

Infliximab en infusión intravenosa rápida. Eficacia y complicaciones

David Bañuelos-Ramírez^a, María Magdalena Ramírez-Palma^b, María Elena Balcázar-Sánchez^c y Silvia Sánchez-Alonso^a

^aHospital de Especialidades UMAE. Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho. IMSS. Puebla. México.

^bUnidad de Medicina Familiar núm. 1. IMSS. Puebla. México.

^cConsulta Especializada de Reumatología. Hospital de Especialidades UMAE. Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho. IMSS. Puebla. México.

Objetivo: Comparar la seguridad clínica de la infusión de infliximab rápida (30-45 min) con la tradicional (2 h).

Pacientes y método: Estudio abierto prospectivo con inclusión consecutiva de 150 pacientes con artritis reumatoide (AR) y/o espondiloartritis (EA) rebeldes al tratamiento convencional. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes incluidos para que recibieran 1,5 o 3 mg/kg de peso (según criterio médico) en dos grupos de 75 pacientes: grupo A: pacientes con infusión intravenosa de infliximab rápida (30-45 min) y grupo B: infusión intravenosa tradicional (2 h). El ritmo de infusión se reguló con goteo y regla de 3 y el tiempo se cronometró con reloj digital. De todos los pacientes incluidos se recogieron datos sobre posibles efectos secundarios, así como parámetros de eficacia (escala analógica visual del dolor, número de articulaciones dolorosas y tumefactas), y se comparó las del grupo de infusión rápida de infliximab con las del de infusión tradicional.

Resultados: Todos los pacientes concluyeron el estudio sin complicaciones serias. En el grupo de infusión rápida 3 pacientes manifestaron sensibilidad en el brazo canalizado y se presentó enrojecimiento facial en 7 más. La presencia de efectos secundarios no fue significativamente diferente en relación con la velocidad de infusión. Tampoco se observaron diferencias con respecto a la velocidad de infusión en relación con la dosis y la enfermedad de base de los pacientes (AR y/o EA). Con ambas formas de infusión, infliximab se mostró eficaz en el control de los síntomas de los pacientes, sin diferencias significativas entre ellas.

Conclusiones: La ausencia de efectos secundarios destacables asociados a la reducción del tiempo de infusión de infliximab permite señalar que la infusión rápida puede ser un método a tener en cuenta para optimizar las prestaciones de los hospitales de estancia corta para terapias biológicas.

Palabras clave: Infliximab. Infusión rápida. Seguridad. Eficacia.

Rapid Application of Infliximab. Efficacy and Complications

Objective: To compare the clinical safety of the rapid infusion of infliximab (30-45 min) with the traditional one (2 h).

Patients and method: Open, prospective study with the consecutive inclusion of 150 patients with rheumatoid arthritis (RA) and/or spondyloarthritis (AS), resistant to conventional treatment. Patients were randomly distributed to receive 1.5 or 3 mg/kg (according to medical criteria) into 2 groups of 75 patients. Group A: patients received a rapid infusion of infliximab (30-45 min) and group B: traditional intravenous infusion (2 h). The rhythm of infusion was regulated through drip counts and the rule of threes and time was counted on a digital chronometer. Data was obtained from all patients included on possible side effects, as well as efficacy parameters (visual analog scale for pain, tender, and swollen joint counts), and comparisons were made between the rapid infusion group and the traditional infusion group.

Results: All patients concluded the study without serious complications. In the rapid infusion group 3 patients had hypersensitivity in the infusion arm and erythema was present in 7 more. The presence of side effects was not significantly different in relation with the infusion speed. Differences were not found in relation to the dosage or the type of illness (RA and/or AS) either. The efficacy of Infliximab for symptom control showed no differences using both types of infusion.

Conclusions: The absence of noticeable secondary effects associated with the reduction in the time of infusion of infliximab permits us to point out that a reduction in the time of infusion of infliximab can be a method to optimize hospital resources concerning the outpatient clinic for biologic therapy.

Key words: Infliximab. Rapid Infusion. Safety. Efficacy.

Correspondencia: Dr. D. Bañuelos-Ramírez.
Retorno del Bronce # 5, Fracc. San Bernardo. 72040 Puebla. México.
Correo electrónico: davra@43yahoo.com; davra43@hotmail.com

Manuscrito recibido el 18-12-2005 y aceptado el 22-3-2007.

TABLA 1. Signos, síntomas y variación de las constantes vitales en dos grupos que recibieron infiximab

	Infiximab en tiempo reducido (n = 75)			Infiximab en 2 h (n = 75)			P
	Inicial	Mitad infusión	Final infusión	Inicial	Mitad infusión	Final infusión	
PA, mmHg	100/74	130/80	115/70	110/60	120/70	110/70	ns
FC, lat/min	70	76	78	74	78	72	ns
FR, resp/min	16	20	18	18	20	19	ns
Enrojecimiento facial (n)	7						ns
Ardor en el brazo (n)	4			1			ns

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; PA: presión arterial.
Sin diferencias en las pruebas de la t con variancia ponderada o pareada y prueba de la χ^2 .

