

# **CURSO ANUAL DE AUDITORIA MÉDICA HOSPITAL ALEMAN**

Director: Dr. Agustín Orlando

## **TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PEDIATRÍA. ACTUALIZACIÓN**

**Dra. María B. MARCANTONI**

**Dra. Mariana SVETLIZA**



**Noviembre de 2009**

## **INDICE**

Introducción.....	p.3
Objetivo.....	p.4
Método de búsqueda de la información.....	p.5
Método de selección de la información.....	p.5
Marco teórico.....	p.5
Tabla 1.....	p.8
Eficacia y seguridad de las terapias biológicas.....	p.13
Efectos adversos.....	p.13
Las regulaciones.....	p.14
Análisis de los costos.....	p.20
El recupero APE.....	p.21
Conclusiones.....	p.23
Glosario.....	p.24
Bibliografía.....	p.25

### **Introducción:**

Desde la década de los 90, los avances en la biología molecular han producido variedad de nuevos tratamientos para las enfermedades crónicas. Los descubrimientos más importantes, en el uso clínico, incluyen a los agentes biológicos. La terapia biológica es cada día materia de nuevos descubrimientos y su aplicación es extensa en especial para patologías autoinmunes.

Estas sustancias específicas usualmente proteínas se han podido fabricar gracias al desarrollo de la bioingeniería, en especial la tecnología de hibridomas y recombinación de ADN para producir inmensas cantidades de anticuerpos, proteínas y péptidos. Las medicaciones biológicas se emplean para corregir la disfunción celular principalmente de índole tumoral o inmunológica.

Según la FDA: la denominación de los productos biológicos sería: "Agentes sintetizados a partir de productos de organismos vivos aplicables para el diagnóstico in vivo, prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o condición de los seres humanos." La terapia biológica (también llamada inmunoterapia o terapias inmunomoduladoras, terapia modificadora de la respuesta biológica o bioterapia) se vale del sistema inmunológico del organismo para combatir una enfermedad determinada. Las células, anticuerpos y órganos del sistema inmunológico actúan para proteger y defender al organismo de invasores externos, como bacterias y virus.

La inmunoterapia, se refiere al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades así como para aminorar los efectos secundarios de tratamientos muy agresivos. El objetivo puede ser profiláctico (preventivo) o terapéutico (curativo o de mantenimiento). Dentro de los tratamientos biológicos están los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los denominados factores de crecimiento.

Las nuevas terapias biológicas han mejorado notablemente el manejo y el pronóstico de las enfermedades autoinmunes en los últimos cinco años. Su aparición ha cambiado el pronóstico y control de estas patologías crónicas.

Actualmente existen cientos de nuevos biológicos en distintas fases de experimentación, pero se calcula que al menos un tercio de ellos llegará a la práctica clínica. Las expectativas aumentan debido a los éxitos de estos métodos en modelos experimentales.

Los modelos experimentales de los Estudios de Investigación, se basan en predicciones, cortos tiempos de remisión, y sus beneficios son

confirmados en estudios controlados. Únicamente una vigilancia cuidadosa podrá testear a largo plazo la seguridad de la inmuno manipulación selectiva. Mientras tanto el médico tendrá que evaluar la necesidad de la utilización de estas drogas o de drogas más tradicionales en cuanto a la seguridad y eficacia demostrada y el nivel de costo beneficio. Su importancia ha sido creciente y con un muy alto impacto en los costos del Sistema de Salud.

“El ejemplo paradigmático de las enfermedades autoinmunes sigue siendo el lupus eritematoso sistémico (LES). En los años sesenta, antes de la introducción de la cortisona, la mortalidad por LES era cercana al 90 por ciento; con la cortisona cayó hasta el 50 por ciento; y hace sólo cinco años, las cifras se han invertido: la supervivencia de los pacientes es del 95 por ciento.” Ricard Cervera, jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico de Barcelona -departamento pionero en España- y copresidente del VI Congreso Internacional en Autoinmunidad, 11/2008

“La introducción en la práctica clínica del primer fármaco anti-TNF alfa , infliximab, como una terapia emergente en la enfermedad de Crohn hace ya diez años y, en menor medida, su reciente extrapolación hacia el tratamiento de la colitis ulcerosa, han revolucionado el cuidado de los pacientes con EICI y planteado retos hasta hace bien poco considerados utópicos: curación de lesiones mucosas, reducción del número de hospitalizaciones y cirugía o mejora significativa de la calidad de vida del paciente y sus familiares.”Dr, Javier Castro Alvariño. Presidente de EIGA. 3/11/2009

“La utilización de la terapia con anticuerpos monoclonales supone un gran avance en la lucha contra los linfomas. Se han obtenido resultados que prometen grandes cambios en un futuro no lejano.”  
[http://www.linfomasargentina.org/tratamientos\\_detalle.php](http://www.linfomasargentina.org/tratamientos_detalle.php).5 6/11/2009

## **Objetivo:**

El objetivo de este trabajo es describir los tratamientos biológicos disponibles hasta el momento en Pediatría. Haciendo hincapié en los usos más frecuentes aprobados o no, el rol del auditor médico, y el costo que esto implica en los Sistemas de Salud.

## **Método de búsqueda de la información**

Para la búsqueda del material bibliográfico se utilizaron buscadores como medline, reumatology on line, cochrane, y otros. Se realizó una búsqueda en la biblioteca de la Sociedad Argentina de Reumatología, y de la Sociedad Argentina de Pediatría, en esta última no se obtuvieron datos útiles. Se solicitaron comunicaciones personales. Las palabras claves utilizadas fueron: biologic treatment in pediatric diseases, immunotherapy, autoimmune disease, drugs, costos, efectividad.

## **Método de selección de la información**

Se comenzó analizando la bibliografía clásica del tema en libros de Pediatría, Inmunología y Oncohematología. Luego fueron seleccionados los artículos, según el nivel de evidencia.

