



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

farmhosp@grupoaulamedica.com

Sociedad Española de Farmacia
Hospitalaria
España

Planas-Giner, A.; Salort-Llorca, C.; Garriga-Biosca, R.; Esteve-Comas, M.
Uso compasivo de certolizumab en enfermedad de Crohn
Farmacia Hospitalaria, vol. 32, núm. 2, 2008, pp. 127-129
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961776011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](http://www.redalyc.org)

[redalyc.org](http://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

La colchicina está contraindicada con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min pero no en otros estadios de insuficiencia renal. Se han descrito dos casos de intoxicación aguda por colchicina en pacientes con insuficiencia renal crónica al añadir claritromicina al tratamiento crónico con colchicina⁷ por lo que, en general, hay que evitar la asociación de fármacos inhibidores del isoenzima CYP3A4 al tratamiento con colchicina.

En una intoxicación por colchicina la clínica consta de tres etapas. En una etapa inicial (0,5-12 h post-ingesta) los síntomas coinciden con los efectos adversos del tratamiento a las dosis recomendadas, y consisten en náuseas, vómitos, diarrea (con o sin productos patológicos) y dolor abdominal cólico. Esta clínica aparece hasta en el 80% de los pacientes tratados con colchicina. Una segunda fase (2-12 h post-ingesta) incluye aplasia medular, anemia hemolítica, fallo hepático, fallo renal, coagulación intravascular diseminada y otras alteraciones también posibles en pacientes en tratamiento crónico a las dosis recomendadas, como alopecia, miopatía, disestesias, neuropatía periférica y parálisis ascendente, disminución de los reflejos miotáticos, alteraciones dermatológicas tipo eritema nudoso, eritema ampolloso y lesiones similares a la necrólisis epidérmica tóxica⁸.

Una tercera fase incluiría el shock distributivo y cardiogénico, distrés respiratorio⁹, que son los determinantes de la muerte del enfermo entre las 36 y las 72 h tras la ingesta. Se han descrito casos de muerte hasta en los 12 días post-ingesta, aun habiéndose presentado en el ingreso hospitalario como fallo hepático y renal¹⁰.

El tratamiento inicial de la intoxicación consiste en el lavado gástrico con dosis repetidas de carbón activado (30 g/240 ml agua) para disminuir la biodisponibilidad de la colchicina al interrumpir la circulación enterohepática. Tras la absorción del fármaco se recomienda tratamiento de soporte: técnicas de depuración extrarrenal (la colchicina no es dializable por su elevada liposolubilidad y gran volumen de distribución), conexión a ventilación mecánica, drogas vasoactivas, etc. En caso de neutropenia se pueden administrar factores estimulantes de colonias (filgrastim 5 µg/kg/día, lenograstim 150 µg/m²/día).

El único tratamiento específico son los anticuerpos monoclonales específicos pero no se encuentran disponibles en el mercado. Consisten en fragmentos Fab (cadena ligera y región variable de la cadena pesada) específicos. Se ha descrito un caso de intoxicación tras la ingesta de 60 mg de colchicina que fue tratado con éxito con 6,4 g de estos anticuerpos¹¹.

En la práctica clínica no se dispone de forma inmediata de datos de concentraciones plasmáticas de colchicina; por esto, la intoxicación por colchicina debe considerarse en casos de poli-intoxicaciones sobre todo con intención suicida; en aquellos pacientes que presenten clínica digestiva y cuya comorbilidad incluya gota, FMF y enfermedades dermatológicas; niños y/o ancianos que convivan con pacientes con las anteriores patologías. Nuestra paciente presentaba artritis gotosa y su intoxicación por colchicina se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Es de gran importancia resaltar el fácil acceso de los pacientes a esta medicación. Además, la levedad de la clínica inicial y la coincidencia de la misma con los efectos secundarios más fre-

cuentes del tratamiento con colchicina hacen que la petición de asistencia sanitaria, la sospecha de intoxicación y, por tanto, la instauración del tratamiento se retrasen.