Introducción

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina proinflamatoria con múltiples efectos deletéreos en diversos sistemas, de los que los más relevantes para la práctica médica son el gastrointestinal y el articular¹⁻⁴. El TNF α circula en el plasma como un trímero que se une a los receptores transmembrana del TNF, lo que culmina en generar una serie de señales intracelulares que participan tanto en la inflamación aguda como en la crónica⁵⁻⁷. Se ha estudiado ampliamente su presencia y su aumento en diversos procesos, de los cuales las espondiloartropatías (EA) y la artritis reumatoide (AR) son los más relevantes⁷⁻¹⁰.

A su vez, el infiximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico con la función primaria de unirse a las formas transmembrana y solubles del TNF α , que logra su bloqueo y la consecuente pérdida de acción y señales que generaría¹¹⁻¹⁴.

El infiximab tiene una vida media prolongada (9,5 días). Una sola dosis de 3 a 10 mg alcanza rápidamente concentraciones terapéuticas que persisten durante 8 semanas¹⁵.

Las recomendaciones del fabricante para la administración del Remicade indican que debe ser en solución salina, en forma de infusión intravenosa en un período de 2 h, con supervisión médica. Después de la infusión, los pacientes deben ser observados por lo menos 1-2 h a fin de vigilar la aparición de cualquier efecto adverso. La frecuencia de reacciones secundarias puede variar desde el 8 hasta el 19%^{16,17}.

Además de esta información ampliamente documentada en la literatura, hay escasos datos de otras formas de administración¹⁸ y no encontramos ninguna publicación amplia en la que se analice la seguridad y la eficacia del infiximab en infusión rápida. Sólo una carta al editor¹⁹ en 2005 menciona la posibilidad de reducir el tiempo de administración del infiximab. En nuestro servicio contamos con experiencia previa sobre administración de infiximab²⁰; con el objeto de ampliarla y a la vez res-

ponderarnos a interrogantes, como tolerancia a la variación en el tiempo de infusión, diseñamos el presente estudio, que ahora publicamos en forma extensa, tras una presentación preliminar²¹ (tabla 1).

Pacientes y método

Estudio prospectivo y abierto de 3 meses de duración (efectuando una infusión de infiximab por mes), con inclusión consecutiva de 150 pacientes con AR (según criterios del ACR) y EA (según criterios ASAS group) controlados en el servicio de reumatología de nuestro hospital. Todos los pacientes incluidos eran rebeldes al tratamiento convencional según criterios del CMR y se los distribuyó aleatoriamente a que recibieran 1,5 o 3 mg/kg de peso (según criterio médico) en dos grupos de 75 pacientes: grupo A: pacientes con infusión intravenosa de infiximab rápida (30-45 min) y grupo B: infusión intravenosa tradicional (2 h). A todos los pacientes se les informó del estudio y se obtuvo su consentimiento, y el protocolo se registró ante el comité de investigación y ética de nuestro hospital (UMAE).

La monitorización de los pacientes incluyó: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, interrogatorio y vigilancia de efectos secundarios y parámetros de eficacia (escala visual analógica del dolor, número de articulaciones dolorosas y tumefactas). Todas las aplicaciones se efectuaron en área de infusión y las mediciones, la vigilancia y la aplicación las hicieron los autores. El ritmo de infusión se reguló con goteo y regla de 3 y el tiempo se cronometró con reloj digital. Las soluciones salinas, los equipos de venoclisis y demás instrumental para realizar las infusiones fueron similares para ambos grupos. El infiximab (Remicade®) para infusión intravenosa se preparó, de acuerdo con las indicaciones del propio fabricante, diluyéndolo en el frasco de 100 mg en 250 ml de solución fisiológica, una vez que el paciente estuviera canalizado en vena periférica y se hubiera comprobado su

permeabilidad. Los primeros 50 ml se aplicaron en forma lenta, tras lo cual se aumentó el goteo a los pacientes del grupo A que recibían el esquema de infusión rápida, para que la solución total de 250 ml pasara en el tiempo programado para este grupo (30-45 min). En la misma área de infusión y en el mismo horario concurrían pacientes que recibían el infliximab de la manera tradicional (2 h) y de manera rápida (30-45 min). Durante la infusión y todo el tiempo que duró este estudio, los pacientes estuvieron vigilados por la enfermera de reumatología y uno de los médicos reumatólogos en un área cercana al sitio de aplicación de medicamentos, que cuenta con las medidas suficientes para revertir cualquier evento secundario. Los datos considerados como variables de estudio de cada paciente se registraron en hojas separadas, diseñadas ex profeso, además de un registro de medicamentos biológicos y otros inmunosupresores que se ha establecido en nuestro servicio. Los resultados finales se procesaron con estadística descriptiva aplicando para variables continuas las pruebas de la *t* de Student con variancia ponderada, la de la *t* de Student para datos apareados y la de la χ^2 para variables cualitativas.