Se analizaron artículos provenientes de estudios en adultos, seleccionando los que cumplían nivel de evidencia I.

Para analizar y seleccionar artículos pediátricos, se seleccionaron aquellos con nivel de evidencia II, con un número suficiente de pacientes.

## **Marco Teórico**

### Generalidades

Las Terapias Biológicas o inmunomoduladores se clasifican según su mecanismo de acción. Algunas son compartidas por más de una subespecialidad pediátrica y otras son específicas para alguna patología en particular.

Nomenclatura: la parte final de cada uno de los nombres de los agentes terapéuticos, depende de su estructura:

"-cept" se refiere a la fusión de un receptor a la parte FC de la Ig G1 humana

"-mab" indica un anticuerpo monoclonal (mAb)

"-ximab" indica un quimérico (mAb)

"-zumab" indica un humanizado (mAb)

Hay diferentes tipos de terapias biológicas:

- Agentes inmunomoduladores no específicos

- Interferonas
  - Interleuquinas
  - Factores estimulantes de colonias
  - Anticuerpos monoclonales
  - Terapia de citoquinas
  - Vacunas
- Los agentes inmunomodulantes no específicos son medicamentos que estimulan el sistema inmunológico y hacen que produzca más citoquinas y anticuerpos.
  - Los interferones (IFN) son un tipo de respuesta biológica modificadora que ocurre naturalmente en el organismo. También se producen en el laboratorio y se administran a los pacientes en una terapia biológica. Algunos interferones pueden estimular las células asesinas naturales (NK), las células T y los macrófagos.
  - Las interleuquinas (IL) estimulan el crecimiento y la actividad de muchas células inmunes. Son proteínas (citoquinas) que se producen naturalmente en el organismo pero que también se pueden obtener en laboratorio. Algunas interleuquinas estimulan el crecimiento y la actividad de las células inmunes, como los linfocitos.
  - Los factores estimulantes de colonias (FEC) son proteínas que se administran a los pacientes para estimular las células T de la médula ósea a que produzcan más células sanguíneas. El organismo constantemente necesita nuevos glóbulos blancos, rojos y plaquetas. Los FEC se administran, junto con otros tratamientos, para ayudar a mejorar el sistema inmunológico.
  - Los anticuerpos monoclonales son agentes producidos en el laboratorio que se unen a las células patológicas. Los agentes de anticuerpos monoclonales no destruyen células sanas.
  - La terapia de citoquinas usa proteínas (citoquinas) para ayudar al sistema inmunológico a reconocer y destruir las células patológicas. Las citoquinas son producidas naturalmente en el organismo por el sistema inmunológico, aunque también se pueden producir en el laboratorio. Esta terapia se utiliza para el melanoma avanzado y como terapia adyuvante (aquella administrada después o en adición al tratamiento primario contra el cáncer).
  - La terapia de vacunación sigue siendo una terapia biológica experimental. El beneficio de la terapia de vacunación no ha sido establecido hasta ahora. Con las enfermedades infecciosas, las vacunas se administran antes de que surja la enfermedad. Las

vacunas contra el cáncer, sin embargo, se administran luego de que la enfermedad se desarrolla, cuando el tumor es pequeño. Los científicos están evaluando el valor de las vacunas para el melanoma y otros tipos de cáncer. A veces, las vacunas se combinan con otras terapias, como la de citoquinas.

En este capítulo vamos a desarrollar según cada Subespecialidad qué Terapias Biológicas pueden ser utilizadas por el paciente, para qué patología se utilizan, qué modo de acción y qué efectos adversos pueden presentar.

La verdadera importancia de esta nueva generación de fármacos radica en la evolutividad que sufrieron hasta llegar a fármacos totalmente humanizados. Inicialmente eran anticuerpos murinos, luego fueron chimericos hasta llegar a los humanizados. Esta evolución disminuye drásticamente el riesgo de antigenicidad y mejora la tolerancia.

## **REUMATOLOGÍA INFANTIL:**

El significativo avance en la comprensión de la patogénesis de las enfermedades reumáticas, sumado al desarrollo biotecnológico, ha resultado en el diseño de agentes biológicos dirigidos a la restauración de una respuesta inflamatoria normal y a la supresión de ciertos mecanismos de daño tisular. Dada su gran especificidad, estos modificadores de las respuestas biológicas tienen el beneficio teórico de mayor eficacia y menor toxicidad respecto a las terapias tradicionales, lo que en la práctica ha tenido un impacto significativo en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Los blancos de los tratamientos en esta especialidad incluyen: linfocitos T y B, complemento y diferentes citoquinas. Las más utilizadas clínicamente son las terapias anticitocinas. Estas últimas se clasifican según sus efectos en proinflamatorias: IL 1-6-8-15-18-TNF-factor estimulador de granulocitos y macrófagos) y antiinflamatorias: 3-4-10-13-factor transformador de crecimiento.

Las enfermedades autoinmunes son un campo donde los agentes biológicos han encontrado un área natural de aplicación; son padecidas por muchas personas en el mundo, y con morbilidad muy importante, alto costo en salud y productibilidad. En pediatría las más destacadas son:

- ❖ Enfermedad de Kawasaki: vasculitis sistémica que generalmente cursa sin complicaciones, para las cuales la primera línea es la inmunoglobulina endovenosa y de segunda línea: infliximab y otros como; ulinastatin, abciximab.

