

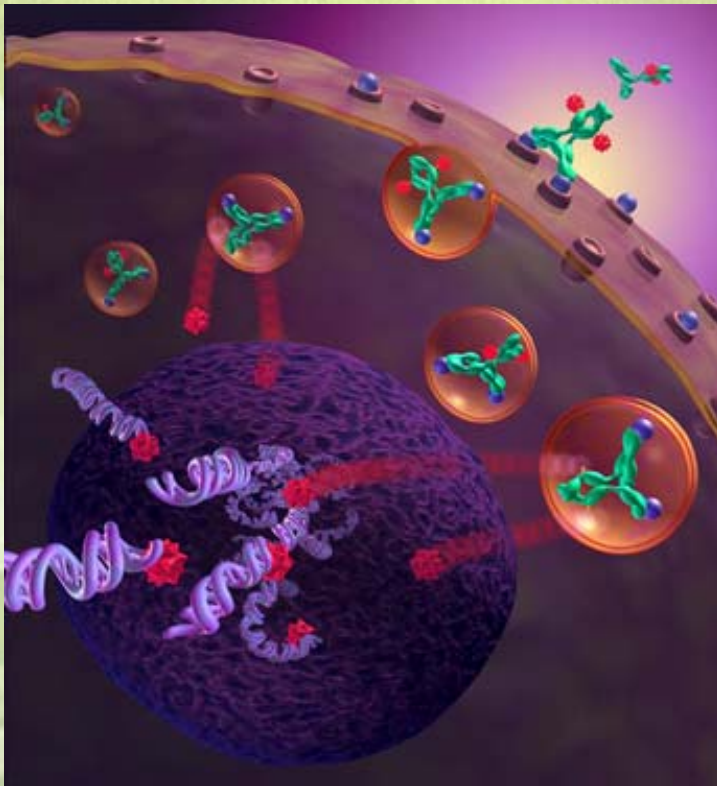


Utilización de los tratamientos biológicos en las enfermedades sistémicas

Dr. Roberto Pérez Álvarez
Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Universitario
de Vigo. Pontevedra



Hoja de ruta



-
-
-
-
-





¿QUÉ SON LAS "TERAPIAS BIOLÓGICAS"?

- Terapias basadas en la administración exógena de moléculas sintéticas que comparten características,

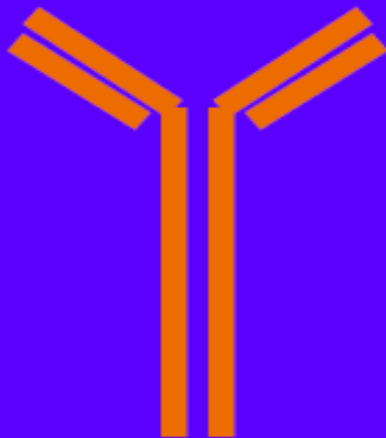
- **moleculares**: Moléculas complejas anticuerpos, receptores solubles, citoquinas o antagonistas de citoquinas.

- **mecanismos de acción**: Modifican respuestas biológicas: Interfieren, bloquean o modulan respuestas inmunoinflamatorias

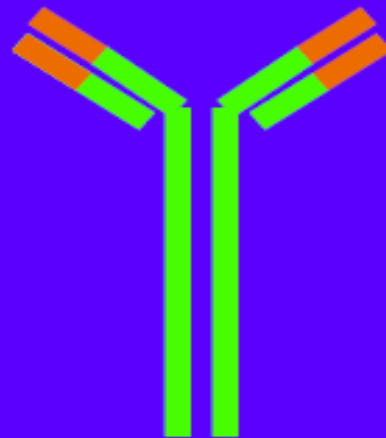
- Son selectivas: No alteran el resto de funciones inmunitarias del individuo o lo hacen de la manera más leve posible.