**M.A. García Martínez^a, F.J. González de la Rosa^a
y N. Bosacoma Ros^b**

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

^bServicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Bibliografía

1. Colchicina/Colchicine Houde®. Base de datos del Medicamento (BOT). Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Enero 2007.
2. Colchicine. Poisindex® Managements. MICROMEDEX® Healthcare Series [consultado 19/1/2007]. Disponible en: www.thomsonhc.com
3. Colchicina. Guía de prescripción terapéutica. iMedicinas [consultado 19/1/2007]. Disponible en: www.imedicinas.com
4. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. J Emerg Med. 2002;22:385-7.
5. Goldbert A, Press J, Soler S, Kapelushnik, J. Near fatal colchicine intoxication in a child. A case report. Eur J Pediatr. 2000;159:895-7.
6. Goonerante BMW. Massive generalized alopecia after poisoning by Colchicine. BMJ. 1996;1:1023-4.
7. Akdag I, Ersoy A, Kahvecioglu S, Gullulu M, Dilek K. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration in patients with chronic renal failure. J Nephrol. 2006;19:515-7.
8. Arroyo MP, Sanders S. Toxic epidermal necrolysis-like reaction secondary to colchicine overdose. Br J Dermatol. 2004;150:581-8.
9. Simons RJ, Kingma DW. Fatal colchicine toxicity. Am J Med. 1989; 86:356-7.
10. Millar MA, Hung YM, Haller C, Galbo M, Levsky ME. Colchicine-related death presenting as an unknown case of multiple organ failure. J Emerg Med. 2005;28:445-8.
11. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuto C. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. N Eng J Med. 1995;332:642-5.

Uso compasivo de certolizumab en enfermedad de Crohn

Sr. Director:

La enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza por una inflamación transmural crónica, que afecta al tracto digestivo, principalmente íleon, colon y región perianal. La distribución intestinal característica es asimétrica, segmentaria y con tendencia a la recidiva y recurrencia incluso después de la resección intestinal. Generalmente se manifiesta en pacientes con edades inferiores a los 30 años, con clínica de dolor abdominal, fiebre y diarrea que a menudo se complica con el desarrollo de fístulas u obstrucciones intestinales¹.

El diagnóstico se realiza tras valorar los datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos, éstos últimos obtenidos de las biopsias y/o del examen de la muestra quirúrgica.

Para medir la actividad inflamatoria se utilizan diversos índices de actividad, entre los que destaca el CDAI² (Crohn Disease Activity Index), que incluye ocho variables independientes, siete variables clínicas y un parámetro analítico.

Los fármacos de primera elección en el tratamiento de los brotes leves son mesalazina y sulfasalazina. También se emplean antibióticos, como metronidazol o ciprofloxacino, en el tratamiento de la enfermedad perianal. Los corticoides se prescriben en brotes moderados y graves, mientras que los inmunosupresores se utilizan en pacientes corticodependientes y en la enfermedad fistulizante, evitando el tratamiento continuado con corticoides en más de un 50% de los pacientes. Cuando los inmunosupresores no consiguen un buen control de la enfermedad o en pacientes refractarios al tratamiento, se utilizan anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), como infliximab y adalimumab.

Describimos el caso de una paciente con EC tratada con certolizumab pegol (CDP870), anticuerpo monoclonal en fase III de investigación clínica con especificidad frente a TNF α , ensayado en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y asma grave.

Descripción del caso

Mujer de 32 años, diagnosticada de EC ileocecal en octubre de 2002 con antecedentes de tabaquismo. En enero de 2003 y por mala evolución de la enfermedad, se inició tratamiento con azatioprina a dosis de 150 mg al día. El tratamiento resultó ineficaz y en junio de 2003 presentó una fístula rectovaginal que obligó a realizar desbridamiento quirúrgico y tratamiento con antibióticos.

Dos meses más tarde presentó un brote grave y se decidió tratar con ciclosporina endovenosa 3 mg/kg que se interrumpió por recidiva clínica grave. Se reinició el tratamiento inicial con azatioprina. A finales de año presentó una segunda recidiva que obligó a añadir corticoides v.o. y, dada la mala evolución de la enfermedad, en enero de 2004 se inició tratamiento con infliximab 5 mg/kg. En junio de 2004 se suspendió el tratamiento debido a una hepatitis colestásica atribuida al infliximab. Sin embargo, entre el mes de julio de 2004 y julio de 2005 la EC se mantuvo inactiva en tratamiento con azatioprina.

