

# ACTUACIONES DE ENFERMERIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS ANTI-TNF EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Laura Marín Sánchez**

Diplomada en Enfermería.

Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

**Eugeni Domènech Morral**

Médico Especialista en Aparato Digestivo.

Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

## 1. Introducción y fundamentos del procedimiento

### Farmacos e indicaciones

En la actualidad, únicamente dos agentes biológicos (concretamente dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa o anti-TNF) disponen de aprobación para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII): infliximab (IFX) y adalimumab (ADA).

La utilización de este grupo farmacológico está indicada ante la falta de respuesta o intolerancia a esteroides y/o inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato). Si bien ambas sustancias se incluyen en la misma familia de fármacos, difieren claramente en algunos aspectos:

- IFX es un anticuerpo quimérico, con un fragmento de origen murino, lo que puede facilitar la aparición de reacciones alérgicas. ADA es totalmente humano.
- IFX se administra por vía endovenosa mientras que ADA se administra por vía subcutánea, siendo los intervalos de administración también distintos (ver más adelante).
- IFX tiene indicación aprobada en enfermedad de Crohn tanto luminal como perianal, así como en colitis ulcerosa. Por el momento, ADA sólo dispone de aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la enfermedad de Crohn luminal.

## Perfil de efectos adversos

El perfil de efectos adversos podría agruparse en cuatro grandes apartados:

**INFECCIONES:** los agentes anti-TNF incrementan el riesgo de infecciones, algunas de ellas oportunistas y/o graves. Probablemente, este efecto pueda ser más acusado cuando se utilizan de forma concomitante a esteroides o inmunosupresores convencionales (circunstancia que ocurre con frecuencia), en pacientes con marcada actividad inflamatoria de su EII, con comorbilidades (nefropatía, cardiopatía, enfermedades pulmonares) y en pacientes de edad avanzada. Esto comportará no sólo la educación del paciente para que reconozca los signos de alarma y consulte de forma precoz ante su aparición, sino que también implica la evaluación de determinadas infecciones latentes previamente al inicio del tratamiento (ver siguiente apartado) y que podrían reactivarse en el curso del tratamiento si no se toman las medidas necesarias.

Lógicamente, ante la sospecha o existencia de infección activa de cualquier etiología no debe procederse a la administración del fármaco, por lo que es imprescindible una mínima anamnesis dirigida a la presencia de fiebre o cualquier otro síntoma en cada administración de anti-TNF. En caso de infección controlada y bajo tratamiento adecuado, queda a criterio del equipo médico la decisión de proceder a la administración del fármaco. El antecedente de infección oportunista o grave durante el curso del tratamiento no contraindica proseguir con el mismo una vez solventada.

**INMUNOGENICIDAD:** la administración de este tipo de fármacos se asocia al desarrollo de anticuerpos contra el propio fármaco en una proporción considerable de pacientes. Se cree que estos anticuerpos son los responsables de la mayoría de las llamadas reacciones agudas a la infusión (RAI) de IFX y de la pérdida secundaria de respuesta.

Las RAI aparecen durante la administración de IFX y suelen cursar con sensación disneica, cefalea, eritema/rubefacción facial y/o del tronco; en casos más graves (aunque muy infrecuentes) pueden aparecer hipotensión arterial, taquicardia, desaturación de oxígeno e incluso shock anafiláctico.

Ante el desarrollo de RAI debe procederse al enlentecimiento de la infusión. En casos con mayor afectación sistémica, debe pararse la infusión y administrar antihistamínicos o esteroides endovenosos.

La aparición de RAI no contraindica formalmente su nueva administración, si bien es altamente recomendable modificar la pauta de administración (ver más adelante, apartado administración). En el caso de ADA no existen este tipo de reacciones, dada su administración por vía subcutánea, aunque sí son frecuentes la aparición de dolor y/o rubor o tumefacción en la zona de punción que puede prevenirse o reducirse con la aplicación de hielo antes y después de la administración del fármaco.

Dentro de los efectos adversos relacionados con la inmunogenicidad podría considerarse el lupus medicamentoso. En general, suele cursar con artralgiar/artritis y es excepcional la afectación renal o neurológica. Su desarrollo suele conllevar la retirada del tratamiento anti-TNF.