ESTRUCTURA MOLECULAR ANTICUERPOS MONOCLONALES

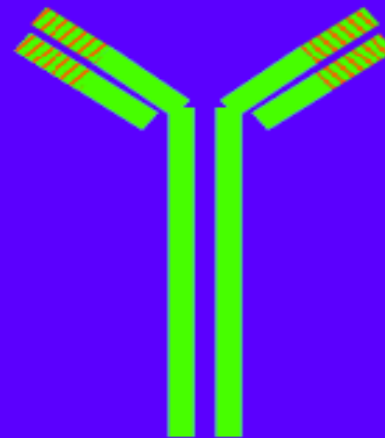


MURINO



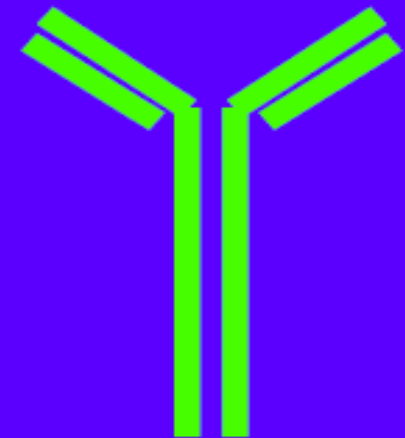
QUIMÉRICO

INFLIXIMAB
RITUXIMAB



HUMANIZADO

TOCILIZUMAB
OCRELIZUMAB
EPRATUZUMAB
DACLIZUMAB
EFALIZUMAB



HUMANO

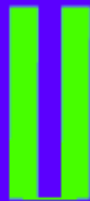
ADALIMUMAB
GOLIMUMAB
OFATUMUMAB
CANAKINUMAB
BELIMUMAB



ESTRUCTURA MOLECULAR FRAGMENTOS PEGILADOS

FRACCIÓN VARIABLE PEGILADA

Fab



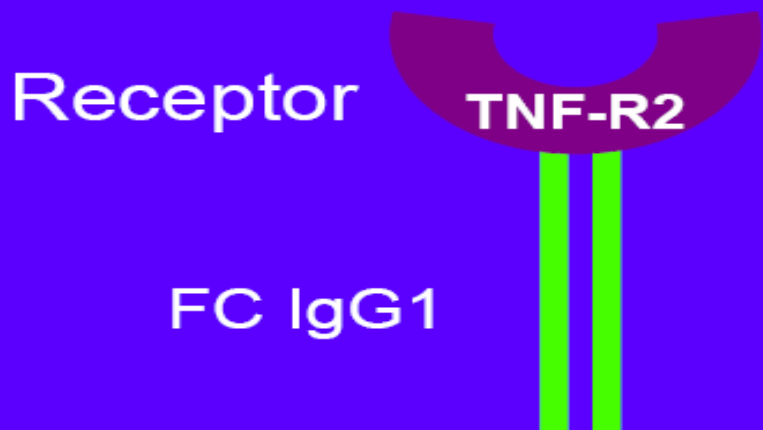
Polímero de
etilén-glicol



CERTOLIZUMAB PEGOL

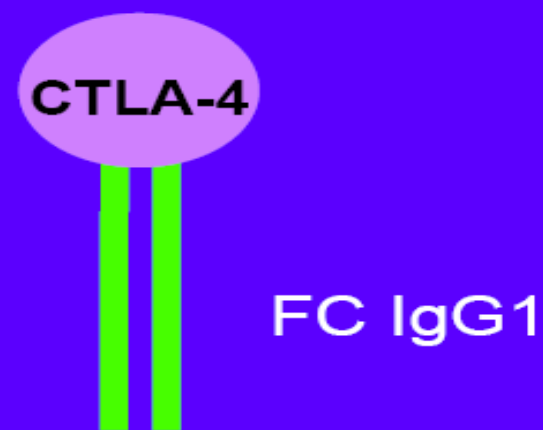


ESTRUCTURA MOLECULAR MOLÉCULAS DE FUSIÓN



RECEPTORES SOLUBLES

ETANERCEPT
RILONACEPT



ANTAGONISTAS DE RECEPTORES

ABATACEPT
BELATACEPT

- CEPT

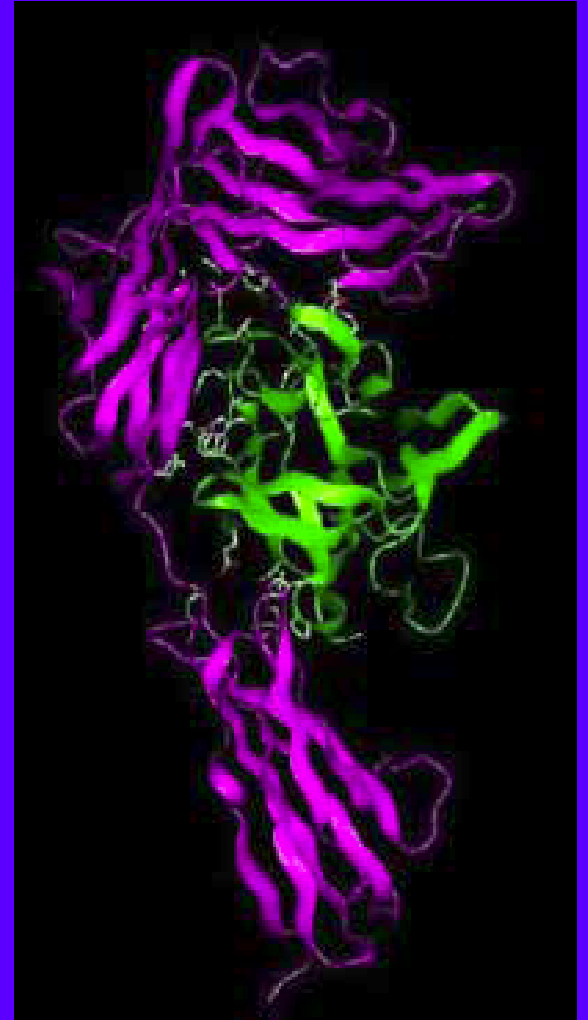


ANÁLOGOS DE CITOQUINAS



ANTAGONISTA DE RECEPTOR

ANAKINRA





FÁRMACOS BIOLÓGICOS: NOMENCLATURA

VARIABLE-

- DIANA -

- ORIGEN -

- TIPO MOLECULA

XXXX -

- li - Sistema inmune

- osu - Hueso

- tu - Tumor

- kin - Interleukina

- x (i) – quimérico

- z (u) – humanizado

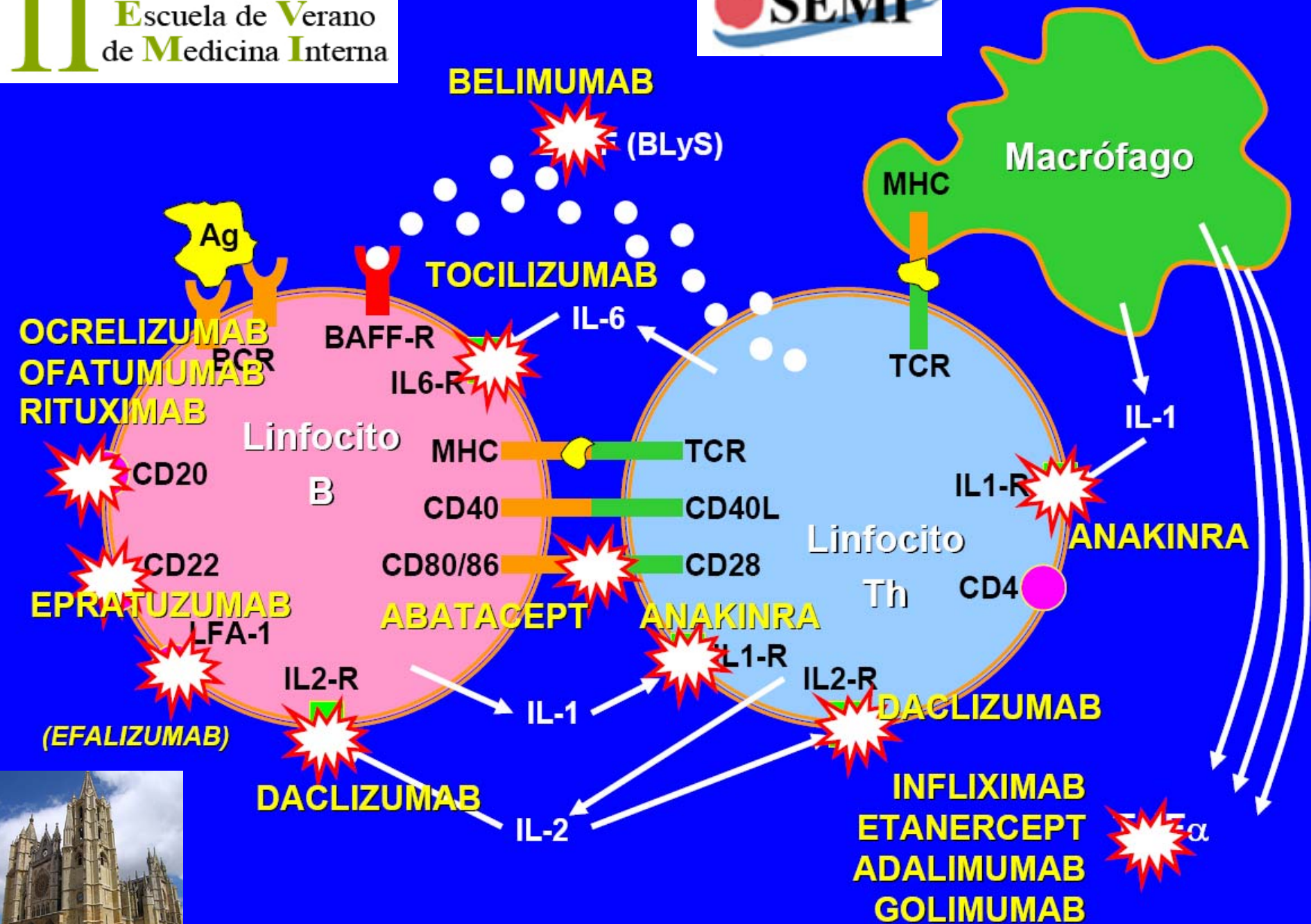
- (m/h) u – humano

- o - ratón

- mab Ac. monoclonal

- cept Prot. fusión

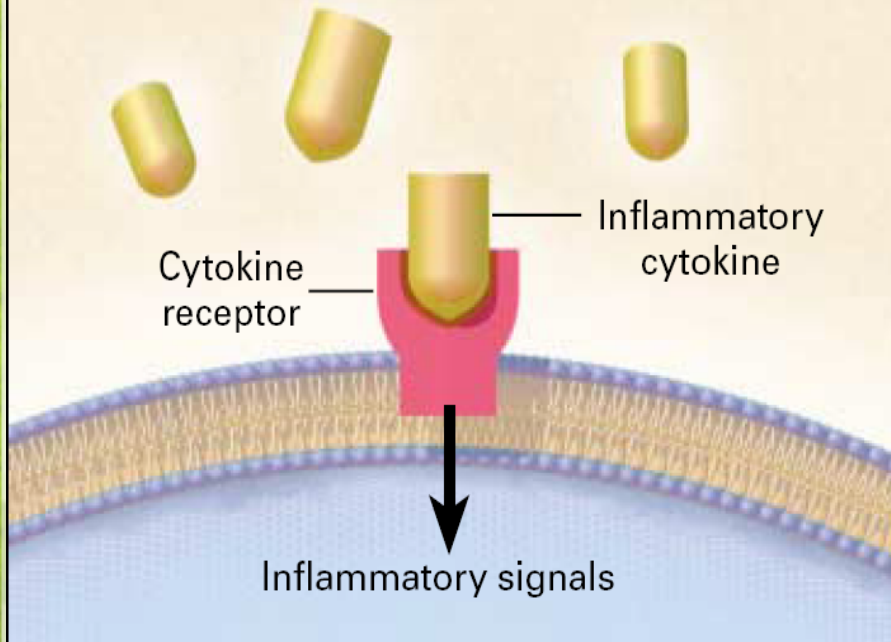
- ra Antag. Rc.



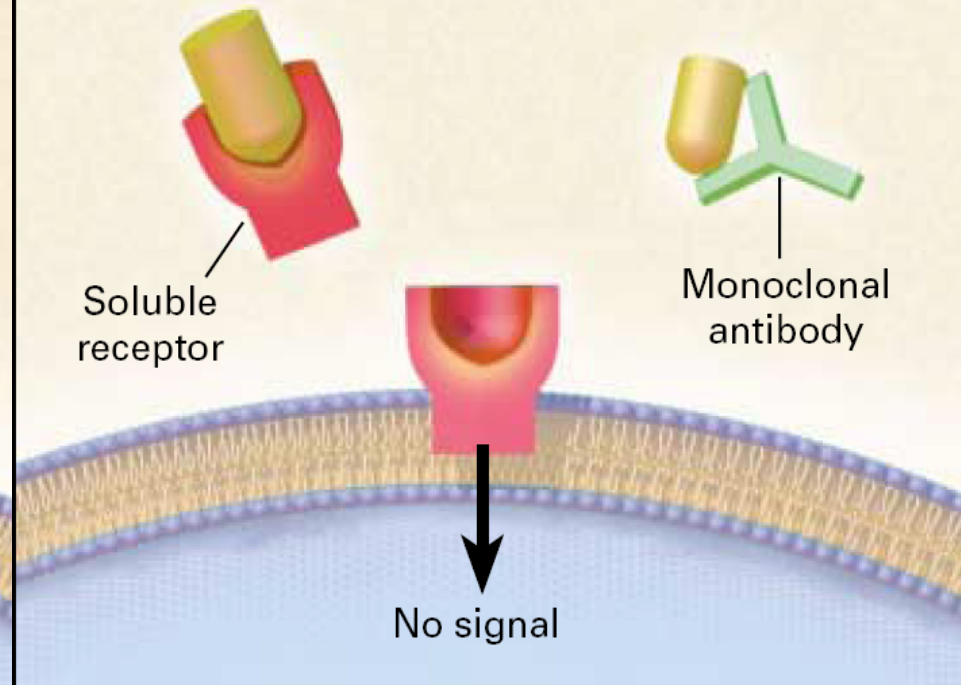
(Modificada de A. M. Berriotxo)