En julio de 2005, volvió a presentar un nuevo brote grave por lo que se retiró el tratamiento con azatioprina y se inició metotrexato intramuscular 25 mg/semana. Tras administrar diez dosis no se obtuvo respuesta terapéutica; por este motivo, en diciembre, se solicitó autorización para realizar tratamiento compasivo con adalimumab (dosis de inducción de 160 mg, posteriormente 80 mg y finalmente 40 mg/semana) sin presentar una buena respuesta tras tres meses de tratamiento.

En marzo de 2006 presentó otro brote grave, por lo que ingresó en el hospital siendo tratada con ciclosporina endovenosa y posteriormente oral en combinación con corticoides en pauta descendiente. A pesar del tratamiento, en agosto de 2006, la paciente acudió al servicio de urgencias con clínica de 7-8 días

Tabla 1. Valores hematológicos y del CDAI

	Semana 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16
CDAI*	413,2	143,4	98,2	113,6	185,8
Plaquetas ($\times 10^9/l$)	573	439	418	417	417
PCR (mg/l)	3,2	3,3	5,3	5,08	5,1
Hb (g/dl)	14,5	13,3	13,7	13,9	13,8
VSG (mm/h)	22	56	46	13	77
Hematocrito (%)	44,4	40,4	40,8	41,9	41,9

CDAI: Crohn Disease Activity Index; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.
*CDAI < 150: enfermedad inactiva; CDAI 150-450: enfermedad activa; CDAI > 450: brote grave.

de evolución caracterizada por proctalgia intensa y síndrome febril. Durante la exploración se observó un absceso en la fosa isquiorrectal que requirió desbridamiento quirúrgico y tratamiento antibiótico.

Tras no responder al tratamiento compasivo con micofenolato de mofetilo (500 mg cada 12 h) y pauta descendiente de corticoides, se solicitó un tratamiento compasivo con certolizumab con la indicación de EC corticodependiente extensa de difícil control y multirrefractaria. La dosis propuesta fue de 400 mg administrados en inyección subcutánea la semana 0, 2, 4 y posteriormente una vez al mes.

Inicialmente se observó buena respuesta al certolizumab pasando de quince a cuatro deposiciones/día de adecuada consistencia, disminución del dolor abdominal y mejoría del estado general. Se observó disminución de los parámetros inflamatorios tabilizándose los valores de fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva. En función de los valores del CDAI la enfermedad se consideró inactiva (tabla 1).

En la semana 15 la paciente presentó empeoramiento clínico con aumento del número de deposiciones/día y dolor abdominal leve. La analítica de control detectó un aumento de la VSG, del fibrinógeno y de la proteína C reactiva. Se realizó una colonoscopia que mostró úlceras exudativas profundas.

Con la sospecha de pérdida de eficacia se decidió aumentar la frecuencia de administración del anticuerpo, pasando a dosis de 400 mg cada 15 días.

Una vez administrada la quinta dosis de mantenimiento se confirmó la disminución de la respuesta terapéutica, y tras considerar fracaso terapéutico, se decidió suspender el tratamiento con certolizumab.

En resumen, la paciente fue refractaria a todos los tratamientos administrados (antiinflamatorios, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales), presentó una corticodependencia importante y, en consecuencia, tras agotar las opciones farmacológicas disponibles, se realizó una ileostomía de descarga con el objetivo de mejorar el estado inmunológico y nutricional.

Discusión

Conseguir y mantener la remisión de la enfermedad es el objetivo principal del tratamiento de la EC. La heterogeneidad clínica de la enfermedad requiere un enfoque terapéutico individualiza-

do dependiendo de la localización de las lesiones, la actividad inflamatoria y del patrón clínico evolutivo.

El mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos biotecnológicos, como las moléculas anti-TNF³.

El certolizumab pegol (CDP870)⁴ es un anticuerpo monoclonal pegilado que bloquea el TNF α . Ensayos clínicos en fase II⁵ sugieren dosis de 400 mg de certolizumab para inducir respuesta terapéutica y remisión clínica, especialmente en pacientes con niveles elevados de proteína C.