**CARCINOGENÉISIS:** parece claramente demostrado el incremento de la incidencia de algunos linfomas con el tratamiento combinado de anti-TNF y tiopurinas, quedando todavía por aclarar este efecto en pacientes tratados con anti-TNF en monoterapia. Este riesgo podría ser especialmente elevado en niños y ancianos. Esta posibilidad debe tenerse siempre en cuenta ante la aparición de cualquier adenopatía o el desarrollo de síndrome tóxico o fiebre de origen desconocido. Se desconoce todavía el efecto de estos fármacos sobre el desarrollo de otras neoplasias, por lo que el antecedente de neoplasia constituye una contraindicación relativa (dependiendo del tiempo libre de enfermedad y de la estirpe de la neoplasia).

**MISCELÁNEA:** como cualquier otro grupo farmacológico, el uso de anti-TNF se ha asociado a múltiples efectos adversos potenciales. Entre ellos cabe citar algunos, ya sea por su frecuencia de aparición o por su gravedad. La insuficiencia cardíaca es una enfermedad altamente prevalente, especialmente en pacientes de edad avanzada, y constituye una contraindicación para el uso de anti-TNF ya que puede aumentar la mortalidad asociada a la cardiopatía. Cada vez son más frecuentes las series que describen una elevada incidencia de lesiones cutáneas de tipo inflamatorio en pacientes tratados con anti-TNF, siendo especialmente frecuentes el empeoramiento o aparición paradójica de psoriasis (ya que estos fármacos se utilizan para su tratamiento) y de eccemas. Por último, cabe recordar la posibilidad de desarrollo de algunas enfermedades neurológicas de distinta índole como la neuritis óptica, las enfermedades desmielinizantes o distintos tipos de polineuropatías durante el tratamiento anti-TNF.

### Evaluación antes del inicio del tratamiento

Existen una serie de medidas obligadas y otras recomendables antes de proceder al inicio del tratamiento anti-TNF (Tabla 1):

**TABLA 1.** Checklist para iniciar tratamiento anti-TNF en la EI

Imprescindible	POSITIVO	NEGATIVO
• Estatus serológico VHB		
- HBsAg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HBsAc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HBcAc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• PPD ( <i>booster</i> si inmunosupresión previa) o IGRA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Radiografía de tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Anamnesis contacto reciente TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vacunación BCG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**TABLA 1 (Continuación).** Checklist para iniciar tratamiento anti-TNF en la EII

Recomendable		
	POSITIVO	NEGATIVO
• Estatus serológico VHC, VIH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Dosificación de inmunoglobulinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Determinación ANA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Estatus vacunal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- varicela (serología)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tétanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- papiloma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- neumococo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revisión de otras contraindicaciones absolutas o relativas		
	POSITIVO	NEGATIVO
• Infección activa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Antecedente de neoplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Enfermedad desmielinizante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Lupus eritematoso sistémico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Gestación en curso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Medidas obligadas

*Evaluación de tuberculosis latente.* Para ello es imprescindible la realización de un *interferon-gamma release assay* (IGRA) o bien de una prueba de tuberculina. En pacientes bajo inmunosupresión (metotrexato, tiopurinas o esteroides durante más de 2 meses) debe repetirse la tuberculina a partir de la semana si ésta ha sido inicialmente negativa (“booster”).

Además, debe realizarse una radiografía de tórax para descartar infección activa y/o signos de infección previa (paquipleuritis, cavernas, infiltrados apicales) y una anamnesis dirigida para conocer la vacunación previa con BCG (puede cambiar el valor obtenido de los tests) o el contacto reciente con pacientes tuberculosos. Se desconoce en la actualidad la utilidad y necesidad reales de repetir estos tests de forma periódica, si bien parece aconsejable ante situaciones epidemiológicas de riesgo (nuevo contacto con tuberculosos, viaje a zonas endémicas,...).

*Estatus serológico frente al virus de la hepatitis B.* Antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF debe determinarse HBsAg, HBsAc y HBcAc y pautar tratamiento antiviral (al paciente HBsAg positivo) o vacunar (a los HBsAc y HBcAc negativos).

### Medidas recomendables

*Evaluación de factores adicionales de inmunosupresión.* Dado que el tratamiento incrementa el riesgo de infecciones graves y/o oportunistas, algunos centros determinan la serología para el virus de la inmunodeficiencia humana o la dosificación de inmunoglobulinas. En modo alguno esto comporta la contraindicación de estos fármacos pero puede hacer que se tomen medidas adicionales, que se realicen estudios más completos o, incluso, provocar el replanteamiento terapéutico del paciente.