- ❖ Las Artritis Reumatoideas: fueron las primeras en esta subespecialidad de la pediatría que experimentaron este tipo de terapias con excelente respuesta.
- ❖ Lupus eritematoso juvenil y las Enfermedades mixtas del Tejido Conectivo
- ❖ Vasculitis Sistemicas

TABLA 1

	<b>Etanercept</b>	<b>Infliximab</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Abatacept</b>	<b>Rituximab</b>	<b>Anakinra</b>	<b>Tocilizumab</b>
Definición	Proteína humana recombinante. Formada por la porción extracelular p75 del receptor del TNF, ligado a la fracción FC de Ig G humana.	Ac. Monoclonal recombinante quimérico formado por: región hipervariable murina y el resto: IgG humana.	Ac. Monoclonal recombinante tipo Ig 1 humano.	Proteína humana de fusión recombinante: dominio extracel del Ag4 del LT citotóxico (CTLA4) y la porción Fc de la Ig G1.	Ac monoclonal quimérico (murino y humano). Anti CD20	Antg. Recombinante humano del IL1	Ac.humanizado que inhibe la acción de la IL6
Mecanismo De acción	Inhibe al TNF y reduce sus niveles biológicamente activos. Inhibición competitiva	Inhibición directa del TNF. Impide que se una a su receptor.	Unión específica al TNF con inhibición de la unión al receptor y lisis de las células que lo expresan	Modulador selectivo de la co estimulación. Inhibe la act. De los LT. Unión a los ligando CD80 y 86, y bloquea la interacción con CD18, impidiendo la señal coestimuladora que es necesaria para la act. de los LT	Citotoxicidad mediada por Acs	Boquea la actividad biológica de la IL1	Unión específica a los receptores de IL6 soluble o unido a membrana, bloqueando la señal intercelular

Usos	AR moderada-severa AIJ poliarticular moderada a severa Ar. Psoriática Espondilitis Anquil. Psoriasis severa em adultos, resistente a otros ttos.	AR activa y grave EA severa con smas espinales Ps en placa moderada a severa en adultos resistente a otros ttos Crhon ó CU en adultos o niños que no responden a tto convencional Crhon fistulizante	AIJ poliarticular activa en mayores de 4 años	AR moderada sin esta a mtx o anti TNF AIJ oligo extendida, poliarticular y sistêmica, sin rta a dmards	Linfoma no Hodking AR activa severa sin rta a anti TNF	AR severa activa em mayores de 18 años com fracasso a otras medicaciones	AR moderada y grave que no responde a anti TNF
Administración	Subcutánea/semanal	Endovenosa/8 semanas	Subcutáneo/2 semanas	EV/ 4 semanas	EV	SC	EV/15 días
Dosis	0,8 mgs/kilo/dosis	3-6 mgs/kilo/dosis	24mfs/m2/semana	10 mgs/kilo/dosis	375mg/m <sup>2</sup> : 1-7-14 y 21 ds	100 mgs/única dosis	8 a 12 mgs/kilo/dosis
Efectos Adversos	Infecciones Enf. Desmielinizantes Falla cardíaca congestiva Enfermedad hepática Tumores hematológicos Formación de acs neutralizante y no neutralizante	Infecciones Enf desmielinizantes Enf. Autoinmunes Falla cardíaca congestiva Anormalidades hematológicas Reacciones alérgicas por la administración Formación de Acs neutralizantes y no neutralizantes	Igual al anterior	Infecciones Malignidades: tumores sólidos Cefaleas, mareos, HTA Inmunogenicidad	Hasta 2 hs de la infusión: fiebre, escalofríos, exantema, urticaria, prurito, Tromocitopenia, anemia, neutropenia, depleción de LB, Infecciones	Reacción en el sitio de punción Empeoramiento de la AR Infecciones bacterianas	Reacciones de la infusión Hipercolesterolemia Infecciones
Nombre comercial	Enbrel	Remicade	Humira	Orencia	Mabthera	Kineret	Acthebra

El equipo interdisciplinario que debe trabajar en el monitoreo de estas drogas en reumatología infantil consta de: Reumatólogo infantil, Pediatra de cabecera, endocrinólogo y hematólogo infantil. Además del monitoreo de la medicación, el tratamiento consta de Terapia física a cargo del equipo de kinesioterapia, y las especialidades relacionadas según las características de la enfermedad en cuestión (nefrología, oftalmología, traumatología, cardiología, etc.).

## **Oncología Infantil:**

La relación entre el cáncer y el sistema inmune es muy estrecha. Un mejor conocimiento de la biología del cáncer ha abierto nuevas perspectivas para el tratamiento, como el desarrollo de marcadores que permiten estratificar a los tumores de acuerdo a su expresión antigénica. Esto es lo que ayuda a diseñar estrategias terapéuticas dirigidas como: inmunoterapia, terapia antiangiogénica o terapia génica.

Las citoquinas cumplen un rol fundamental en el sistema inmune y el desarrollo del cáncer. Controlan el reclutamiento de las células encargadas de la inducción y mantenimiento de la inmunidad innata y adaptativa que en gran parte vigila el desarrollo cancerígeno

Varias neoplasias infantiles han empezado en los últimos años a ser tratadas con estas terapias: neuroblastoma, gliomas, osteosarcomas y cánceres hematológicos.

Los anticuerpos quiméricos contra citoquinas son una modalidad muy usada en el tratamiento del cáncer, especialmente el hematológico. Las células sanguíneas expresan ampliamente posibles blancos para los biológicos en sus superficies y se han desarrollado anticuerpos quiméricos dirigidos contra esas sustancias que se denominan: cluster de diferenciación: CD. Por ejemplo: CD19 y 20 para los tumores de células B (leucemia linfoblástica aguda, linfomas, leucemia linfocítica crónica), CD33: leucemia mieloide.

Al tratar exitosamente el cáncer hematológico con la ayuda de estas terapias se ha ido apreciando una menor necesidad de realizar trasplantes de médula ósea y de los tratamientos para prevenir o tratar la enfermedad de injerto contra huésped.

El tratamiento será supervisado por un oncólogo pediatra y el resto del equipo entre los que se incluyen los siguientes especialistas:

- ✓ Hematólogo.
- ✓ Oncólogo médico.
- ✓ Cirujano pediátrico.
- ✓ Radiooncólogo.
- ✓ Neurólogo.
- ✓ Neuropatólogo.
- ✓ Neurorradiólogo.
- ✓ Enfermería pediátrica.
- ✓ Trabajador social.
- ✓ Especialista en rehabilitación.

