

Inmunosupresión y sus complicaciones. Manual 12 de Octubre 2016

Libreta: boriaranz's libreta

Creado: 02/02/2017 20:45

Etiquetas: MEDICINA

URLOrigen: http://profesionales.msd.es/\profesionales.msd.es/medicos/recursos_profesionales/ma...

Anexos Inmunosupresión y sus complicaciones

Inmunosupresión y sus complicaciones

I. GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) son una parte esencial en el manejo de procesos de origen inflamatorio/autoinmune, tanto por vía sistémica como local mediante infiltraciones. Es importante conocer sus posibles efectos adversos para tratar de prevenirlos o minimizarlos.

1. Clasificación (Tabla I).

Tabla I. Características de los glucocorticoides de uso más habitual.

	Dosis equivalente (mg) ¹	Actividad antiinflamatoria	Actividad mineralocorticoide	Duración del efecto (horas)
Hidrocortisona (oral, im, iv)	20	1	1	8-12
Prednisona (oral)	5	4	0,8	12-36
Prednisolona (oral, im, iv, local)	5	4	0,8	12-36
Deflazacort (oral)	6	4	0,5	12-36
Metilprednisolona (oral, im, iv, local)	4	5	0,5	12-36
Triamcinolona (oral, im, local)	4	5	0	12-36
Betametasona ² (oral, im, local)	0,6	25	0	36-72
Dexametasona ² (oral, im, iv, local)	0,75	25-40	0	36-72

im: intramuscular; iv: intravenoso.

¹Dosis equivalente para uso oral o intravenoso. La administración intraarticular o intramuscular puede variar.

²Betametasona y dexametasona pueden actuar sobre el feto (GC fluorados). Uso en bloqueo cardiaco congénito.

2. Efectos secundarios de los glucocorticoides

La mayoría de efectos adversos se relacionan con la dosis y el tiempo de tratamiento, e incluso dosis bajas durante un tiempo mantenido también pueden llevar a la aparición de los mismos

(fundamentalmente relacionados con la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal [HHS]).

- *Osteomusculares*: miopatía, osteoporosis, osteonecrosis y retraso de crecimiento.
- *Endocrinometabólicos*: síndrome de Cushing, diabetes mellitus, dislipidemia, ganancia ponderal, hipopotasemia y lipodistrofia.
- *Cardiovasculares*: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, arteriosclerosis, inducción de arritmias (en pulsoterapia) y edema.
- *Cutáneos*: fragilidad cutánea y capilar, hirsutismo, acné, alopecia y púrpura.
- *Oftalmológicos*: glaucoma, catarata subcapsular y coriorretinopatía serosa.
- *Gastrointestinales*: ulcus péptico, perforación visceral (divertículos) y esteatosis hepática. Potencia toxicidad digestiva con antiinflamatorios no esteroideos.
- *Neuropsiquiátricos*: euforia, insomnio, ansiedad, psicosis inducida, acatisia, atrofia cerebral, hipertensión intracraneal.
- *Sistema inmunológico*: infecciones comunes y oportunistas, tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, herpéticas. Puede disminuir la respuesta a las vacunas.
- *Sistema reproductivo*: irregularidad menstrual, disminución de la fertilidad.
- *Supresión del eje HHS*: se produce en pacientes con dosis suprafisiológicas durante más de tres semanas, en caso de suspensión brusca de GC o situación de estrés. La disminución de GC para evitar la supresión del eje se muestra en la **tabla II**.

Tabla II. Pauta de disminución de glucocorticoides.

> 40 mg/día prednisona o equivalente	Disminuir 5-10 mg/día cada una a dos semanas
20-40 mg/día	Disminuir 5 mg/día cada una a dos semanas
10-20 mg/día	Disminuir 2,5 mg/día cada dos a tres semanas
5-10 mg/día	Disminuir 1 mg/día cada dos a cuatro semanas
< 5 mg/día	Disminuir 0,5 mg/día cada dos a cuatro semanas