Los datos más recientemente publicados son los estudios en tercera fase de investigación clínica PRECISE 1 y 2. PRECISE 1⁶ concluye que la terapia con certolizumab en pacientes con EC moderada-severa obtiene mejores tasas de respuesta en comparación con placebo, aunque no se observan diferencias significativas en las tasas de remisión.

En PRECISE 2⁷ un 47,9% de los pacientes con certolizumab tuvieron remisión clínica a la semana 26 vs el 28,6% con placebo ($p < 0,001$).

La evolución del tratamiento en nuestra paciente sugiere una pérdida de respuesta tras mejoría inicial que coincide con los resultados obtenidos por Schreiber et al⁵ en su ensayo clínico aleatorizado y comparado con placebo.

Hasta la fecha sólo se ha publicado un caso clínico de EC fistulizante tratada con certolizumab⁸, obteniendo respuesta terapéutica a los seis meses de tratamiento. En nuestro caso los resultados no fueron tan satisfactorios.

A. Planas-Giner^a, C. Salort-Llorca^a, R. Garriga-Biosca^a y M. Esteve-Comas^b

^aServicio de Farmacia. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España. ^bServicio de Digestivo. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

Bibliografía

- Kornbluth A, Salomón P, Sachar D. Enfermedad de Crohn. En: Sleisenger M, editor. Enfermedades gastrointestinales: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Panamericana; 1995. p. 1302-38.
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology. 1976;70:439-44.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2004;126:1593-610.
- Sisson G, Harris A. Certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2006;130:285-6.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2005;129:807-18.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357:228-38.
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357:239-50.
- Danese S, Stefanelli T, Omodei P, Zatelli S, Bonifacio C, Balzarini L, et al. Successful treatment of fistulizing Crohn's disease with certolizumab pegol. Inflamm Bowel Dis. 2007. DOI 10.1002/ibd.20284.

Tratamiento de linfoma difuso de células B mediastínico durante el embarazo

Este trabajo fue presentado parcialmente en formato póster en el 52 Congreso de la SEFH.

Sr. Director:

El linfoma difuso de células B (LDCB) representa el 30-40% de los LNH de adultos. Dentro de esta categoría existen distintos subtipos, siendo uno de ellos el linfoma de células B mediastínico, originalmente descrito alrededor de 1980 y recientemente introducido como una entidad aparte en la clasificación de la OMS. Representa el 5-10% de los linfomas difusos de células B. Se presenta principalmente en adultos jóvenes (alrededor de los 35 años), predominantemente en las mujeres, como es el caso posteriormente descrito. Estos pacientes presentan una enfermedad localizada en mediastino de rápido crecimiento, que puede traer como consecuencia un síndrome de vena cava superior o la invasión de estructuras adyacentes, como pulmones, pleura y pericardio. En cambio, la diseminación a distancia es rara al diagnóstico. Se diferencia del resto de los LDCB por sus rasgos fenotípicos y porque, hasta el momento, no se ha asociado con ningún tipo de virus, incluido el virus de Epstein-Barr. Como los clásicos LDCB, el linfoma mediastínico es un tumor agresivo potencialmente curable con regímenes de poliquimioterapia que contengan antraciclinas. La tarea más difícil en la actualidad es asegurar una respuesta completa cuando se detecta una masa residual después de completar la quimioterapia¹.

Se presenta un caso clínico de una mujer joven afecta de esta enfermedad en la semana 16 de gestación. Se planteó el problema de la idoneidad del tratamiento, y la elección del mismo en función de los riesgos para el feto y la madre.

Descripción del caso

Mujer de 30 años, presenta desde febrero de 2006 dolor en hombro y región escapular izquierda. En noviembre de 2006 acude a Urgencias por aparición de bultoma torácico izquierdo doloroso, sin traumatismo previo. Tras realización de punción-aspiración y posterior biopsia de lesión, se confirma el diagnóstico de LNH mediastínico de células grandes B estadio II A e inmunofenotipo: CD20 (+), CD3, CD43, CD10 y CD5 (-).

El tratamiento estándar para esta patología es quimioterapia con rituximab, vincristina, adriamicina, ciclofosfamida y corticoides (R-CHOP) a intervalos de 21 días se muestra insuficiente siendo más efectivo el MegaCHOP² (incremento de dosis de estos fármacos) u otros considerados de segunda generación,