✓ Psicólogo.

Terapia biológica:

Existen varios tipos en oncología de este tipo de terapias. Estos son algunos de los más comunes que se pueden utilizar en pediatría:

- ❖ IL-2 o Interleucina -2 (in-ter-LOO-kin 2) .
- ❖ Interferón alpha (in-ter-FEER-on AL-fa) .
- ❖ Rituxan o Rituximab (ri-TUX-i-mab) : tratamiento de segunda línea del Linfoma no Hodking
- ❖ Herceptin (her-SEP-tin) o Trastuzumab (cáncer de mama en adultos)
- ❖ Tratamientos para controlar efectos adversos:
  - Neupogen (NU-po-jen) o G-CSF: aumenta las células leucocitarias y ayuda a prevenir infecciones
  - Procrit, Epogen, o Eritropoyetina (e-RITH-ro-po-i-tin) : aumenta la producción de glóbulos rojos en personas con anemia
  - IL-11, Interleukin-11, Oprelvekin (oh-PREL-ve-kin), o Neumega : aumenta la producción de plaquetas.

### **Dermatología Infantil:**

En dermatología la relación entre el sistema inmune y cáncer se ha demostrado ampliamente en modelos experimentales de cáncer de piel. En los niños si bien el cáncer de piel no es frecuente, sí puede tener importancia en las genodermatosis que predisponen al cáncer cutáneo como: xeroderma pigmentoso, síndrome de carcinoma basocelular nevoide, y otras que cursan con ulceración e inflamación crónica como epidermolisis ampollar congénita. En esta especialidad se utiliza en:

Lesiones neoplásicas o preneoplásicas,

- ❖ Psoriasis: los anti TNF son los más utilizados .
- ❖ Dermatitis atópica generalizada: existen algunos en experimentación como el antagonista del factor de transcripción NFKappa B, el cual tiene un rol central en la progresión y

mantenimiento de la AD y por vía tópica ha demostrado tener eficacia y acción similar a los esteroides.

En las formas severas de estas enfermedades cuando ya se ha empleado terapia convencional sistémica sin resultado satisfactorio se puede pensar en terapéuticas alternativas como los biológicos. No existen estudios clínicos de biológicos hasta el momento en niños con psoriasis, y estos sólo cuentan con aprobación de la FDA o EMEA para adultos.

### **Otras especialidades donde también se utilizan Terapias Biológicas:**

#### Neumonología Infantil

El omalizumab: es un anticuerpo humanizado de tipo Ig G1 que se une a los receptores de Ig E y bloquea la sensibilización en estadios iniciales y tardíos del proceso alérgico en forma inespecífica. Ha sido aprobado para niños de 12 años o más con asma moderada a severa resistente a los tratamientos con esteroides inhalatorios que demuestren positividad a alguna prueba para aeroalérgeno y con niveles de Ig E superiores a 30.

#### Oftalmología infantil:

El infliximab y el adalimumab se utilizan con éxito en el tratamiento de la uveítis autoinmune. Aunque no está aprobado en niños para esta aplicación por el ANMAT.

#### Gastroenterología infantil:

Nuevos e importantes datos procedentes de largos ensayos multicéntricos referidos a poblaciones de pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn coinciden con la utilización de terapias biológicas de segunda y tercera generación.

El momento apropiado para la introducción del tratamiento biológico está en continua evolución. De igual modo, la experiencia en el mundo real con infliximab en colitis ulcerosa permite avalar la eficacia demostrada en los grandes ensayos publicados respecto a remisión, reducción de esteroides y tasas de colectomía.

## **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS**

Antes de iniciar una Terapia Biológica con un paciente pediátrico, es fundamental la charla con los padres o tutores y con el niño. Darles todas las explicaciones necesarias, y sobre todo hablar de los probables efectos beneficiosos y adversos que se puedan presentar. Esto debe constar en la historia clínica. Si la medicación no está aprobada por el ANMAT para ese uso puede requerir la firma de un consentimiento informado.

Los controles previos generales al inicio de esta terapia comprenden:

- Examen físico minucioso
- Laboratorio completo: Hemograma, hepatograma, chequeo renal, proteinograma por electroferesis, serologías virales para descartar: HIV, hepatitis A, B o C.
- Marcadores serológicos según la patología a tratar
- Realización de radiografía de tórax y PPD: para descartar tuberculosis
- Vacunación: si hay tiempo y si lo permite la patología, colocar todas las vacunas que correspondan para la edad, dado que durante la terapia no podrán colocarse vacunas a virus vivos atenuados.
- Medio social y familiar: evaluación de la contención familiar y del lugar donde vive: descartar infecciones en convivientes, evaluar la presencia de refrigerador en caso de que la medicación sea subcutánea y se la coloque el propio paciente e insistir con las medidas de higiene personales y del hogar.

## **EFEITOS ADVERSOS**

Las terapias biológicas pueden causar diversos efectos secundarios que pueden variar de un agente a otro o de un paciente a otro.

- En el sitio de colocación: puede presentarse eritema o inflamación
- Sistémicos: - inmediatos secundarios al pasaje de la medicación: fiebre, escalofríos, náuseas, shock anafiláctico y hasta paro cardiorrespiratorio (muy raras)
  - a largo plazo: fatiga hipertensión, dolores musculares, linfomas, leucemias, enfermedades desmielinizantes, síndrome lupus like.

positividad de anticuerpos antinucleares, infecciones. Estas últimas son las más frecuentes y las que se deben monitorizar periódicamente.

Frente a estos efectos se realiza el tratamiento que corresponde para cada uno. Dado que durante el pasaje se puede producir un shock anafiláctico, el tratamiento se realiza en centros de alta complejidad con unidades de terapia intensiva. Los efectos a largo plazo se controlan con el monitoreo continuo tanto clínico como de exámenes complementarios.