3. Recomendaciones generales para uso y manejo

- Informar al paciente sobre los posibles efectos secundarios antes de iniciar el tratamiento.
- Utilizar la mínima dosis eficaz en terapias crónicas y evaluar de forma periódica su posible disminución o retirada.
- Valorar el riesgo/beneficio, sobre todo en embarazadas (a dosis altas favorece prematuridad y retraso de crecimiento) y en niños (es preferible una dosis puntual con infiltración o bolos y monitorizar el crecimiento).
- Se recomienda administrar por la mañana y a poder ser en dosis única para minimizar la supresión del eje HHS.
- Profilaxis de osteoporosis con suplementos de calcio/vitamina D y bifosfonatos en pacientes que inician prednisona $\geq 7,5$ mg/día o equivalente durante ≥ 3 meses, o en pacientes con factores de riesgo para desarrollar osteoporosis (ver Capítulo 72. "Osteoporosis").
- Utilizar inhibidores de la bomba de protones si se asocian con antiinflamatorios no esteroideos (o usar inhibidores de la ciclooxigenasa-2).
- Profilaxis con sulfametoxazol-trimetoprim 800/160 mg (Septrin forte[®]), tres días por semana, en tratamientos prolongados con dosis > 15 mg/día de prednisona o equivalente.
- En situaciones de estrés médico o quirúrgico, para evitar insuficiencia suprarrenal, administrar dosis adicional de 50-100 mg de hidrocortisona intravenosa (iv) dos horas antes de la cirugía y después cada ocho horas iv hasta alcanzar la tolerancia oral.

II. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD NO BIOLÓGICOS

Los fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores constituyen la base fundamental del tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas de base inmunológica. No actúan de forma selectiva sobre una citoquina o receptor, sino que intervienen al nivel de distintos componentes de la cascada inflamatoria y respuesta inmune (**Tablas III, IV y V**).

Tabla III. Monitorización de tratamientos con inmunosupresores.

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Controles periódicos/ recomendaciones especiales
Metotrexato (Metotrexato EFG/Metoject®)	7,5-25 mg/sem vo/sc Ácido fólico (Acfol® 5 mg) al día siguiente CA: uno a dos meses	GI, hepatotoxicidad mielosupresión, neumonitis, toxicidad mucocutánea, neurológica	HG, PFH, PR, serologías VHB y VHC, Mantoux, Rx tórax antes del tratamiento HG, PFH, PR al mes y después cada dos a tres meses Evitar alcohol Vacunación* : gripe, neumococo, hepatitis Contraindicado : embarazo, IH/IR graves, infección activa
Leflunomida (Arava®/ Leflunomida EFG)	10-20 mg/24 h vo CA: uno a dos meses	GI, cefalea, hepatotoxicidad mielosupresión, HTA, toxicidad cutánea, infección respiratoria	HG, PFH, PR, serologías, Mantoux, Rx tórax al inicio HG, PFH, PR al mes hasta el 6º mes, después cada dos meses Control TA Evitar alcohol Contraindicado : embarazo, IR, IH, infección grave, displasias
Sulfasalazina (Salazopyrina®)	1 g/8-12 h vo CA: uno a tres meses	GI, cefalea, mareo, rash, toxicidad medular, hepática, infertilidad en varones (reversible)	HG, PFH, PR, serologías, Mantoux, Rx tórax al inicio HG, PFH, PR al mes hasta 3.º mes, después cada tres meses Interacciones : digoxina, acenocumarol. Evitar hierro y antiácidos 2 h antes/después Contraindicado : alergia a salicilatos y sulfamidas
Hidroxicloroquina (Dolquine®) Cloroquina (Resochín®)	HC: 200-400 mg/d vo C: 150 mg/d vo CA: dos a seis meses	Retinopatía, GI, toxicidad neuromuscular, cardiomiopatía, dermatitis, fotofobia, fotosensibilidad	Fondo de ojo, campimetría y test de colores/6-12 meses (más frecuente si > 10 años de tratamiento o IR) Electrocardiograma HG y BQ de forma periódica Mejor tolerancia con alimentos Contraindicado : retinopatía o deterioro del campo visual
Azatioprina (Imurel®)	2-3 mg/kg/d vo CA: dos a tres meses	Mielosupresión, GI, infecciones, hepatotoxicidad, neoplasias cutáneas y hematológicas	Dosis inicial según actividad de TPMT. HG, PFH, PR cada dos semanas hasta ajuste de dosis, después cada uno a tres meses Pancitopenia con alopurinol Ajustar a función renal Contraindicado : tumores
Ciclofosfamida (Genoxal®)	vo: 2-3 mg/kg/d. iv: 0,5-1 g/m ²	Mielosupresión, GI, toxicidad	HG, PFH, PR, serologías, Mantoux, Rx tórax al inicio

