urticaria, dolor de garganta y/o cefalea, hipotensión o hipertensión, náuseas, vómitos y disnea. Las reacciones retardadas a la infusión se caracterizan por exantema, artralgias generalizadas, malestar general y mialgias; se asemejan a las formas leves de enfermedad del suero y probablemente representan reacciones de tipo III, mediadas por inmunocomplejos.

El personal de enfermería del hospital de día debe estar capacitado para la evaluación de la gravedad de la reacción infusional y la actuación inmediata, avisando inmediatamente al facultativo responsable. En los casos leves basta con administrar tratamiento sintomático y puede reanudarse la infusión reduciendo inicialmente el flujo y aumentándolo progresivamente. En todos los casos graves se detiene inmediatamente la infusión, manteniendo la vía intravenosa, y se monitorizan las constantes vitales del paciente. La presencia de broncoespasmo constituye un marcador de gravedad.

El desarrollo de una reacción a la infusión aguda no excluye necesariamente la continuación del tratamiento con infiximab en el futuro, excepto en caso de reacciones graves y/o anafilácticas. Por lo que respecta a las siguientes infusiones, en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas debe administrarse difenhidramina (25-50 mg) y paracetamol (500 mg) por vía oral 90 minutos antes del inicio de la infusión como profilaxis. Puede administrarse un antihistamínico no sedante (por ejemplo, levocetirizina 5 mg) por vía oral 4 o 5 días antes de la infusión, como alternativa a la administración de difenhidramina. En pacientes que han sufrido reacciones graves a la infusión, la administración de 100 mg de acetato de hidrocortisona por vía intravenosa 20 minutos antes de la infusión o prednisona oral (50 mg cada 8 horas el día antes de la infusión) como premedicación es opcional, según el criterio del facultativo responsable. La infusión debe iniciarse a un flujo de 10 ml/hora durante los primeros 15 minutos, incrementándose posteriormente de forma progresiva. En caso de una nueva reacción leve o moderada, si se decide mantener el tratamiento, debe aplicarse el mismo procedimiento en cada infusión. Si no se reproduce la reacción, las siguientes infu-

siones se inician al flujo estándar, manteniéndose la premedicación.

Las reacciones a la infusión retardadas son muy infrecuentes y existen pocos datos que permitan establecer unas pautas de tratamiento y profilaxis de las mismas. Puede administrarse paracetamol o un antiinflamatorio no esteroide por vía oral y un antihistamínico no sedante, o un corticoesteroide oral, según el criterio médico.

Se han comunicado infecciones oportunistas, incluyendo tuberculosis y otras infecciones graves debidas a *Listeria monocytogenes*, histoplasmosis y sepsis, meningitis y neumonías de otras causas. La mayoría de los casos se han producido en pacientes tratados con infliximab asociado a otro tratamiento inmunosupresor. Se desconoce el riesgo del tratamiento con infliximab en pacientes seropositivos para el VIH, pero se han descrito infecciones oportunistas diseminadas en estos pacientes. La supresión del TNF- α también puede enmascarar los síntomas de infección como fiebre. El tratamiento con infliximab debe ser suspendido si el paciente desarrolla infecciones serias o sepsis. Ante cualquier proceso febril o infeccioso intercurrente durante el tratamiento es importante extremar el índice de sospecha e instaurar antibioterapia precoz para evitar el desarrollo de neumonías, sepsis y otras complicaciones infecciosas.

Como la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, es importante una monitorización estrecha de estos pacientes durante este período después de suspender el tratamiento. En un paciente que requiera cirugía mientras recibe infliximab se debe prestar especial atención al desarrollo de posibles infecciones y se deben tomar las precauciones apropiadas. Es conveniente aconsejar a los pacientes que consulten con su médico si presentan síntomas y signos que sugieran tuberculosis, como tos persistente, emaciación, pérdida de peso, febrícula, etc., durante o después del tratamiento con infliximab.

