



CARTAS AL DIRECTOR

Protocolo de inducción de tolerancia a infliximab en paciente con espondilartropatía psoriásica[☆]

Protocol for inducing infliximab tolerance in a patient with psoriatic spondylarthritis

Sr. Director:

Introducción

Durante la administración de infliximab se pueden producir reacciones relacionadas con la infusión que incluyen: hipertensión o hipotensión, eritema, náuseas, vómitos, dolor lumbar, mialgias, disnea, cefalea, fiebre y escalofríos. Para prevenirlas se premedica al paciente con antihistamínicos, corticoides o paracetamol, o bien se disminuye la velocidad de infusión^{1–3}. Sin embargo, si tras estas medidas continúa apareciendo reacción, el tratamiento con infliximab debería interrumpirse y considerarse el cambio a otro anti-TNF. En diversas publicaciones^{4–6} aparece como otra alternativa posible, la reintroducción de infliximab mediante desensibilización en pacientes con enfermedad de Crohn.

Se describe la preparación y administración de un protocolo de inducción de tolerancia a infliximab, que permitió la reintroducción del fármaco en el tratamiento de un paciente con espondilartropatía psoriásica sin respuesta a otros fármacos anti-TNF.

Descripción del caso

Varón de 44 años diagnosticado de espondilartropatía psoriásica en octubre de 2002 con afección predominantemente axial (Schöber 10–12 cm, expansión torácica 103 cm, occipucio-pared 13 cm). Inició tratamiento con metotrexato (7,5 mg/semana), diclofenaco (50 mg/8 h) y prednisona (10 mg/día). A los cinco meses de tratamiento se aumentó la dosis de metotrexato de forma progresiva hasta 20 mg/semana y de prednisona a 20 mg/día. Ante la persistencia de actividad de la enfermedad y la importante limitación de la movilidad con gran repercusión funcional, en abril de 2003

se inició tratamiento con infliximab (400 mg) según pauta habitual, con mantenimiento cada ocho semanas. La mejoría del paciente se detectó tras la administración de la primera dosis, con disminución de la raquialgia y posteriormente de la rigidez matutina (se redujo la rigidez de 1 h a 30 min).

Después de 24 meses de tratamiento, la respuesta a infliximab disminuyó reapareciendo la sintomatología dos semanas antes de cada infusión, por lo que se decide acortar el intervalo de administración a seis semanas. Tras siete administraciones con esta pauta posológica, durante la perfusión n.º 22 se produjo un episodio de rubor facial, sudoración, náuseas y vómitos que aumentaron en intensidad durante la administración de las tres dosis posteriores, a pesar de premedicar con metilprednisolona 125 mg intravenosa y dexclorfeniramina 5 mg intravenosa. Por ello, se decidió suspender infliximab e iniciar adalimumab subcutáneo a 40 mg en semanas alternas. A los tres meses de tratamiento, aparecieron síntomas de rigidez axial y limitación de la movilidad que requirieron la administración, en tres ocasiones, de 1 g de metilprednisolona intravenosa en el hospital de día.

Se suspendió adalimumab y se inició tratamiento con etanercept subcutáneo a dosis de 25 mg, dos veces/semana. La enfermedad continuó sin controlarse adecuadamente y supuso la incapacitación laboral del paciente.

Para intentar la reintroducción de infliximab se consultó con el Servicio de Alergología, el cual propuso una pauta de desensibilización con el objeto de inducir tolerancia. El diseño del esquema se basó en la experiencia con otros fármacos y en la escasa bibliografía encontrada sobre desensibilización a infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn^{4,5}. La pauta de desensibilización consistió en la administración consecutiva de doce dosis escaladas de infliximab a velocidad de infusión decreciente, hasta alcanzar una dosis total acumulada terapéutica. Para su preparación se siguieron varios pasos (tabla 1):

- a) a partir de un vial de infliximab reconstituido con 10 ml de agua para inyectables (vial A: 100 mg/ml) se obtuvieron cinco viales de concentraciones decrecientes (vial B: 1 mg/ml, vial C: 0,1 mg/ml, vial D: 0,01 mg/ml y vial E: 0,001 mg/ml). Se prepararon con 1 ml del vial previo más concentrado +9 ml de agua para inyectables. Así, cada vial presentaba una concentración 10 veces menor que el anterior; (10 mg/ml, 1 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,01 mg/ml, 0,001 mg/ml).
- b) con estos cuatro viales (vial E, D, C y B) de concentraciones crecientes y dos más de infliximab sin diluir (vial A) se prepararon las 11 primeras infusiones, que

[☆]El trabajo ha sido comunicado parcialmente en el V Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Hospitalarios (Sevilla, abril de 2008).