	cada uno a tres meses	gonadal, cistitis hemorrágica, cáncer (vejiga, cérvix, MO), infecciones	HG día 10 y 14 tras tratamiento iv, evaluar leucopenia y neutropenia Ajuste en IR e IH No dar con alopurinol Contraindicado: hepatopatía, embarazo, tumores, infección
Ciclosporina A (Sandimmun®)	2,5-5 mg/kg/d vo 1 mg iv = 3 mg vo En Tx dosis hasta 15 mg/kg/d al inicio CA: 2-4 meses	Toxicidad GI, renal, hepática, HTA, cefalea, alteraciones hidroelectrolíticas, confusión, temblor	Control TA. HG, PFH, PR, serologías, Mantoux, Rx tórax al inicio. HG, PFH, PR (con iones) al mes hasta 6º mes y después cada dos a tres meses Si HTA: tratar con antagonistas del calcio dihidropiridínicos (nifedipino) Contraindicado: IR, HTA no controlada, tumores
Tacrolimus (Advagraf®, Prograf®)	0,075-0,3 mg/kg/d vo. 0,01-0,1 mg/kg/d iv. Dosis según órgano trasplantado	Toxicidad renal, GI, hepática, neurológica (temblor, mareo, confusión). HTA. Hirsutismo. Alteraciones hidroelectrolíticas, hiperglucemia. Infecciones	Control HG, PFH, PR. Control TA. Determinación periódica de niveles (entre 5-20 ng/ml). Evaluar situación neurológica y visual. ECG (prolonga QT). Metabolismo por CYP3A4 (efecto inhibitorio) No se recomienda junto a ciclosporina Contraindicado: lactancia
Micofenolato de mofetilo (Cellcept®), ácido micofenólico (Myfortic®)	Ce: inicio 500 mg/12 h vo (máx 3 g/día) M: 360 mg/12 h vo (máx 2.160 mg/día)	Diarrea, náuseas, toxicidad hematológica, cutánea, hepática, infecciones	HG, PFH, PR, serologías, Mantoux, Rx tórax al inicio. HG, PFH, PR a las dos semanas y después cada 6-8 semanas Mejor tolerancia GI con Myfortic® (500 mg de Ce equivale a 360 mg de M) No se recomienda con azatioprina Contraindicado: embarazo

BQ: bioquímica; C: cloroquina; CA: comienzo de acción; Ce: Cellept®; d: día; GI: gastrointestinal; h: horas; HC: hidroxicloroquina; HG: hemograma; HTA: hipertensión arterial; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; iv: intravenosa; máx: máximo; M: Myfortic®; MO: médula ósea; PFH: pruebas de función hepática; PR: perfil renal; Rx tórax: radiografía de tórax; sc: subcutánea; sem: semanas; TA: tensión arterial; TPMT: tiopurina-metiltransferasa; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; vo: vía oral.

*Vacunación: aplicable para cualquier tratamiento inmunosupresor.

Tabla IV. Inmunosupresores contraindicados en el embarazo y la lactancia.

Contraindicado en embarazo/lactancia	Embarazo	Lactancia
Metotrexato	Interrumpir al menos tres meses antes de la concepción (varones y mujeres)	No usar
Leflunomida	Hacer lavado* con colestiramina tres meses antes o periodo de espera (dos años)	No usar
Ciclofosfamida	Evitar durante el embarazo	No usar
Micofenolato de mofetilo	Evitar durante el embarazo	No usar

*Lavado tres meses antes en mujeres y varones: 8 g colestiramina/8 h durante 11 días con niveles plasmáticos < 0,02 mg/l en dos muestras separadas 14 días.

Tabla V. Inmunosupresores compatibles con el embarazo y la lactancia.