Interacción normal

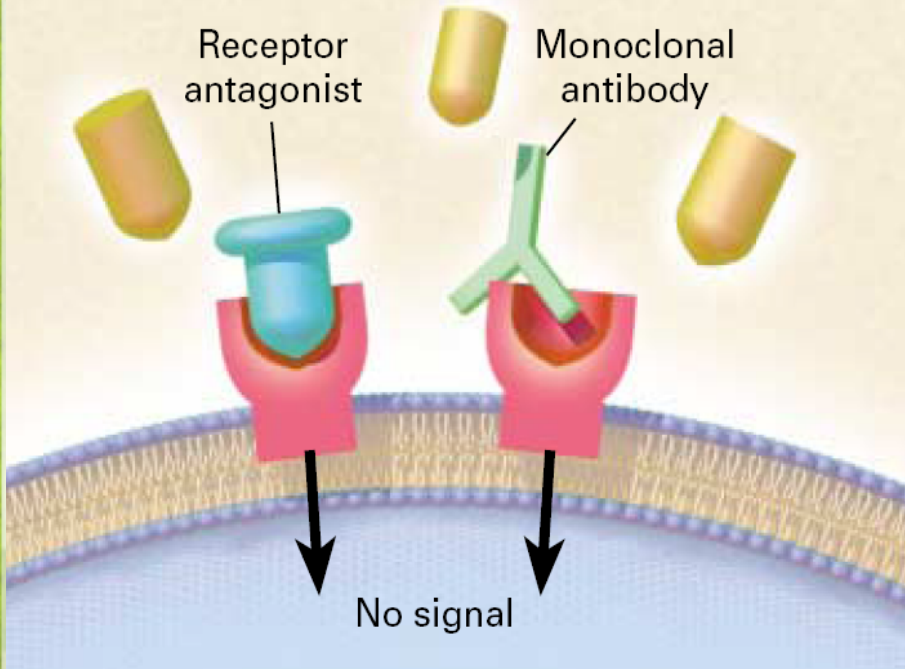


Neutralización de las citocinas

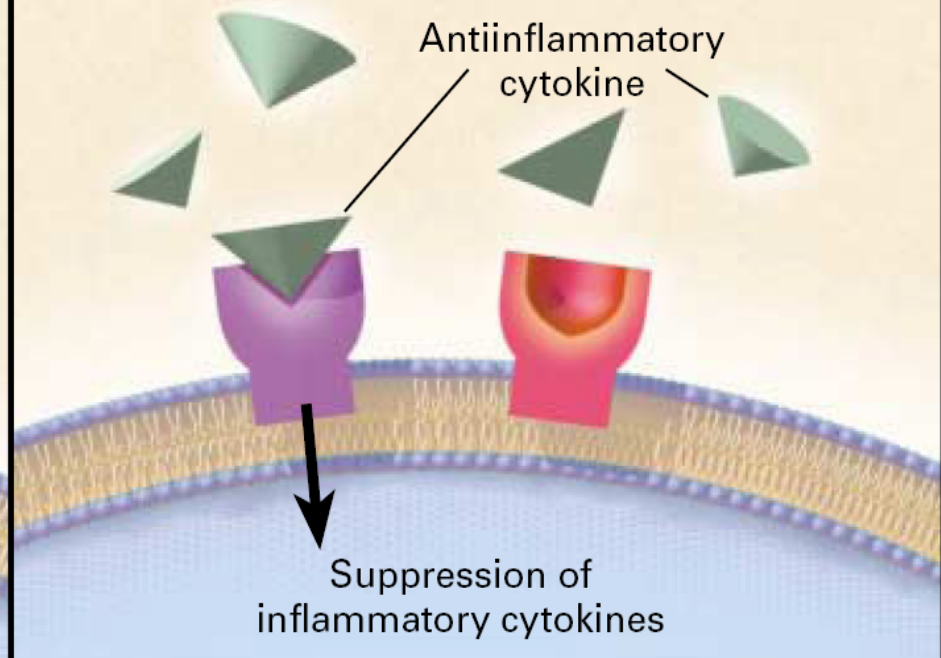


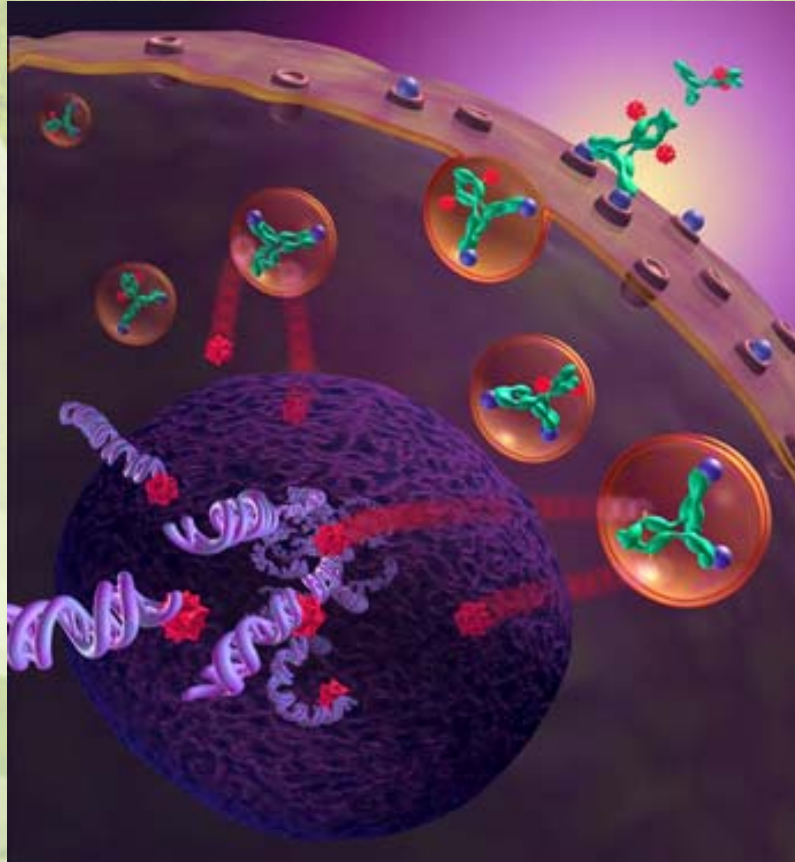


Bloqueo de los receptores



Activación de las vías antiinflamatorias





¿CUÁNDO UTILIZAR
LAS TERAPIAS
BIOLÓGICAS?

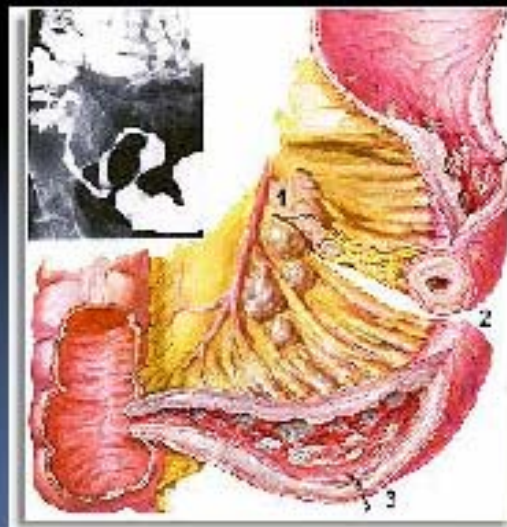
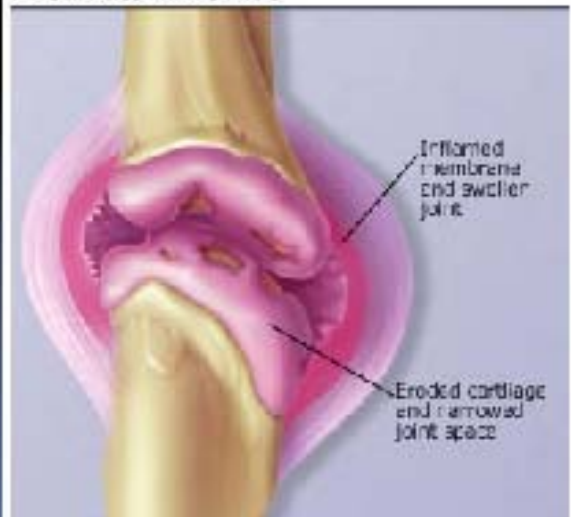
Las indicaciones terapéuticas actualmente **aprobadas** para el uso de las terapias biológicas se centran en enfermedades

Reumatológicas

Digestivas

Cutáneas

Rheumatoid Arthritis





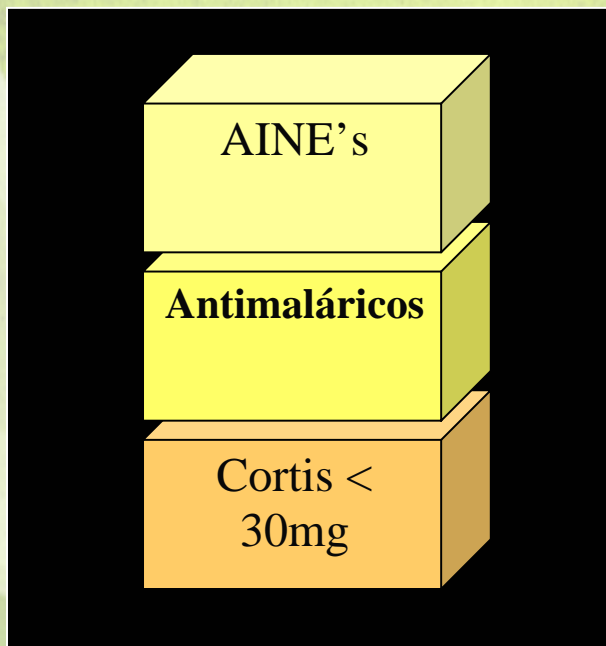
El uso de las terapias biológicas se ha extendido en los últimos años a las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS).