Tabla 1 Pauta de desensibilización a infliximab

Orden de las infusiones	Vial	Concentración de los viales diluidos (mg/ml)	Volumen vial (ml)	Dosis (mg)	Volumen de SF a adicionar	Tiempo de infusión (min)
1. ^a	E	0,001	5	0,005	45 ml	15
2. ^a	D	0,01	5	0,05	45 ml	15
3. ^a	C	0,1	5	0,5	45 ml	15
4. ^a	B	1	1	1	49 ml	20
5. ^a	B	1	2	2	48 ml	20
6. ^a	B	1	5	5	45 ml	20
7. ^a	A	10	1	10	49 ml	20
8. ^a	A	10	2	20	48 ml	30
9. ^a	A	10	3	30	47 ml	30
10. ^a	A	10	6	60	44 ml	30
11. ^a	A	10	8	80	42 ml	45
12. ^a				191	250 ml	120

SF: suero fisiológico (cloruro sódico 0,9%).

suponen una dosis acumulada para el paciente de 209 mg;

- c) la dosis de la infusión n.º 12 fue la diferencia entre los miligramos totales prescritos y los miligramos acumulados en las infusiones previas. Para su preparación se requirieron dos viales A más de infliximab, con una concentración de 10 mg/ml.

El tiempo total requerido para la administración del protocolo fue de cuatro horas.

La primera administración del protocolo se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos. El paciente fue premedicado con 40 mg de metilprednisolona oral y 4 mg de dexclorfeniramina oral a las 13 y 7 h previas a la infusión, seguido de 40 mg de metilprednisolona intravenosa y de 5 mg de dexclorfeniramina intravenosa la hora antes de la primera infusión.

Las dosis siguientes se administraron en la Unidad de Día de Reumatología con la misma pauta de premedicación. En todos los casos el paciente permaneció afebril y estable desde el punto de vista hemodinámico.

La reacción adversa a infliximab fue comunicada por el Servicio de Reumatología al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

Discusión

Las reacciones relacionadas con la infusión a infliximab pueden ser de tipo agudo (en las 24 h posteriores a la infusión) o retardado (de 24 h a 14 días después), con una incidencia de un 5% y <1% respectivamente^{2,3}. La aparición de reacción a la infusión se ve favorecida por la presencia de anticuerpos frente a infliximab, los cuales aparecen por la administración episódica del medicamento y por la no utilización de forma concomitante de inmunomoduladores^{1-4,7,8}.

Las reacciones que se producen dentro de las 24 h posteriores a la infusión (agudas) parece ser que no son reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por Ig-E, es decir, no son anafilácticas sino anafilactoides (cuya única

diferencia con las anafilácticas es la ausencia de Ig-E como mediadores)^{1-3,5}. Este hecho, permite que en muchos casos los pacientes puedan volver a ser tratados con el fármaco y que la reacción se resuelva fácilmente mediante reducción de la velocidad de infusión y la administración de premedicación^{1-4,8}.

En los casos en los que la premedicación no sea suficientemente efectiva está descrita la utilización del protocolo de inducción de tolerancia. El mecanismo de acción del mismo no se conoce, aunque parece que durante su administración se pueden producir bloqueantes de Ig-G, proteínas univalentes tipo haptenos, inhibidores de la señal intracelular en mastocitos o una degranulación progresiva de éstos con agotamiento de mediadores. Cuando termina la administración, el paciente vuelve a su estado de hipersensibilidad tras un periodo de tiempo variable. Por ello, para que sea efectivo ha de repetirse la escalada de dosis cada vez que le corresponda una nueva administración y deberá repetirse todo el protocolo de nuevo en aquellos casos en los que alguna dosis no se administre consecutivamente. La forma de escalada de dosis no está estandarizada. Sin embargo, todos los protocolos descritos en la bibliografía se caracterizan por la administración de infusiones de dosis progresivas (aproximadamente 11) seguidas de una última infusión que corresponde a la necesaria para completar la dosis total del paciente^{5,6}.

El protocolo de inducción de tolerancia a infliximab ha permitido la reintroducción del fármaco como única alternativa efectiva en este paciente. Como desventajas, la preparación implica un mayor consumo de tiempo y la administración requiere ingreso hospitalario y vigilancia continua por personal sanitario.

Bibliografía

1. Lequerré T, Vittecoq O, Klemmer N, Goëjb V, Pouplin S, Menard JF, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: Experience from an Immunotherapy unit of Rheumatology. *J Rheumatol*. 2006;33:1307-14.