Compatibles con embarazo/lactancia	Embarazo	Lactancia
Hidroxicloroquina Categoría FDA: C	Preferible a cloroquina Efectos en el feto: probablemente ninguno	Se excreta por la leche, pero la lactancia es posible
Sulfasalazina Categoría FDA: B, D	Requiere suplementos de ácido fólico Efectos en el feto: probablemente ninguno	Se excreta por la leche, la lactancia es posible (salvo prematuros con hiperbilirrubinemia)
Azatioprina Categoría FDA: D	No sobrepasar 2 mg/kg/día Efectos en el feto: leucopenia, retraso del crecimiento intrauterino, hipogammaglobulinemia neonatal, infección (CMV, gramnegativos)	Se excreta por la leche, uso controvertido
Ciclosporina A Categoría FDA: C	Controlar la tensión arterial Efectos en el feto: alteraciones del desarrollo y de la maduración de linfocitos T, B, NK	Se excreta por la leche, pero la lactancia es posible

CMV: citomegalovirus.

III. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICOS

Los fármacos biológicos actúan de forma *específica* para neutralizar la acción de diversas moléculas o funciones celulares que desempeñan un papel relevante en la patogenia de las enfermedades inflamatorias. Las dianas terapéuticas son citocinas, receptores de citocinas u otras moléculas que se expresan en la superficie de células del sistema inmune que tienen una actividad proinflamatoria (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL12/IL23, BAFF, CD20 en linfocitos B, CD80/CD86 en linfocitos T) (**Tablas VI y VII**).

Tabla VI. Fármacos biológicos.

Fármaco biológico	Mecanismo de acción	Indicaciones	Consideraciones generales
Infliximab (Remicade®) iv	Anti-TNF	AR, EA, APs, EC, CU, psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de infecciones: cutáneas, pulmonares, tracto urinario, tuberculosis, virales - Inmunogenicidad: reacciones a la perfusión, LES inducido por anti-TNF, pérdida de eficacia terapéutica (administrar junto a metotrexato) - Reactivación VHB: interrumpir tratamiento e iniciar terapia antiviral. Seguros en VHC - Vigilar: signos de infección, ICC, neuropatía, citopenias, cáncer - Si neumopatía intersticial, empeora enfermedad pulmonar
Etanercept (Enbrel®) sc	Anti-TNF	AR, EA, APs, AIJ poliarticular, psoriasis	
Adalimumab (Humira®) sc	Anti-TNF	AR, EA, APs, AIJ poliarticular, EAx no Rx, EC, CU, psoriasis	
Golimumab (Simponi®) sc	Anti-TNF	AR, EA, APs, CU	
Certolizumab pegol (Cimzia®) sc	Anti-TNF pegilado	AR, EA, APs, EAx no Rx	
Anakinra (Kineret®) sc	Antagonista del receptor IL-1	AR (menos eficaz), AIJ sistémica y enfermedad Still del adulto	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicado si CCr < 30 ml/m - Vigilar: neutropenia, infección, CCr periódico, 70% reacción en punto de inyección
Tocilizumab (RoActemra®) iv	Antagonista del receptor IL-6	AR, AIJ poliarticular y sistémica	<ul style="list-style-type: none"> - Control periódico de neutrófilos, plaquetas, perfil hepático y lipídico - Diverticulitis, perforación de divertículos
Abatacept (Orencia®) iv/sc	Inhibe la coestimulación del linfocito T	AR, AIJ poliarticular (≥ 6 años) con fallo a antiTNF	<ul style="list-style-type: none"> - Menor riesgo de infecciones - Reacción infusional, cefalea - Empeoramiento de función respiratoria en pacientes con EPOC
Rituximab (MabThera®) iv	Antagonista linfocito B (CD20)	AR con fallo a anti-TNF, inducción en Wegener o poliangeítis microscópica grave, linfoma	<ul style="list-style-type: none"> - Puede reactivarse VHB en portadores → fallo hepático fulminante - Vigilar neutropenia, infección, LMP, hipogammaglobulinemia, reacción infusional - Contraindicado: infecciones activas, ICC
Belimumab (Benlysta®) iv	Anti BAFF o BLyS	LES con afectación leve	<ul style="list-style-type: none"> - Vigilar: reacción infusional, niveles Ig. No dar en embarazo
Ustekinumab (Stelara®) sc	Anti IL12/IL23	APs, psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora artritis, dactilitis, entesitis y función física

AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; BAFF/BLyS: factor estimulador linfocito B; CCr: aclaramiento de creatinina; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante; EAx no Rx: espondiloartritis axial no radiológica; EC: enfermedad de Crohn; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; Ig: inmunoglobulinas; IL: interleuquina; LES: lupus eritematoso sistémico; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

Tabla VII. Uso de biológicos en embarazo.