## **LAS REGULACIONES**

### **Certificación de ANMAT**

- INFLIXIMAB (REMICADE) LABORATORIO SHERING PLOUGH. Cert n° 47946 anmat
- ETANERCEPT ( ENBREL) LABORATORIO WYETH cert n° 48001
- ADALIMUMAB ( HUMIRA) LABORATORIO ABBOTT cert n° 50824
- RITUXIMAB (MABTHERA) LABORATORIO ROCHE Anmat prohibió su comercialización en el país en septiembre de 2005 por lotes adulterados.
- ABATACEPT (ORENCIA) LABORATORIO BRISTOL MYERS cert n° 53470.
- TOCILIZUMAB (ACTHEMRA) LABORATORIO ROCHE. Recientemente aprobado por Anmat el 16 de Noviembre de 2009.
- ANAKINRA (KINERET) Aún no disponible en nuestro país.

### **Certificación FDA (FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION)**

#### **INFLIXIMAB (REMICADE)**

Aprobado por FDA en Agosto 1998. n° 103772

No tiene terapéutica equivalente.

Los pacientes tratados con Remicade presentan un riesgo incrementado de desarrollar infecciones, sobre todo en asociación con inmunosupresores como metotrexate o corticoides. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes que desarrollen infecciones severas y/o sepsis. Entre las infecciones reportadas se incluyen: TBC activa o reactivación de TBC latente. Los pacientes deben ser testeados para TBC latente previo al uso de Remicade y durante la terapia. Si está, debe tratarse la infección latente previo a inicio del uso de Remicade. También se reportan infecciones micóticas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomycosis,

candidiasis, aspergilosis, entre otras. La terapéutica antifúngica empírica debería ser considerada en pacientes con riesgo aumentado de infecciones micóticas invasivas.

Infecciones virales, bacterianas, y otras debidas a patógenos oportunistas. Los riesgos y beneficios del tratamiento con Remicade deberían ser considerados prioritariamente al inicio de la terapia en pacientes con infecciones crónicas recurrentes. Los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de signosintomatología durante y después del tratamiento con Remicade.

## **ETANERCEPT (ENBREL)**

Aprobado por FDA en Noviembre de 1998. nº 103795

No tiene terapéutica equivalente.

Enbrel es bloqueante del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), que afecta el sistema inmune aumentando el riesgo de infecciones severas. Puede ser utilizado en adultos para el tratamiento de artritis reumatoidea moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis crónica, moderada a severa. En niños mayores de 2 años puede usarse para el tratamiento de la poliartritis juvenil idiopática moderada a severa.

Enbrel puede reducir el daño y los signos y síntomas causados por la enfermedad. Durante y después del tratamiento el paciente debe ser monitoreado para el desarrollo de infecciones severas, dadas por la depleción de su sistema inmunológico.

El riesgo de adquirir infecciones severas es mayor con el uso concomitante de Anakinra (Kineret). A su vez aumenta el riesgo para el desarrollo de ciertos tipos de cáncer en asociación con ciclofosfamida.

Entre los efectos adversos reportados además del desarrollo de infecciones severas y/o oportunistas se encuentra: alteraciones del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, neuropatías, reacciones inmunológicas incluyendo síndrome lupus-like, alteraciones cardíacas, disnea. Los pacientes con AR o psoriasis presentan un riesgo aumentado para el desarrollo de linfomas.

## **ADALIMUMAB (HUMIRA)**

Aprobado por FDA en Diciembre de 2002. nº 125057

No tiene terapéutica equivalente.

Es un bloqueante del FNT (Factor de Necrosis Tumoral) indicado para el tratamiento de: artritis reumatoidea, artritis juvenil idiopática, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn.

El uso de Humira se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar infecciones severas y/o oportunistas, tuberculosis frecuentemente diseminada o extrapulmonar, infecciones micóticas invasivas. El tratamiento antituberculosis en pacientes con infección latente reduce el riesgo de reactivación. En trabajos reportados la reactivación de la TBC en

general fue observada en pacientes tratados con dosis más altas que las recomendadas. El tratamiento con Humira debe ser discontinuado en pacientes que desarrollan infecciones severas.

Previo a inicio del tratamiento con Humira los pacientes deben ser testeados para factores de riesgo de infección TBC latente, en caso positivo el tratamiento de esta infección debe ser previo al inicio de la terapia con Humira.

En ciertos trabajos reportados los pacientes bajo tratamiento con agentes bloqueantes del TNF, incluyendo Humira, presentan mayor desarrollo de enfermedades malignas, mayormente linfoma y cáncer de piel tipo células basales y escamosas ( no melanoma)

A su vez con el uso de bloqueantes de TNF, incluso Humira se observó un aumento de riesgo de reactivación del virus de Hepatitis B. La mayoría de estos casos reportados ocurrieron en pacientes con tratamiento concomitante con otros fármacos depresores del sistema inmune. En pacientes que presentan reactivación de hepatitis B la terapia con Humira debe ser discontinuada, y realizar una efectiva terapia antiviral.

En cuanto a las reacciones neurológicas se ha observado raros casos de aparición o exacerbación de enfermedades desmielinizantes.

Las reacciones hematológicas como la pancitopenia o la anemia aplásica se han reportado asociadas al uso de bloqueantes TNF, este tipo de reacciones han sido infrecuentes con el uso de Humira.

En estudios clínicos se ha observado el desarrollo de infecciones severas con el uso concomitante de Anakinra (antagonista de IL1). Dada la naturaleza de las reacciones adversas observadas con toxicidad similar a la combinación de Anakinra con otros bloqueantes TNF, es que la asociación Humira-Anakinra no está recomendada.

También se han reportado alteraciones cardiovasculares y reacciones autoinmunitarias tipo lupus like.

## **RITUXIMAB (RITUXAN)**

Aprobado por FDA en Febrero de 2002. nº 103705

Rituximab es un anticuerpo monoclonal usado para el tratamiento de pacientes con severos tipos de linfoma no Hodgkin, usado junto con metotrexate en el tratamiento de la AR que no responde al uso de bloqueantes de TNF.