Su utilización está restringida a:

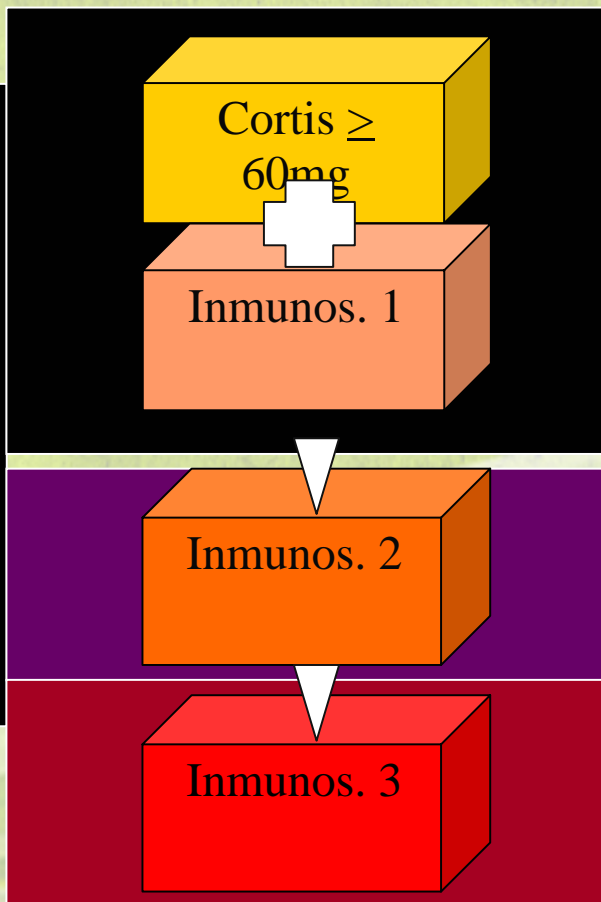
- ensayos clínicos
- casos refractarios a trat. convencionales (uso compasivo)

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LAS EAS: ¿Cuál es su lugar?

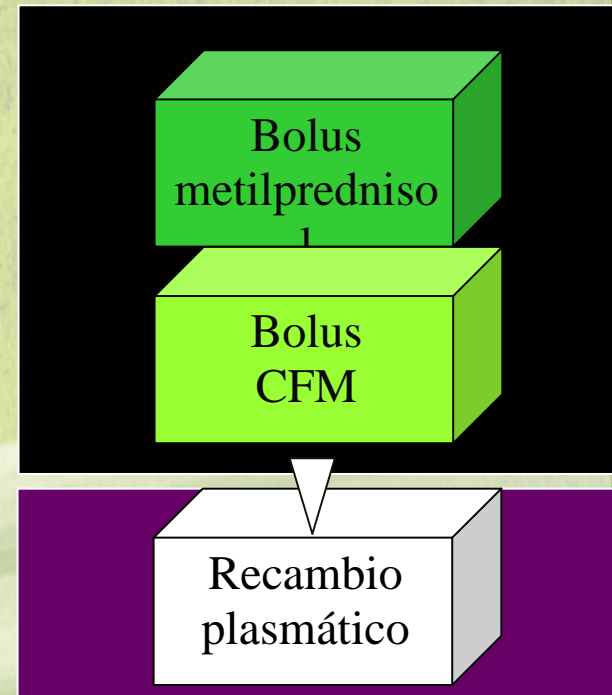
Afecciones leves



Afecciones graves

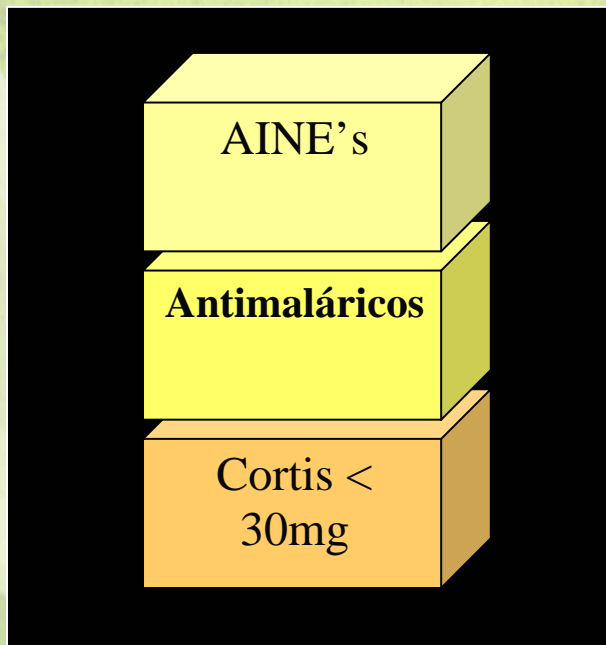


Riesgo vital

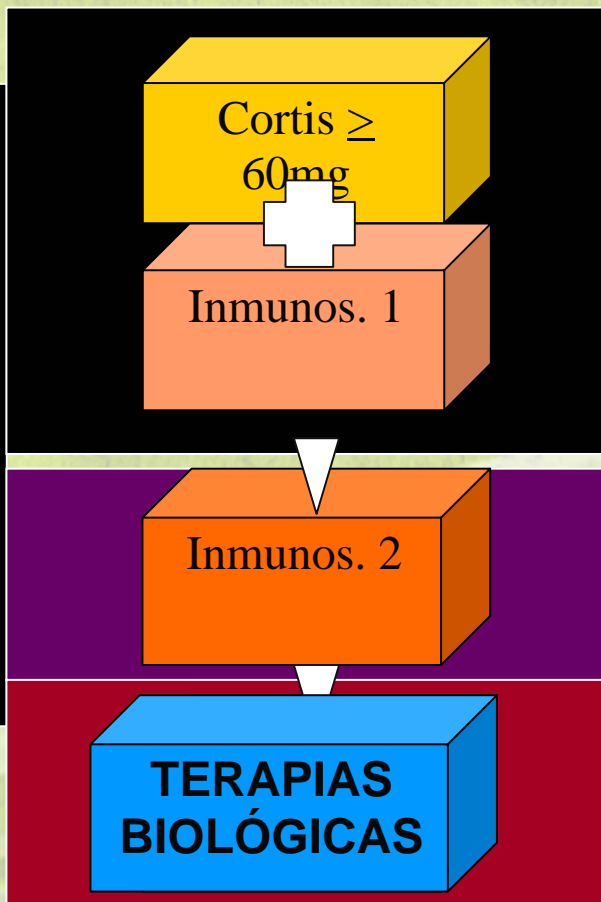


TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LAS EAS: ¿Cuál es su lugar?

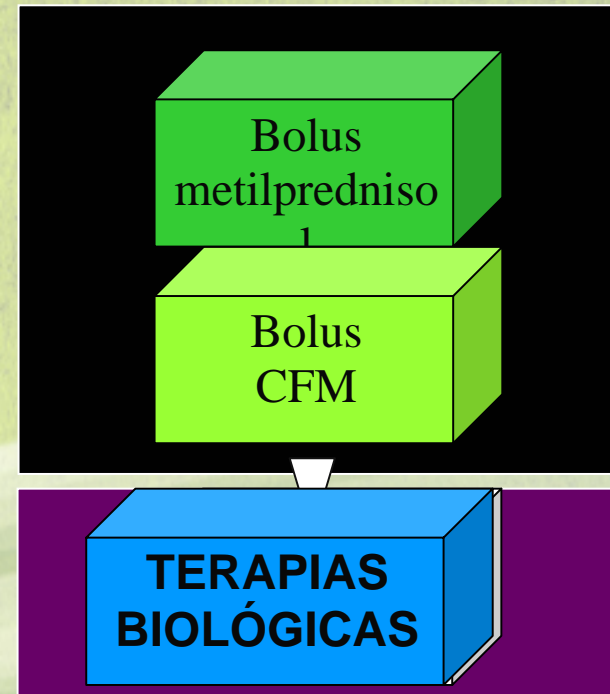
Afecciones leves



Afecciones graves



Riesgo vital





¿Cuál es el agente biológico más adecuado para el paciente?