Anti-TNF	Categoría FDA: B. Interrumpir 3-24 semanas antes según el biológico (ver ficha técnica). La transferencia placentaria o a la leche materna es muy baja con certolizumab pegol
Anakinra	Categoría FDA: B. Interrumpir 10-12 semanas antes
Abatacept	Categoría FDA: C. Interrumpir 14 semanas antes
Tocilizumab	Categoría FDA: C. Interrumpir 12 semanas antes
Rituximab	Categoría FDA: C. Interrumpir un año antes

1. Consideraciones comunes a todas las terapias biológicas

Antes de tratamiento:

1. *Aspectos clínicos:* descartar infección activa, cáncer, enfermedad desmielinizante, citopenias, insuficiencia cardíaca, contacto reciente con tuberculosis (profilaxis con isoniazida 9 meses o rifampicina 4 meses).
2. *Pruebas complementarias:* hemograma, bioquímica, serologías del virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), radiografía de tórax, Mantoux y booster.
3. *Medidas preventivas:* vacuna antineumocócica y antigripal. Valorar vacuna contra VHB, antimeningocócica y Haemophilus según comorbilidad. Valorar tratamiento antiviral si el VHB es positivo (remitir al especialista). Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos. Educar al paciente en síntomas de alarma, medidas higiénico-dietéticas, planificación de la gestación, etc.
4. *Situaciones clínicas especiales:* desaconsejar embarazo y lactancia. Suspender en cirugía mayor electiva, de 2 a 8 semanas antes, según biológico, y reanudar tras la cicatrización. Población inmigrante: evaluación de infecciones poco frecuentes en nuestro medio.

Durante el tratamiento:

1. *Aspectos clínicos:* aparición de infecciones, citopenia grave, cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica. Aparición o empeoramiento de neumopatía o insuficiencia cardíaca.
2. *Pruebas complementarias:* hemograma y bioquímica mensual los tres primeros meses, posteriormente cada tres a seis meses.
3. *Suspensión temporal:* si infección o cirugía mayor electiva, en periodo perioperatorio. Valorar en embarazo o lactancia.
4. *Suspensión definitiva:* si se da la aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante, citopenia grave, neumopatía intersticial nueva o empeoramiento, eventos graves en relación con fármaco.

IV. INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Las inmunoglobulinas humanas policlonales inespecíficas (Flebogamma[®], Privigen[®], Endobulin[®]) se emplean en una gran variedad de entidades clínicas que incluyen: inmunodeficiencias primarias (hipogammaglobulinemias congénitas o adquiridas) o secundarias, trasplante de células hematopoyéticas, infecciones intercurrentes graves en huéspedes inmunocomprometidos o en pacientes con trastornos inflamatorios y mediados por mecanismos autoinmunes (inmunomodulador).

La dosis varía según la enfermedad a tratar; como tratamiento sustitutivo, en estados de inmunodeficiencia primaria o secundaria, se emplean dosis bajas (200-400 mg/kg/mes), mientras

que en otras entidades, como la púrpura trombocitopénica idiopática, la enfermedad de Kawasaki o el síndrome de Guillain-Barré, se administran dosis mayores (400 mg/kg o 1-2 g/kg repartidos en dos a cinco días). Fuera de ficha técnica se han usado en anemia hemolítica autoinmune, polimiositis, etc.

Entre sus efectos secundarios destacan: síndrome pseudogripal con la infusión (disminuir velocidad), riesgo de hipotensión y episodios tromboembólicos (aumenta viscosidad sanguínea); además, reduce la eficacia de la vacunación con virus vivos (esperar tres meses). Usar con precaución en el embarazo (clase C) y la lactancia. No administrar en insuficiencia renal crónica estadio IV o V.