Rituximab es un potente inmunosupresor que afecta una rama de las células B. estas normalmente ayudan a combatir infecciones.

Con el uso de Rituximab en pacientes con LES (Lupus Eritematoso Sistémico) se ha reportado una infección viral severa: leucoencefalopatía multifocal progresiva, rara enfermedad desmielinizante de sistema nervioso central, causada por el virus JC, que normalmente permanece en el organismo en estado inactivo o de latencia. Esta enfermedad causa un deterioro neurológico progresivo que lleva a la muerte o severa discapacidad. Por lo tanto Rituxan no es aprobado por FDA para el tratamiento del LES. Rituxan ha demostrado su poder para enlentecer el

crecimiento de tumores y en algunas situaciones prolongar la vida de pacientes con linfoma no hodgkin. También demostró reducir los síntomas en la AR en la que fallaron tratamientos convencionales.

Otras reacciones adversas reportadas fueron: mayor riesgo de infecciones virales y bacterianas severas, reactivación de virus de hepatitis B, reacciones cutáneas severas.

## **ABATACEPT (ORENCIA)**

Aprobado por FDA en Diciembre de 2005. n° 125118

No tiene terapéutica equivalente.

Es un modulador coestimulador selectivo de las células T, in vitro disminuye la producción de células T y la producción de citoquinas. Mayormente indicado en el tratamiento de la AR (artritis reumatoidea), artritis idiopática juvenil.

En cuanto a sus limitaciones no debe ser administrado junto con antagonistas TNF, dada la mayor ocurrencia de infecciones severas, sin significar un beneficio adicional con respecto a la terapia con antagonistas TNF solo. Orencia no es recomendado para la terapia de la AR junto con otra terapia biológica como Anakinra.

Al igual que otros, Orencia se asocia al riesgo aumentado de reactivación de TBC latente y Hepatitis B.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con Orencia desarrollan más frecuentemente complicaciones de su enfermedad como reagudizaciones y disnea, debiendo ser monitoreada su función respiratoria. La inmunosupresión también está asociada al uso de Orencia al igual que el riesgo de desarrollo de enfermedades malignas, aunque no totalmente estudiado.

La infección más frecuentemente reportada con el uso de Orencia fue la infección respiratoria severa, neumonía, lo que discontinúa el tratamiento.

Entre las enfermedades malignas la mayormente asociada al uso de Orencia fue el cáncer de pulmón.

La maltosa que contiene Orencia puede interferir en la lectura de los valores de glucosa sanguínea, dando valores de glucosa en sangre falsamente elevados, por lo que los pacientes que reciben Orencia requieren un método de monitoreo de glucosa que no reacciones con la maltosa del compuesto.

En pediatría Orencia es usado para el tratamiento de pacientes mayores de 6 años con artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severa, solo o en combinación con metotrexate.

## **ANAKINRA (KINERET)**

Aprobado por FDA en Noviembre de 2001. n° 103950

No tiene terapéutica equivalente.

Es una forma recombinante no glicosilada del antagonista del receptor de interleuquina 1 humana (IL-1Ra). Es producido mediante el uso de tecnología de ADN recombinante expresado en la bacteria E coli. Bloquea la actividad biológica de la IL1 por unión competitiva con su receptor. La producción de IL1 es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios e inmunológicos.

Kineret está indicado para la reducción de síntomas y signos y el enlentecimiento de la progresión del daño estructural en la artritis reumatoidea activa moderada a severa, en pacientes mayores de 18 años en los que han fallado otras terapias antirreumáticas. Puede ser utilizado solo o en combinación con antagonistas de TNF. Kineret se encuentra asociado con riesgo incrementado de desarrollo de infecciones severas, en cuyo caso el tratamiento debe ser discontinuado. Los pacientes asmáticos son los que presentan, según estudios el mayor riesgo de desarrollar infecciones severas. En asociación con etanercept las infecciones más reportadas fueron neumonía bacteriana y celulitis.

La neutropenia es frecuentemente reportada especialmente en asociación con antagonistas TNF. La reacción adversa más comúnmente reportada es la reacción en el sitio de inyección con inflamación severa.

Entre las enfermedades malignas asociadas se encontraron el linfoma, cáncer en aparato respiratorio, digestivo y melanoma. A nivel hematológico se observó una franca disminución en el recuento de células blancas a predominio neutrófilo, disminución de plaquetas con un aumento relativo en el porcentaje de eosinófilos.

## **TOCILIZUMAB (ACTHEMRA)**

Aprobado en Europa desde Enero 2009.

Se trata de un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la interleuquina 6 (IL-6). Tocilizumab, en combinación con metotrexate, está indicado para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa que no han respondido o fueron intolerantes a terapias previas con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes, tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en casos de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con el mismo no sea adecuado. Su principio activo es un anticuerpo monoclonal humanizado bloqueante de los receptores de la interleuquina 6 (IL-6), suprimiendo así la actividad de esta citocina, un importante factor desencadenante del proceso inflamatorio.

Tocilizumab, conocido como Acthema: Acthemra fuera de la Unión Europea, fue previamente aprobado en Japón, India y Suecia en Julio de 2008. La Comisión Asesora de Artritis de la FDA recomienda su aprobación, que aún está pendiente.

Las reacciones adversas reportadas con el uso de Tocilizumab incluyen infecciones severas, perforación gastrointestinal en raras ocasiones, y reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia. Las reacciones más

comunes reportadas fueron las infecciones del tracto respiratorio, cefalea, hipertensión, y aumentos reversibles de transaminasas, esto se observa más frecuentemente con dosis altas y en asociación con metotrexate. Un efecto peculiar del Tocilizumab es la neutropenia, que suele ser leve, transitoria y no asociada a infecciones.