No hay datos disponibles acerca de la respuesta a vacunas de cepas vivas o de la transmisión secundaria de la infección por vacunas de cepas vivas en pacientes que reciban terapia anti-TNF. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de cepas vivas.

Por este motivo, puede ser incluso recomendable la vacunación contra la gripe o la neumonía neumocócica en estos pacientes; entre las susceptibles de ser administradas en adultos, la vacuna contra la fiebre amarilla, la de la fibroide y probablemente la de la varicela zóster.

En estudios clínicos controlados con agentes inhibidores del TNF, se han observado más casos de linfomas en los pacientes que reciben agentes anti-TNF en comparación con los grupos control, aunque la artritis reumatoide por se conlleva un aumento en el riesgo de linfoma, y en otras indicaciones es frecuente el tratamiento concomitante con inmunosupresores. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de lin-

fomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueador del TNF. Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueadores del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. Los pacientes con psoriasis previamente tratados con PUVA, metotrexato y/o ciclosporina pueden representar un grupo de riesgo especial para el desarrollo de neoplasias cutáneas.

En un ensayo clínico se ha descrito una elevación significativa de las enzimas hepáticas en un 9% de los pacientes con psoriasis tratados con infliximab, que obligó a suspender el tratamiento en el 3% y obliga a monitorizar este parámetro analítico⁵. En la experiencia posterior a la comercialización de infliximab se han observado casos raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune, y casos aislados de fallo hepático grave. Si el paciente presenta ictericia y/o elevaciones de la alanino-aminotransferasa iguales o superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad, debe discontinuarse el uso de infliximab y establecer la causa de la alteración. Al igual que con otros agentes inmunosupresores, se ha observado una reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben infliximab y que son portadores crónicos del virus (antígeno de superficie positivo). Los pacientes portadores crónicos deben ser evaluados y monitorizados antes del inicio del tratamiento con infliximab y en el transcurso del mismo, y es recomendable la instauración de tratamiento antivírico concomitante.

Aunque no se ha demostrado que el tratamiento con infliximab influya en la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C, debe considerarse cuidadosamente la indicación de tratamiento en cada caso.

La indicación de tratamiento con infliximab debería sopesarse cuidadosamente en cualquier paciente que, a criterio del clínico, presente un riesgo elevado de presentar cualquiera de estos posibles efectos adversos o situaciones de riesgo con respecto a dicho tratamiento.

Uso durante el embarazo y el período de lactancia

Infliximab pertenece a la categoría B de la *Food and Drug Administration*, y se puede administrar a una mujer embarazada solamente si el tratamiento es claramente necesario. No existen evidencias de que sea embriotóxico ni teratógeno, el paso transplacentario es mínimo durante el primer trimestre del embarazo, y las series publicadas, procedentes de registros^{14,15}, indican que no conlleva un riesgo adicional para la madre o el feto durante el embarazo. En cualquier caso, como se requieren seis meses para asegurar que infliximab desaparezca del torrente sanguíneo, se recomienda mantener el empleo de medidas anticoncepti-

vas adecuadas al menos durante seis meses desde el último tratamiento con infliximab.

No se sabe si infliximab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de ser ingerido por el lactante, pero según la ficha técnica se debe suspender la lactancia al menos durante los seis meses posteriores al tratamiento con infliximab.

Conflicto de intereses

El Dr. Puig declara haber participado en ensayos clínicos y/o haber realizado conferencias y asesorías, o participado en paneles de expertos financiados por Schering-Plough.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Remicade®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-es.pdf>
2. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1842-7.
3. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:829-35.
4. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51: 534-42.
5. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
6. Baert F, Noman M, Vermeire S, van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-8.
7. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB Jr, Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *Am Acad Dermatol*. 2008;58:125-35.
8. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease - seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:451-63.
9. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:31.e1-15.
10. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:443-6.
11. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med*. 2005;72:250-6.
12. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315-24.
13. Sandborn W. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimize not immunize. *Gastroenterology*. 2003;124:1140-5.
14. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ; British Society, for Rheumatology Biologics Register. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2701-2.
15. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor(TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):695-8.