*Evaluación del estatus vacunal.* En la EII, el uso de fármacos inmunosupresores de forma más generalizada ha implicado una mayor preocupación por la aparición de infecciones. En los últimos años se está recomendando la evaluación sistemática del estatus vacunal/inmunológico de estos pacientes antes de iniciar cualquiera de estos tratamientos con el fin de evitar infecciones potencialmente prevenibles mediante vacunación como pueden ser la varicela, el tétanos o las infecciones por gérmenes encapsulados como el meningococo o el neumococo y obtener la máxima respuesta inmunológica.

*Determinación basal de anticuerpos antinucleares.* Aunque la positividad basal para estos anticuerpos o su viraje durante el tratamiento carecen de valor clínico o pronóstico, su determinación puede ser de ayuda diagnóstica ante el desarrollo de síntomas articulares.

## **2. Actuaciones de Enfermería en la administración de agentes biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

### Primera visita y educación del paciente

Antes de iniciar el tratamiento deben comprobarse los datos personales del paciente (nombre y apellidos, teléfono y/o correo electrónico), así como facilitarle algún sistema de contacto con la unidad de EII o con el centro (teléfono y/o correo electrónico), por si ocurre alguna incidencia.

En el caso de ADA, es aconsejable facilitar al paciente el material necesario para el transporte del fármaco (nevera portátil), así como un contenedor para desechar el material punzante.

Antes de iniciarse el tratamiento debe explicarse claramente al paciente el objetivo del tratamiento y sus riesgos. Deben resolverse las dudas que puedan aparecer. Es muy importante educar al paciente para que sepa reconocer los signos de alarma tras la administración del fármaco. Si sufre una reacción alérgica, debe comunicarlo a su médico inmediatamente.

Los signos pueden ser una erupción cutánea intensa, ronchas, inflamación de cara, manos o pies, o dificultad para respirar o tragar. Como ya se ha comentado, deben extremarse las medidas para el diagnóstico precoz de las infecciones, alertando al paciente sobre signos de alarma como fiebre, tos persistente, malestar general, pérdida de peso o signos de infección de orina (dolor o escozor al orinar).

## Preparación y administración del fármaco

### Infliximab

*Preparación y dosificación.* El fármaco debe reconstituirse justo antes de su administración. Cada vial contiene 100 mg de Infliximab y se reconstituye con 10 ml de agua destilada estéril, dejándolo reposar 5 minutos. Este proceso se realizará siempre en el área de preparación de la farmacia hospitalaria. Para administrar la perfusión se diluye el fármaco ya reconstituido en un total de 250 ml de suero fisiológico al 0,9%. El fármaco debe administrarse en las primeras 3 horas tras su reconstitución y no puede guardarse más tiempo. La dosificación se basa en el peso del paciente, siendo inicialmente de 5 mg/kg peso. Esta primera dosis irá seguida de una nueva infusión con la misma dosis a las 2 semanas y a las 6 semanas de la primera. Posteriormente, tras esta pauta de inducción, las dosis de mantenimiento serán cada 8 semanas.

*Administración.* La administración se realiza por vía endovenosa, en bomba de perfusión, durante un periodo de 2 horas. No son necesarios equipos de perfusión especiales ni accesos venosos específicos. Antes de iniciar la infusión se tomarán las constantes vitales habituales (temperatura, tensión arterial y frecuencia cardíaca), monitorizándose cada 30 minutos, hasta finalizar la infusión (excepto la temperatura).

*Premedicación.* Entre las medidas para prevenir el desarrollo de anticuerpos se ha demostrado que la administración endovenosa de 200 mg de hidrocortisona diluidos en 100cc de suero fisiológico antes de cada infusión puede ser de utilidad, por lo que suele administrarse de forma sistemática en algunos centros. En otros centros, esta medida sólo se utiliza en pacientes que ya han presentado RAI.

*Ritmo de infusión.* Si bien inicialmente se aconsejaba administrar cada infusión en un periodo de 2-3 horas a una velocidad de perfusión de 125 ml/hora, en la actualidad existen datos de que podría acortarse el tiempo de infusión en pacientes con buena tolerancia. De forma general, se recomienda que las 3 primeras infusiones se administren en un periodo de 2-3 horas, con velocidad inicial de 20 ml/hora e incrementándose cada 15 minutos hasta alcanzar los 125 ml/hora. En pacientes con buena tolerancia (sin reacciones a la infusión) y en tratamiento continuado (sin intervalos entre administraciones superiores a 12 semanas) podría incrementarse el ritmo de infusión a 250 ml/hora, de forma que la infusión duraría alrededor de una hora. Esta pauta está desaconsejada en pacientes con algún intervalo entre infusiones superior a 12 semanas o que hayan presentado en alguna ocasión una RAI. En este último grupo de pacientes con RAI, se aconseja administrar al menos las 3 infusiones siguientes a la RAI con la pauta de 3 horas (iniciar a 20 ml/hora e incrementar cada 15 minutos hasta alcanzar los 125 ml/h).