TABLE 5. Recommendations for the Off-Label Use of Biological Agents in Patients With SAD (December 31, 2007)

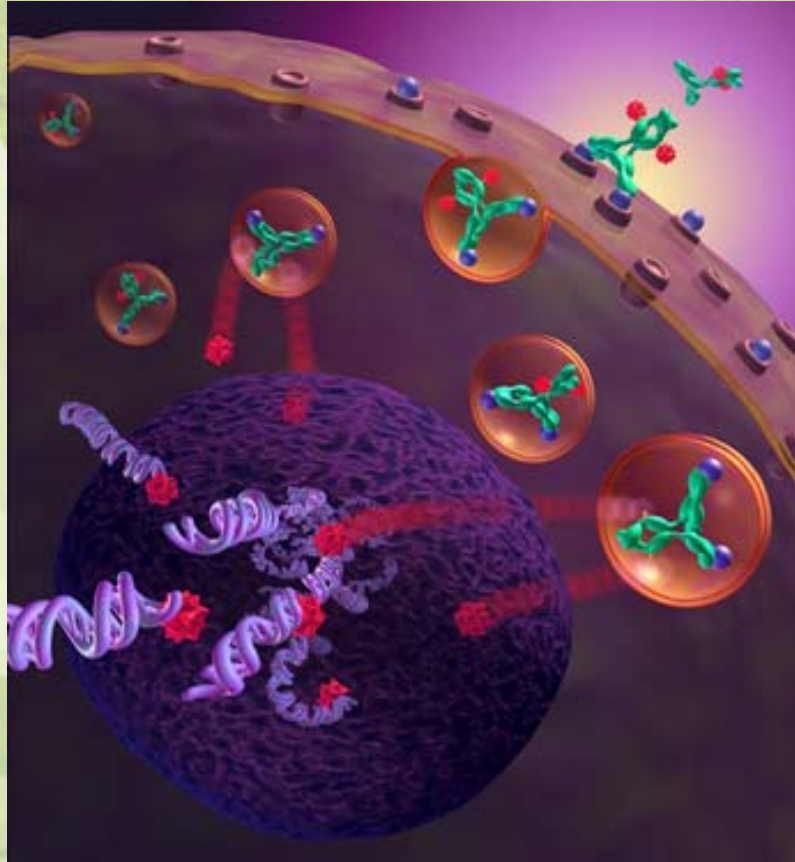
	Rituximab	Infliximab	Etanercept	Anakinra
SLE	1C	-	-	-
Primary SS	2C	4A	4B	-
APS	2D	-	-	-
Dermatomyositis	3C	-	4D	-
Giant cell arteritis	-	4A	-	-
Polymyalgia rheumatica	-	4A	-	-
Wegener granulomatosis	2C	2C	4A	-
MPA	-	2C	-	-
Cryoglobulinemia	2C	-	-	-
Behçet disease	-	3C	1B	-
Sarcoidosis	-	1B	4B	-
Adult-onset Still disease	-	2C	2C	3C

*Diseases with fewer than 10 cases reported are not included.

A Systematic Review of the Off-Label Use of Biological Therapies in Systemic Autoimmune Diseases

Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Sandra Muñoz, M^a José Soto and the BIOGEAS Study Group*

(Medicine 2008;87:345-364)



¿CÓMO
UTILIZARLAS?



USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LAS ENF. AUTOINMUNES SISTÉMICAS

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de biológicos
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de biológicos
7. Uso en situaciones especiales



1. Criterios de selección del paciente

Que el paciente presente una EAS definida (cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes)

(descartar de forma razonable infección o neoplasia)

Imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada, debido a:

Falta de respuesta a los trat. estándar

No poder utilizar dichos trat. (intolerancia, efectos 2os)



2. Contraindicaciones del uso de biológicos

INFECCIONES (activas/graves)

TNF

IL-1

CD-20

NEOPLASIAS

TNF

IL-1

INSUF. CARDÍACA (clase III-IV)

TNF

INSUF. RENAL (avanzada)

IL-1

ENF. DESMIELINIZANTES SNC

TNF

HIPOGAMMA/INMUNODEFICIENCIA

CD-20

HIPERSENSIBILIDAD AL FÁRMACO

TNF

IL-1

CD-20



3. Cribaje preterapéutico del candidato

3.1. Anamnesis



- Historia clínico-epidemiológica de TBC*
- Patologías crónicas de base (contraindicaciones)

3.2. Exploración física



- Constantes
- Completa (especialmente cardiovascular)

3.3. Exploraciones complementarias



- Análisis:
 - Hemograma, perfil hepático, PCR, VSG
 - Serologías víricas (VHB, VHC, VIH)
- Rx tórax*
- PPD*/IGRA





4. Protocolo de administración

INFLIXIMAB

DOSIS 3-5 mg/Kg por vía intravenosa

ADMINISTRACIÓN

- Toma de constantes
- Premedicación (paracetamol + antihistamínico)
- Infusión intravenosa en 2 horas (v máx < 20 ml/h)
- Administrar < 3 horas a su preparación

INTERVALO

Inducción: semana 0, 2 y 6

Mantenimiento: cada 6-8 semanas (según respuesta)





4. Protocolo de administración

ETANERCEPT

ADALIMUMAB

ANAKINRA

25 mg por vía s.c.

40 mg por vía s.c.

100 mg por vía s.c.

ADMINISTRACIÓN

Administrar cada día a la misma hora aprox.
Alternar el lugar de la inyección
No se requiere premedicación

INTERVALO

2 veces por semana

Cada 1-2 semanas

Diario



4. Protocolo de administración

RITUXIMAB

DOSIS 375 mg/m² por vía intravenosa
(bolus de 500 ó 1000 mg)

ADMINISTRACIÓN

Toma de constantes

Premedicación (paracetamol + antihistamínico +corticoides)

Infusión intravenosa en 3 horas

INTERVALO

Inducción: semana 0, 1, 2 y 3

Mantenimiento: cada 4-6 semanas



5. Efectos adversos: valoración y manejo

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

GRAVEDAD

APARICIÓN

1. Aguda

En las primeras 24 horas de la administración (habitualmente en la 1ª o 2ª hora)

2. Retardada

Del 2º al 14º día post-tratamiento

1. Leve

Hiperemia
Palpitaciones
Mareo
Cefalea
Nauseas

2. Moderada

Hipo/hipertension <20 mm respecto basal
discomfort torácico
disnea
fiebre
urticaria

3. Grave

Hipo/hipertension >20 mm respecto basal
dolor torácico
disnea grave/sibilancias audibles
estridor



5. Efectos adversos: valoración y manejo

REACCIÓN AGUDA

1. Leve

- Difenhidramina + paracetamol
- Disminuir velocidad de infusión

2. Moderada

Parar infusión

- Difenhidramina + paracetamol + cortic?
- Reiniciar a los 20 minutos a menos veloc.

3. Grave

- Hidratación ev (500 SF)
- Vigilar vía aérea
- Oxigenoterapia
- Metilprednisolona 60 mg iv
- Adrenalina 0.1-0.5 ml s.c.

RETARDADA

Antihistamínico v.o. /8h

Paracetamol v.o./8h

Duración: 5-7 días



7. Uso en situaciones especiales



El uso de **anti-TNF** en pacientes embarazadas o que planteen el embarazo debe valorarse de **forma individual**.

No se recomienda la utilización de **ANAKINRA** en mujeres embarazadas (medidas anticonceptivas eficaces).



No se recomienda la utilización de **rituximab** en mujeres embarazadas (medidas anticonceptivas eficaces hasta 12 meses tras finalizar tratamiento).



7. Uso en situaciones especiales



No se recomienda la utilización de biológicos en pacientes con infección crónica por **VHB**

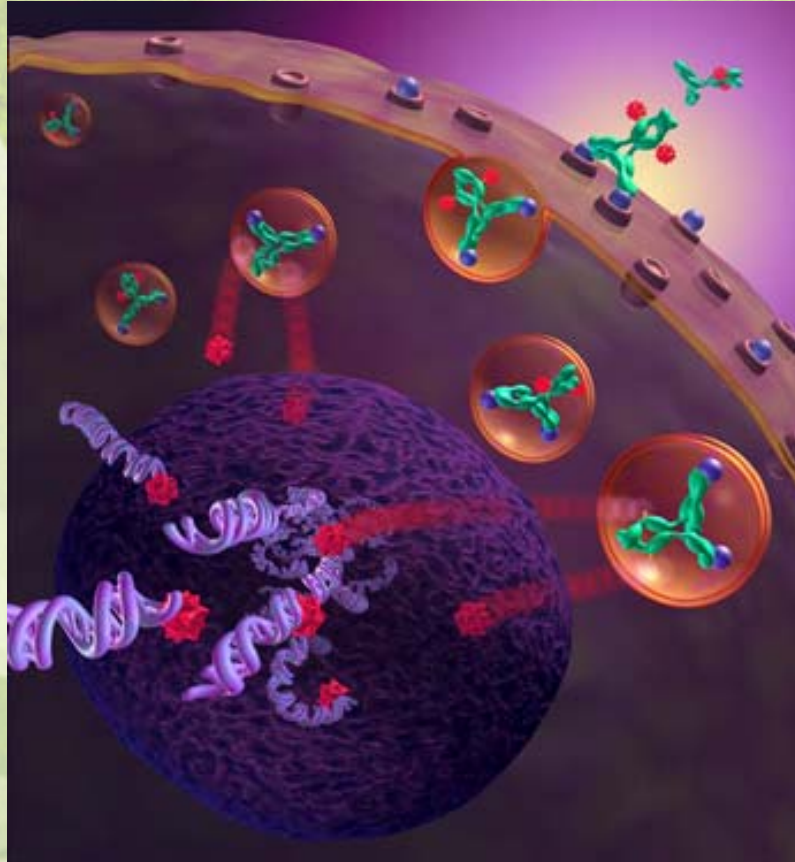


Precaución en infecc por **VHC** y por **VIH** (no parece existir complicaciones)



No se recomienda administrar **vacunas de microorganismos vivos atenuados** en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.