Se observó también un aumento del colesterol total, LDL HDL, los triglicéridos, la apolipoproteína A1 y B, y del cociente LDL/HDL. Este aumento es precoz y mantenido sin elevaciones adicionales posteriores El tratamiento concomitante con estatinas mejora el perfil lipídico. La elevación de los distintos lípidos es paralela al descenso de marcadores de inflamación como PCR, amiloide A, haptoglobinas y lipoproteína A.

***Cabe aclarar que los pacientes tratados con este tipo de medicación biológica no deben recibir vacunas a virus vivos durante y hasta tres meses de concluido el tratamiento.***

## **ANÁLISIS DE LOS COSTOS**

El costo es el gasto económico que representa la fabricación de un producto o la prestación de un servicio. Al determinar el costo de producción, se puede establecer el precio de venta al público del bien en cuestión.

En nuestro país es sumamente dificultoso el análisis de los costos en salud dada la falta de registros durante décadas. A su vez en el último tiempo es cuando se asiste a un continuo proceso de desarrollo a nivel mundial en el número y complejidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, con un aumento paralelo de demanda de la población de servicios de salud más complejos y específicos.

Este incremento en los costos es considerado como uno de los principales determinantes que habría estimulado el interés en la investigación de la eficacia y calidad de los servicios de salud.

La OTA (Oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso de los Estados Unidos) define la "tecnología de la salud" como "los medicamentos, dispositivos médicos y quirúrgicos utilizados en la atención médica y los sistemas organizacionales y de soporte al interior de los cuales se provee dicha atención".

El Análisis de Costo-Efectividad o ACE es la técnica de evaluación económica en salud más empleada (Coyle y Drurnmond, 1993), y se caracteriza por la medición de los resultados de la intervención en lo que podríamos denominar "unidades naturales" de resultado, por ejemplo: para programas que reducen la mortalidad (vidas salvadas o muertes evitadas), años de vida, años de vida potencial, años de vida ajustados para la discapacidad (AVAD o DALY); para programas de detección o métodos de diagnóstico: casos detectados; para intervenciones preventivas: casos evitados; para intervenciones recuperativas y de rehabilitación: días de vida saludables, días libres de dolor.

La Red internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías para la Salud (INAHTA, por sus siglas en inglés), define la evaluación de tecnologías en salud como un campo multidisciplinario que estudia las implicancias médicas, sociales, éticas y económicas del desarrollo, difusión y uso de las tecnologías en salud. Su objetivo principal es proporcionar información para la toma de decisiones en los ámbitos de las políticas de salud y de la práctica médica. El objetivo principal es proporcionar información fiable, pertinente, relevante y útil a los profesionales del cuidado de la salud, de forma que ésta sirva para sustentar las decisiones y las políticas en salud; además está orientada a fortalecer la capacidad de gestión y evaluación tecnológica.

En nuestro país los anticuerpos monoclonales y terapias biológicas en general no se encuentran incluidos dentro del Plan Médico Obligatorio.

En cuanto a los costos de los tratamientos con anticuerpos monoclonales los últimos valores existentes a la fecha son:

INFLIXIMAB (REMICADE) LABORATORIO SHERING PLOUGH \$ 7891 Fco. ampolla de 100 mg

ETANERCEPT (ENBREL) LABORATORIO WYETH \$ 10223 Ampollas prellenadas de 50 mg por 4

ADALIMUMAB (HUMIRA) LABORATORIO ABBOTT \$ 9000 Ampolla prellenada de 40 mg por 2

RITUXIMAB (MABTHERA) LABORATORIO ROCHE aproximadamente \$ 14000 para el tratamiento mensual.

ABATACEPT (ORENCIA) LABORATORIO BRISTOL MYERS \$3355Ampolla de 250 mg

TOCILIZUMAB (Actemra) conc perf 200mg/10ml vial 10ml U\$\$ 958.50 – EUROS 639.

## **EL RECUPERO APE**

### **APE (ADMINISTRACION DE PROGRAMAS ESPECIALES)**

La administración de programas especiales es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, en jurisdicción del Ministerio de Salud, con personería jurídica propia y un régimen de autarquía administrativa, económica y financiera.

Creado por Decreto 53/98. Sus funciones son:

- Instrumentar la implementación y la administración de los recursos afectados a los planes y programas de salud provenientes del Fondo Solidario de Redistribución
- Garantizar el acceso a las prácticas de alta complejidad a los beneficiarios del Sistema Nacional de Obras Sociales.
- Entender en la determinación de las prestaciones e insumos que integren los programas especiales, determinando su costo y fijando valores de referencia en función de los precios que cotizan en el mercado.

Por lo tanto el APE debe asegurar a todos los beneficiarios de las obras sociales el acceso a las prestaciones de salud más onerosas dadas por patologías de baja incidencia y alto costo y de carácter crónico. El

principal fin de este organismo es el otorgamiento de subsidios y reintegros a las obras sociales que se tramitan mediante expedientes. El APE no otorga financiamiento a tratamientos considerados subóptimos o interrumpidos sin causa justificada.

La resolución 500/04 APE constituye el marco legal a través del cual la Administración de Programas Especiales permite el otorgamiento de apoyo financiero a las obras sociales, para ser destinado a tratamientos de determinadas patologías de baja incidencia y alto costo.

Por resolución 500/2004. Prestaciones médico asistenciales respaldadas:

- El agente de salud se reconoce como el único obligado frente al beneficiario y el apoyo peticionado al APE no genera obligación de éste.
- Los pedidos y trámites sólo pueden ser efectuados por el agente de salud, no por el beneficiario ni sus familiares.
- El APE financiará en este caso los medicamentos hasta el monto máximo que establezca la gerencia de prestaciones.
- Se requiere un informe de auditoria a cargo de la obra social.
- Rendición de cuentas según resolución APE 7800/03.
- Cada troquel del medicamento a presentar en esta administración de programas especiales deberá contener:  
Nombre del medicamento, presentación, número de identificación del producto, código de barras. Se debe indicar la cantidad presentada.
- Dicha presentación deberá ser rubricada por el médico auditor del Agente del Seguro de Salud.