## Adalimumab

*Cuidado y conservación del fármaco.* El medicamento debe conservarse en el frigorífico hasta su administración. En el caso de tener que transportarse, deberá ser en una nevera portátil con paquetes de hielo. Es muy importante no romper la cadena del frío y que el fármaco nunca se congele. No debe administrarse el fármaco en caso de que la jeringa o el dispositivo de autoinyección se dañen.

*Dosificación.* La pluma/jeringa precargada contiene 40 mg de Adalimumab. Habitualmente se utiliza una pauta de inducción con 160 mg iniciales seguidos de 80 mg a las 2 semanas y de 40 mg a las 4 semanas de la primera dosis, si bien puede utilizarse una pauta de menor dosificación (80 mg, 40 mg y 40 mg, respectivamente). Tras esta pauta de inducción se sigue con dosis de mantenimiento de 40 mg cada 2 semanas. En la primera visita, los 160 mg de Adalimumab pueden administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante 2 días consecutivos. Tras la administración del segundo tratamiento el paciente debería estar adiestrado y ser capaz de administrarse el fármaco por sí solo.

*Modo de administración.* Actualmente podemos encontrar el medicamento en dos formatos, jeringa precargada o dispositivo de autoinyección o pluma precargada. La pluma es la más utilizada y la escogida por la mayor parte de los pacientes, ya que favorece su autonomía. Antes de realizar la autoadministración el paciente debe lavarse las manos y comprobar la fecha de caducidad del medicamento. No se debe administrar el medicamento en caso de haberse congelado o haber quedado expuesto a la luz directa. En el caso de la pluma, debe comprobarse a través de la ventana de la misma que el líquido es transparente y claro.

El paciente elegirá la zona dónde pincharse, ya sea en el abdomen o en los muslos (en caso de que le sea administrado por otra persona puede hacerse en los brazos). La enfermera enseñará exactamente qué zonas son las idóneas para la administración. Es aconsejable seguir una rotación al pinchar, escogiendo una zona distinta cada vez. No se debe inyectar en zonas donde existan heridas, cicatrices o la piel esté enrojecida o endurecida. Hay que limpiar la zona de inyección con la toallita de alcohol que viene junto a la pluma y no volver a tocarla. Deben sacarse las dos tapas (de color gris y de color burdeos) de la pluma. Con una mano cogeremos un pellizco de piel y con la otra mano colocaremos la pluma en la piel pellizcada de forma que podamos ver la ventana. La pluma debe formar un ángulo de 90º respecto a la superficie cutánea. Presionaremos el botón de color burdeos, tras lo que se oirá un clic fuerte. Mantendremos la pluma bien sujeta, haciendo presión en la piel hasta que la ventana quede cubierta por el indicador amarillo. Posteriormente contaremos hasta 10 y la inyección habrá finalizado. Retiraremos la pluma de la piel y con un algodón o gasa presionaremos unos segundos la zona de inyección.

*Eliminación de la pluma.* Nunca se debe volver a poner las tapas de la pluma, que deben desecharse en el contenedor. Se informará al paciente de que cuando el contenedor esté lleno tendrá que llevarlo a su centro de referencia y cambiarlo por uno nuevo.

## Controles

La administración de anti-TNF no está sujeta a monitorizaciones analíticas específicas. Sin embargo, no debe olvidarse que se trata de un tratamiento con posibilidad de causar efectos potencialmente graves y de un elevado coste económico, por lo que es altamente recomendable monitorizar periódicamente su eficacia y su seguridad. La forma e intervalos para ello dependerán de la dinámica e infraestructura de cada centro.

Debe resolverse cualquier duda que surja acerca del tratamiento o de sus efectos en cualquier momento e insistir al paciente en saber reconocer los signos de alarma y comunicarlos a su médico o enfermera de referencia.

## Bibliografía

1. Domènech E, et al. GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 126-134.
2. Cabriada JL, et al. Recommendations for patients with Crohn's disease starting treatment with adalimumab: a rapid guide. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 693-697.
3. López-San Román A, et al. Recommendations on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. 2006 update. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 81-84.
4. Breynaert C, et al. Tolerability of shortened infliximab infusion times in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 778-785.
5. Stallmach A, et al. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 167-182.