Vacunas inactivadas: administrar antes de iniciar la terapia biológica si es posible.



Efectos adversos

Complicaciones relacionadas con el uso de tto biológicos

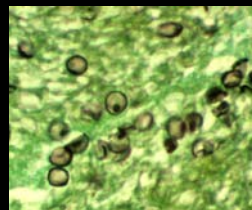
INFECCIONES



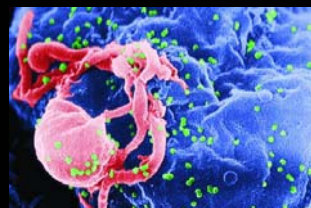
Bacterianas



Tuberculosis

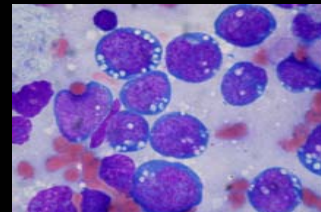


Oportunistas

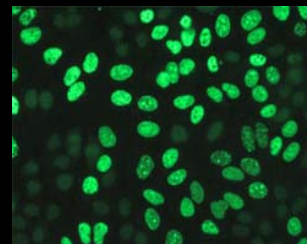


Infecciones víricas crónicas

NEOPLASIAS

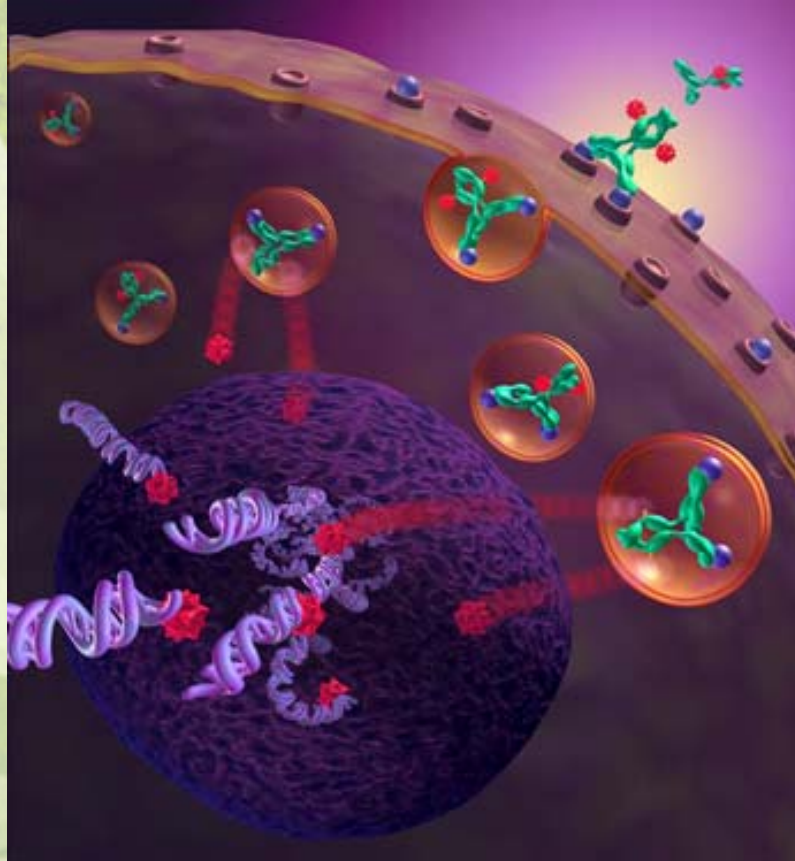


ENF. AUTOINMUNES

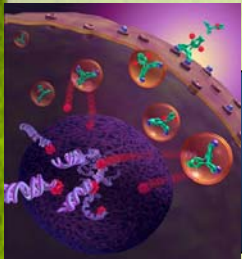


OTRAS





CASOS CLÍNICOS



Caso clínico 1

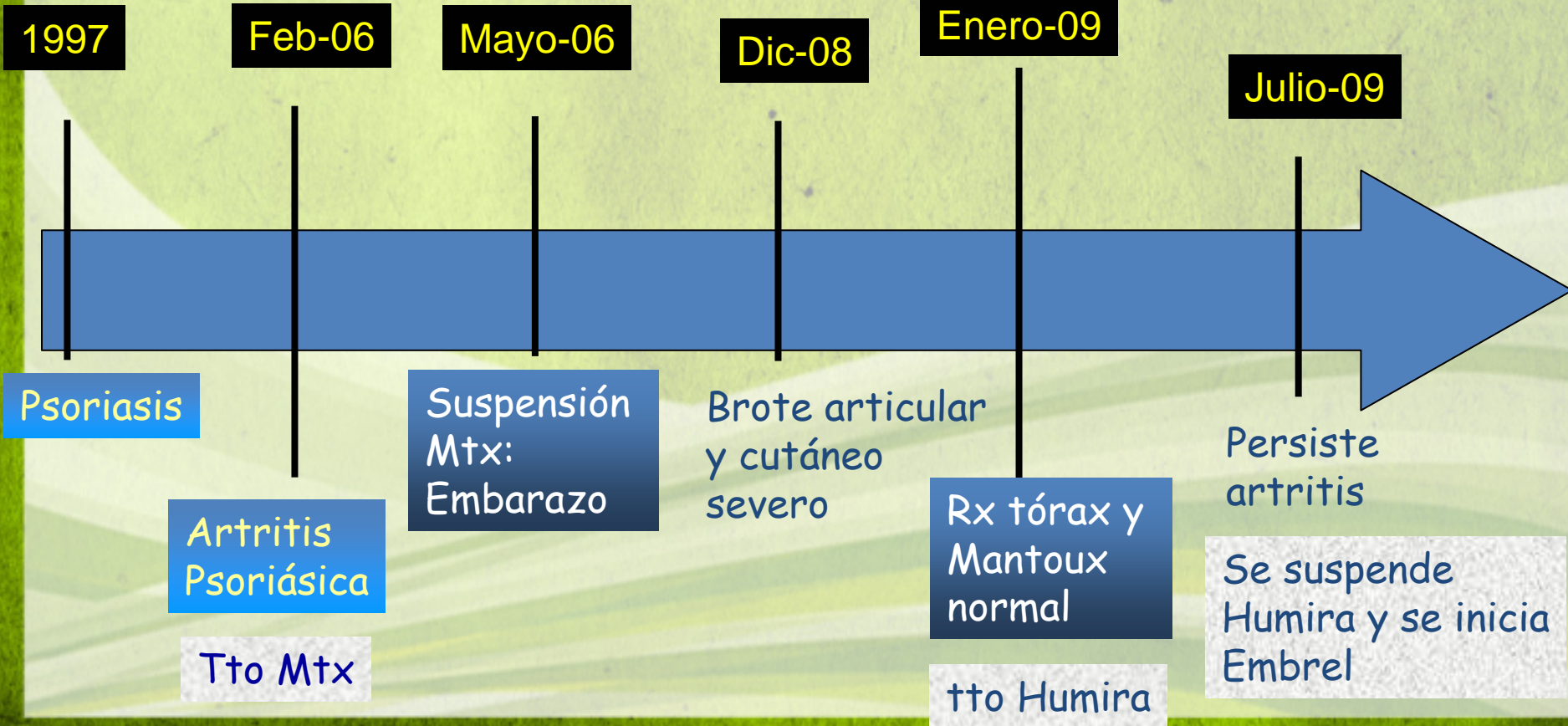
- Mujer de 40 años que acude a urgencias por fiebre, tos y disnea



Antecedentes personales

- HTA. Obesidad. No DM ni dislipemia.
- Migrañas con aura
- Psoriasis cutánea dx en 1997
- En seguimiento por Reumatología desde 2006 por cuadro de Artritis Psoriásica