En el caso de las patologías a tratar con anticuerpos monoclonales, y terapias biológicas, al tratarse de enfermedades crónicas invalidantes, los pacientes tramitan el correspondiente certificado de discapacidad a predominio motriz, y mediante este Certificado de Discapacidad (Ley 22.431 y modificatorias) toda la medicación utilizada tiene recuperado APE a través de esta resolución (500/2004).

## **CONCLUSIONES**

Los agentes biológicos son un grupo importante de tratamiento para muchas enfermedades y se reservan para casos severos o resistentes a la terapia convencional. Para la mayor parte de ellos no existen estudios clínicos suficientes que permitan dar pautas específicas para su uso en la población pediátrica. La decisión de su empleo debe hacerse evaluando seriamente la evidencia médica existente, sopesando los beneficios y potenciales efectos adversos, discutiendo estos aspectos con los padres y los pacientes. Todo parece, pues, más cerca de poder modificar y controlar la historia natural de las patologías autoinmunes y ofrecer alternativas válidas y fiables a los grupos de pacientes más graves.

Las terapias biológicas son una alternativa sumamente costosa, usados para el tratamiento de patologías crónicas, invalidantes, que si bien pueden no proporcionar la cura definitiva, pueden ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente y su familia. Las leyes, resoluciones y el certificado de discapacidad que por lo general se otorga a estos pacientes obligan a las obras sociales y empresas de medicina prepaga a la cobertura de los mismos, lo que les permite a los pacientes acceder a estos tratamientos.

El APE en nuestro país tiene un importante rol en el sistema de salud al tener como función el asegurar el acceso a tratamientos onerosos en patologías crónicas, a través del otorgamiento de subsidios y reintegros contando con el Fondo Solidario de Redistribución.

Desde la Auditoria Médica es fundamental la permanente actualización e información de las nuevas terapéuticas de manera que los pacientes con estas patologías crónicas no pierdan la posibilidad de mejorar su calidad de vida.

Sin duda, existen retos más prosaicos a los que debemos enfrentarnos los médicos implicados diariamente en el cuidado de estos enfermos, que pasan por la creación de estructuras asistenciales modernas y adaptadas a las necesidades reales de una población de pacientes creciente, demandante y por lo general muy bien informada, que consume cada vez más recursos y ocupa un papel relevante en la actividad asistencial.

El gran desafío hoy sigue siendo la utilización racional de estos recursos con el paciente particular, sin caer en el exitismo de lo nuevo perdiendo de vista aquello de "primun non nocere": Lo primero es no hacer daño.

## **GLOSARIO**

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica

FDA: Food and Drugs Administration

AR: Artritis reumatoidea

AIJ: artritis idiopática juvenil

Aps: artritis psoriásica

EA : espondilitis anquilosante

LNH: linfoma no hodking

LH: linfoma hodkin

LES: lupus eritematoso sistémico

IL: interleucina

NK: natural killer

Fec: factores estimulantes de colonias

CD: cluster de diferenciación

FNT: factor de necrosis tumoral

AD: dermatitis atópica

PPD: derivado proteico purificado ( del inglés)

TBC: Tuberculosis

ACE: Análisis costo efectividad

IL: Interleuquina

PCR: proteína c reactiva

APE: Administración de Programas Especiales

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Journal of immunotherapy. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. Weiner Louis. Vol 29. Numer 1. Feb 2006.
  - 2- Winau F Winau R Microbs infect. 2002; 4 185-188.
  - 3- Definición de Inmunoterapia, Diccionario del Cáncer, INC
  - 4- Rotrosen D, Matthews JB, Bluestone JA (2002). «The immune tolerance network: a new paradigm for developing tolerance-inducing therapies» J. Allergy Clin. Immunol.. Vol. 110. n.º 1. pp. 17-23. PMID 12110811.
  - 5- Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al (1999). «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy» N. Engl. J. Med.. Vol. 341. n.º 7. pp. 468-75. PMID 10441602.
  - 6- Biologic therapies: using the immune system to treat cancer. National Cancer Institute website. Disponible en: <http://cis.nci.nih>. Accedido diciembre 2, 2002.
  - 7- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 307-333.
  - 8- FS-9 Immunotherapy. The Leukemia and Lymphoma Society website. Disponible en: <http://leukemia>. Accedido diciembre 2, 2002.
  - 9- Otto SE. Oncology Nursing. 4th ed
  - 10- Instituto Nacional del Cáncer  
<http://www.cancer.gov/>
  - 11- Web [http://cis.nci.nih.gov/fact/7\\_45.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/7_45.htm)).
  - [http://cis.nci.nih.gov/fact/7\\_18.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/7_18.htm)).
- REV CUBANA MED TROP 1998;50(1):31-35
- <tp://es.wikipedia.org/wiki/Inmunoterapia>

12: Cassidy James and Petty Ross. Chronic arthritis in childhood. Cap 9.206:249. Textbook of pediatric rheumatology. 5 edición. 2005 edit: elsevier.

13- [www.anmat.gov.ar/medicamentos](http://www.anmat.gov.ar/medicamentos)

14- [www.fda.gov/drugs](http://www.fda.gov/drugs)

15- [www.kairosweb.com](http://www.kairosweb.com)

16- [www.definicion.de/costo](http://www.definicion.de/costo)

17- [www.fas.org/ota/technology\\_assessment\\_and\\_congress](http://www.fas.org/ota/technology_assessment_and_congress)

18- [www.gerenciasalud.com/art07.htm](http://www.gerenciasalud.com/art07.htm)

19- [www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

20- [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

21- [www.buenapraxisnews.blogspot.com/2009](http://www.buenapraxisnews.blogspot.com/2009)

22- [www.bureaudesalud.com/v2/roche](http://www.bureaudesalud.com/v2/roche)

23- [www.doyma.es/reuma](http://www.doyma.es/reuma)