2. 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.
 3. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med.* 2005;72: 250–6.
 4. Lelong J, Duburque C, Fournier C, Colombel JF, Desreumaux P, Tonnel AB, et al. Accoutumance médicamenteuse à l'infliximab dans la maladie de Crohn. *Rev Mal Respir.* 2005;22:239–46.
 5. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:34–7.
 6. Mayer L, Young Y. Infusion reactions and their management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:857–66.
 7. Duburque C, Lelong J, Jacob R, Seddik M, Desreumaux P, Fournier C, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:851–8.
 8. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol.* 2002;97: 408–14.
- R. Gallardo^{a,*}, M.J. Fobelo^a, C. Pastor^b y J.C. Orta-Cuevas^c
- ^aUnidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España
^bServicio de Reumatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España
^cServicio de Alergología, Hospital El Tomillar, Sevilla, España
- *Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: gallardo.raquel@yahoo.es (R. Gallardo).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.001

Prevención de potenciales errores de medicamentos en las unidades móviles de emergencias

Preventing potential medication errors in mobile emergency units

Sr. Director:

En la práctica totalidad de las actuaciones en Urgencias se utilizan medicamentos, que en un alto porcentaje son de los clasificados de alto riesgo¹.

En las urgencias extrahospitalarias se cuenta con unidades móviles de emergencias (UME), unidades asistenciales con recursos humanos y materiales para diagnóstico y tratamiento inmediato, in situ y durante el traslado al lugar de tratamiento definitivo, ante un paciente con riesgo potencial o real de muerte. En las UME existen determinadas circunstancias, detalladas a continuación, que incrementan el riesgo de errores de medicación, especialmente los del tipo «medicamento deteriorado»².

Un objetivo prioritario en los servicios de urgencias extrahospitalarios es reducir al máximo los tiempos de respuesta, por lo que se requieren suficientes UME ubicadas en lugares estratégicos del territorio a cubrir. Esta dispersión geográfica implica que los botiquines que las abastecen sean numerosos y dispersos, dificultando su revisión por personal farmacéutico y la implantación de sistemas de dispensación que minimizan el riesgo de errores³.

Una circunstancia que hace más crítico el error «medicamento deteriorado» en las UME es que son vehículos terrestres o aéreos, más o menos sofisticados en su interior, que al prestar atención in situ (carretera, domicilio, obra, pista de aeropuerto...) no disponen de red eléctrica para mantener la climatización interior y los equipos electromédicos operativos (monitor electrocardiográfico-desfibrilador, aspirador...)

independientemente de la batería del vehículo^{4,5}. Con condiciones climatológicas extremas, en el interior del vehículo se alcanzan temperaturas no adecuadas para la conservación de medicamentos, hecho asumido incluso por las autoridades sanitarias⁶. En los medicamentos de nevera este problema se agudiza, siendo fundamental un control riguroso de temperatura, para que ante una rotura de la cadena del frío existan datos de temperatura máxima y mínima, y tiempo que ha durado el incidente. Los termómetros de máximos y mínimos facilitan el dato de temperatura, pero no el de tiempo. La ventaja respecto a lo anterior es que los medicamentos de nevera básicos de una UME presentan cierto margen de estabilidad. Actualmente ante estas dificultades, la solución más factible es poner en los vehículos cantidades mínimas de medicamentos, reponiéndolos frecuentemente para que el número de medicamentos expuestos a dichas condiciones de almacenamiento, poco adecuadas pero inevitables, sea mínimo y con la mayor rotación posible.

A continuación, se exponen algunas actuaciones para prevenir o minimizar el error medicamento deteriorado en las UME.

Entre las actuaciones dirigidas a prevenir errores por almacenamiento está la implantación de sistemas de distribución donde la revisión, reposición, colocación y mantenimiento del botiquín de medicamentos la realice personal del Servicio de Farmacia, específicamente entrenado. Son botiquines fijos localizados en la base de la UME, con un sistema de reposición por stock fijo, de ellos se reponen con la mayor frecuencia posible los maletines de intervención y los ampularios de los vehículos. Otra actuación es dotar a los botiquines fijos de sistemas de almacenamiento de doble cajetín. Con ambas medidas se busca una correcta reposición y colocación de medicamentos, favorecer la rotación de existencias, evitar la presencia de medicamentos caducados, devoluciones y acúmulos en lugares donde las condiciones de conservación están menos controladas y son menos adecuadas que las del Servicio de Farmacia. También se consigue normalizar los botiquines de las UME.

Otra medida es la sustitución del ampulario tradicional del vehículo tipo UVI-Móvil, a base de cajetines, por un