Evolución clínica



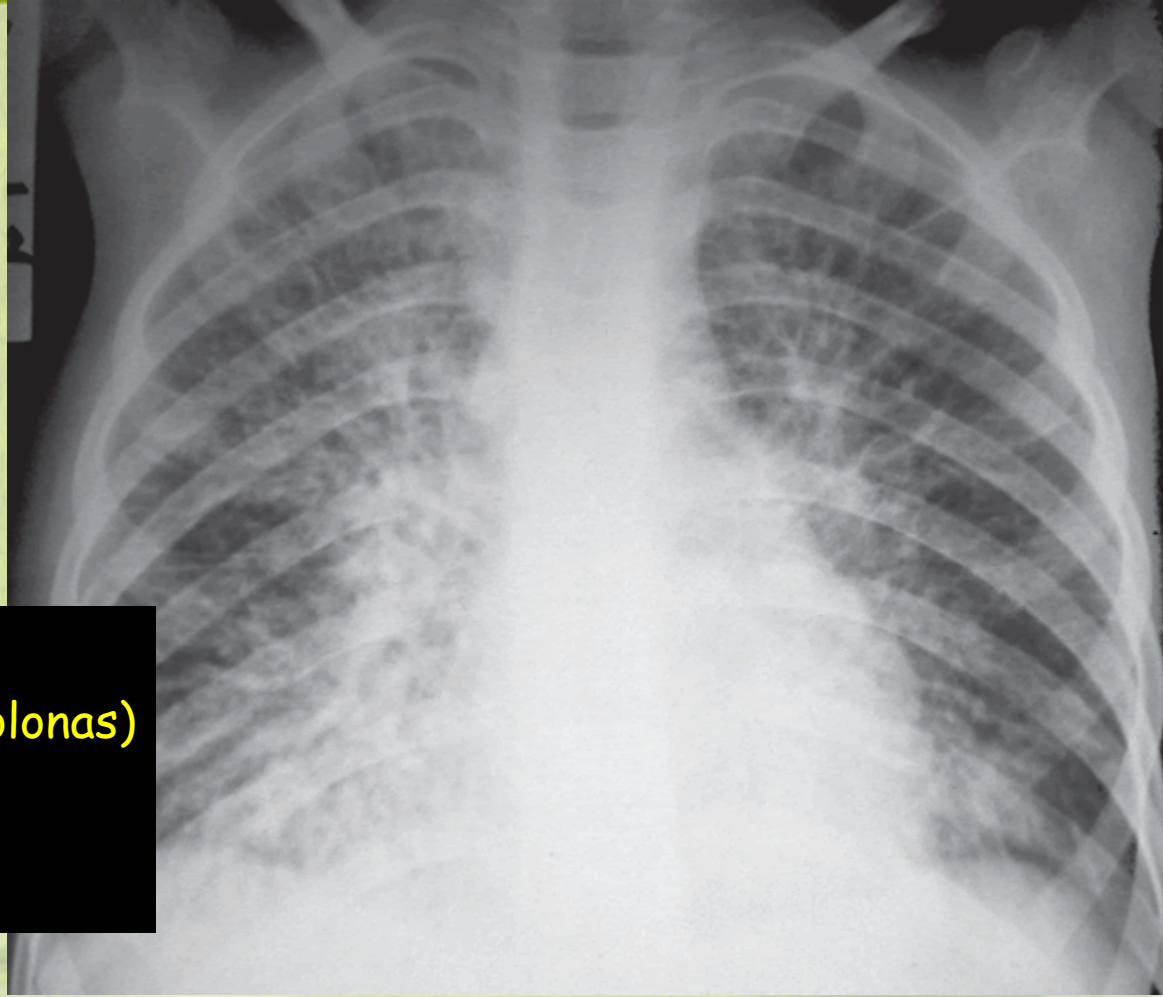


Noviembre 2009

- Cuadro de malestar general, fiebre, rinorrea y odinofagia.
- Se dx de infección tracto respiratorio sup. y se inicia amoxi-clavulánico ambulatoriamente, con mejoría inicial.
- A los 15 días: disnea, fiebre, tos y expectoración purulenta
- Suspendió Embrel al inicio del cuadro actual

Noviembre 2009

- RX (ingreso):
infiltrados
alveolo-
intersticiales
bilaterales



Se inicia:

Cobertura AB (cef. 3^a + quinolonas)

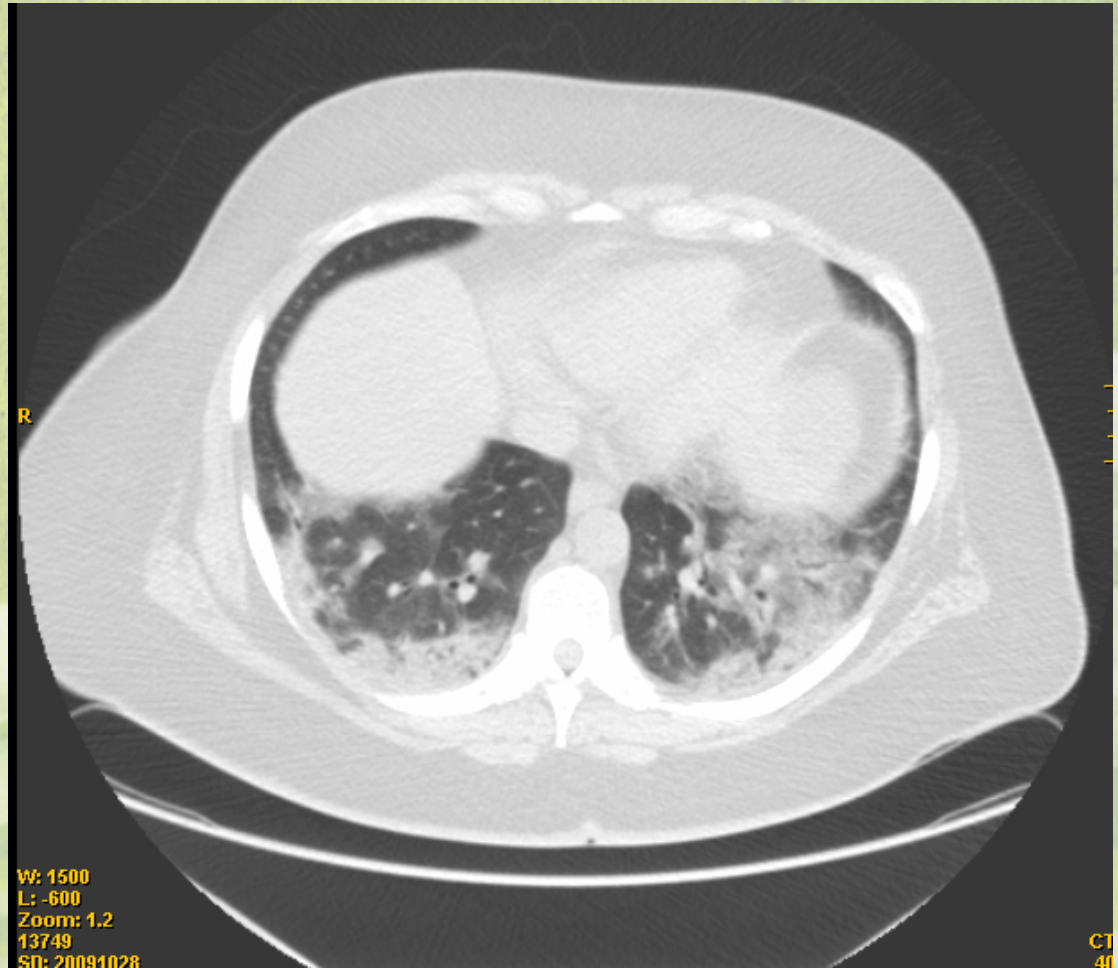
Tto antituberculoso

Oseltamivir

MTP 60 mg/día

Noviembre 2009

- **TAC:** Extensa afectación intersticial bilateral con áreas de vidrio delustrado en ambos hemitórax





Noviembre 2009

Hemograma:

- 3900 leucos (79% NTF), VSG 56.PCR 72

Microbiología:

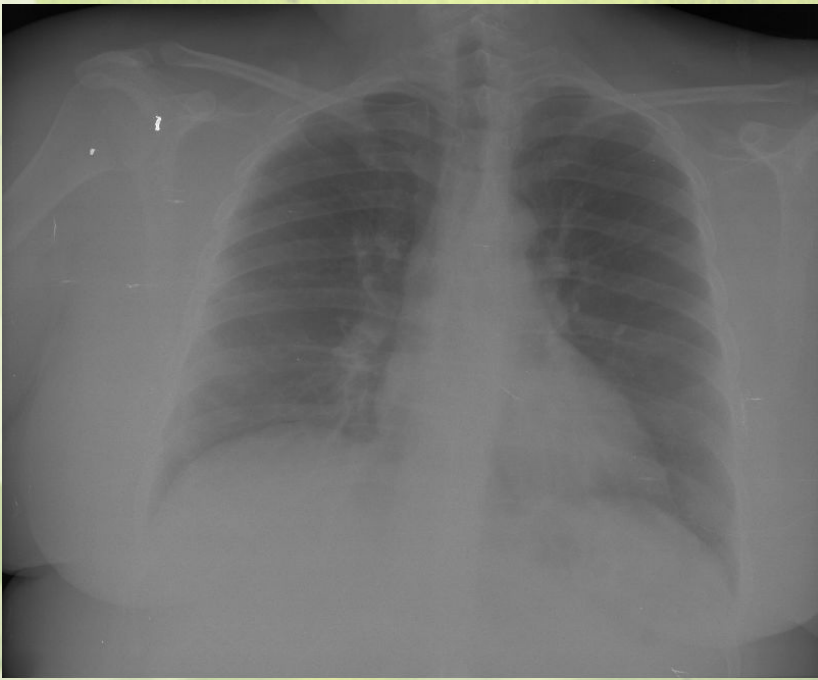
- Virus influenza A, serología neumonías atípicas, ag neumococo y legionella en orina, PCR CMV, EBV: negativos.
- Ziehl y cultivo de micobacterias en BAL: -
- Ag galactomanano: -
- Mantoux: negativo

Broncoscopia: normal.

- BAL: leve inflamación. Cultivos negativos
- Biopsia transbronquial: neumonitis intersticial

Noviembre 2009

- **Rx control:** mejoría importante con opacidades sutiles en lóbulos inferiores



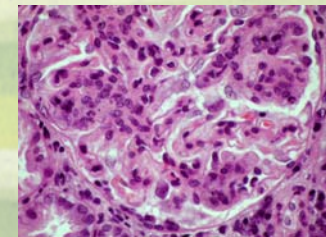
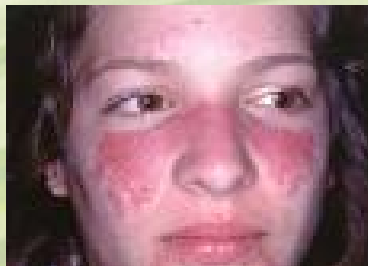
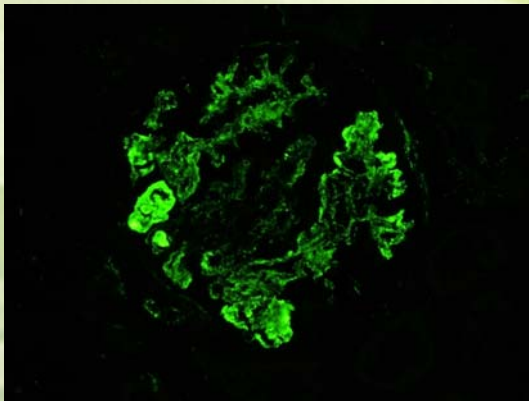
Diagnóstico final:
Neumonitis intersticial
bilateral 2ª Etanercept

Caso clínico 2

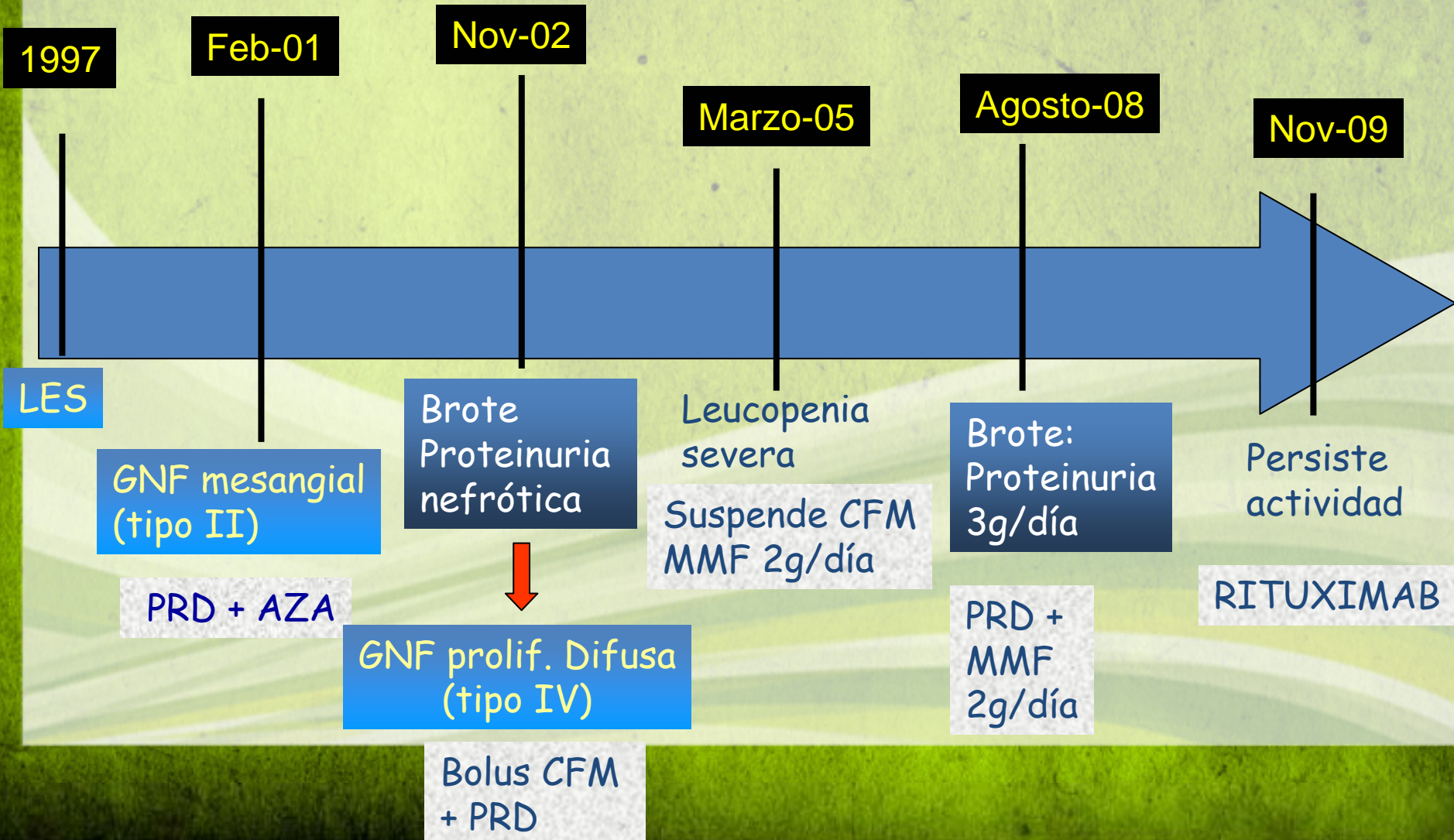
- Mujer de 50 años
- LES dx hace 10 años: poliartritis, afectación cutánea, hematológica y renal (GNF proliferativa difusa) con ANA, anti-Ro y DNA +.



- Ttos recibidos:
- Antipalúdicos
 - Esteroides
 - Azatioprina
 - CFM
 - MMF



Evolución nefropatía



II Escuela de Verano de Medicina Interna





Terapias biológicas en enfermedades sistémicas autoinmunes

SI

¿ Cuándo plantear su uso?

1. SI en pacientes con diagnóstico bien establecido
2. SI en afecciones graves de órgano interno
3. SI en situaciones de riesgo vital
4. SI como tratamiento de inducción
5. SI tras fracaso de un 2º inmunodepresor
6. SI en casos de intolerancia/efectos adversos



Terapias biológicas en enfermedades sistémicas autoinmunes

NO

¿ Cuándo NO UTILIZARLAS?

1. NO sin un diagnóstico claro
2. NO en fases incipientes de la enfermedad
3. NO en afecciones de poca gravedad
4. NO en contraindicaciones absolutas o relativas
5. NO en monoterapia
6. NO en asociación con otros biológicos
7. NO como fármaco de primera línea



Terapias biológicas en enfermedades sistémicas autoinmunes

¿?

SITUACIONES POR DEFINIR

1. ? en pacientes sin riesgo grave pero afección multisistémica o grave impacto en QoL
2. ? como tratamiento de mantenimiento
3. ? en dosis superiores a las estandar
4. ? como segunda línea tras fracaso del 1º inmunodepresor (en algunas afecciones)
5. ? en asociación con inmunodepresores



Uso de las terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas

gracias

GRUPO BIOGEAS

M. Ramos-Casals (Coordinador, Hospital Clinic, Barcelona)

M.M. Ayala (Hospital Carlos Haya, Málaga)

P. Brito-Zerón (Hospital Clinic, Barcelona)

J.L. Callejas (Hospital San Cecilio, Granada)

L. Caminal (Hospital Central Asturias)

A. Colodro (Complejo Hospitalario de Jaen)

E. de Ramón (Hospital Carlos Haya, Málaga)

C. Díaz (Hospital Clínic, Barcelona)

M.V. Egurbide (Hospital Cruces, Barakaldo)

D. Galiana (Hospital de Cabueñes, Gijón)

F.J. García Hernández (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

A. Gil (Hospital La Paz, Madrid)

R. Gómez de la Torre (Hospital San Agustín, Avilés)

J. Jiménez-Alonso (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)

A. Martínez-Berriotxo (Hospital Cruces, Barakaldo)

F. Medrano (Hospital Universitario de Albacete)

M.L. Micó (Hospital La Fe, Valencia)

S. Muñoz (Hospital Clinic, Barcelona)

C. Ocaña (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

J. Oristrell (Hospital Parc Taulí, Sabadell)

N. Ortego (Hospital San Cecilio, Granada)

L. Pallarés (Hospital Son Dureta, Mallorca)

M. Pérez de Lis (Hospital Clínic, Barcelona)

G. Ruiz-Irastorza (Hospital Cruces, Barakaldo)

G. Salvador (IVO, Valencia)

J. Sánchez-Roman (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

A. Selva-O'Callaghan (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)

M. J. Soto (Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

C. Tolosa (Hospital Parc Taulí, Sabadell)

II Escuela de Verano de Medicina Interna



GRACIAS