Resultados

Ninguno de los pacientes en ningún grupo tuvo efectos secundarios graves que obligaran a retirar el fármaco. Los dos grupos de tratamiento con infliximab (infusión rápida y tradicional) estaban equilibrados con respecto al porcentaje de reumatismo incluidos (AR y EA), y el tratamiento de base efectuado (metotrexato 15 mg semanales + AINE y prednisona 5 mg cada 24 h para AR y AINE para EA), que prosiguió de manera estable a lo largo de todo el estudio. En el grupo A, 32 pacientes recibieron dosis de 1,5 mg/kg y 43 recibieron 3 mg/kg; en el grupo B, 21 pacientes recibieron dosis de 1,5 mg/kg y 54 recibieron dosis de 3 mg/kg, sin diferencias significativas en cuanto al número de pacientes y dosis administrativas entre ellos; con 6 de los pacientes de mayor edad hubo dificultades en la canalización de las venas, lo que se solucionó cambiando la vía de acceso a la vena por mariposa número 23 en lugar de punzocat y sin utilización de ligadura. Los signos vitales no se modificaron ostensiblemente durante la infusión y sólo se observa una elevación moderada en la presión arterial, sin diferencias significativas entre los grupos comparados, a la mitad de la infusión que tiende a regresar al final y se normaliza 1 h después de concluir el procedimiento. En el grupo infliximab en infusión rápida, 3 (5,33%) pacientes refirieron aumento en la sensibilidad durante la infusión en el brazo canalizado, que no se acompañó de enrojecimiento, induración o algún otro signo de flebitis, frente a sólo 1 en el grupo de infusión a ritmo tradi-

cional ($p = ns$). En 7 (5,25%) pacientes del grupo A se observó un enrojecimiento facial que se iniciaba en forma periorbicular y no fue más allá del cuello, frente a ninguno en el grupo B. El enrojecimiento desapareció en la primera hora tras la infusión y no se acompañó de ninguna complicación asociada. Ningún paciente recibió de forma habitual premedicación o antihistamínicos en ninguna de las aplicaciones. Durante el tiempo de aplicación del esquema estudiado no observamos ningún caso de broncospasmo, hipotensión, cefalea u otros u otros efectos secundarios en la literatura y relacionados con la aplicación de terapia biológica. Finalmente no se observaron diferencias significativas con respecto a los efectos secundarios entre los dos grupos en relación con la dosis administrada de 1,5 y/o 3 mg/kg de peso de infliximab. En cuanto a la eficacia, las dos formas de infusión de infliximab fueron eficaces, sin diferencias significativas entre ellas en el control de los síntomas tanto de los pacientes con EA (la escala visual analógica del dolor vertebral se redujo en el 46%, de 7,5 a 3,5 cm de promedio en ambos grupos) como en los pacientes con AR (la cuenta de articulaciones dolorosas se redujo en promedio un 65% y la cuenta de articulaciones inflamadas en un el 80%).

Discusión

En múltiples ocasiones existe la necesidad de optimizar los recursos en los sistemas de salud, y debe hacerse sin comprometer el estado general de los sujetos usuarios de nuestros servicios. En nuestra UMAE el crecimiento poblacional y la posibilidad de ofrecer a un número mayor de pacientes reumáticos los beneficios de los nuevos tratamientos nos han impulsado a probar esquemas terapéuticos diferentes. Uno de ellos es el que hemos presentado de reducción del tiempo de infusión de infliximab, y que, a la vista de los excelentes resultados de seguridad y eficacia de este estudio, continuamos llevando a cabo en forma cada vez más frecuente. Los datos reportados no muestran diferencias con respecto a la eficacia del fármaco entre las dos pautas de infusión con independencia del reumatismo de base del paciente (AR y/o EA), lo que apoyaría el hecho de que la eficacia del infliximab estaría más directamente relacionada con la vida media del medicamento y la dosis administrada que con el tiempo de infusión^{15,16}. En nuestro estudio ningún paciente presentó ninguna complicación grave que obligara a retirar el fármaco. El porcentaje de eventos adversos encontrados, un 9,33% de enrojecimiento facial y un 5,33% de sensación ardorosa en el brazo canalizado, no están más allá de lo comunicado en la literatura, que llega a cifras del 8 y hasta el 19% de los casos^{17,18}. No encontramos tampoco diferencias en la aparición

de efectos secundarios en relación con el sexo, la edad y la enfermedad de base de los pacientes. En ambos grupos y sin diferencias significativas entre ellos, se observó una elevación moderada de la presión arterial en un porcentaje de pacientes. Esta elevación de la presión arterial se observó en el tiempo medio de la infusión, y desaparece al poco tiempo, por lo que podría estar relacionada con la solución salina administrada en la infusión. Finalmente y en general, es importante resaltar que en este estudio no se han observado diferencias significativas con respecto a la aparición de efectos secundarios entre los dos grupos de infusión, incluso cuando los datos se comparan por separado dependiendo de la dosis administrada, de 1,5 mg/kg de peso y/o 3 mg/kg, lo que indica, pues, que a 1,5 y 3 mg/kg de peso ambas pautas de administración son seguras para estos pacientes. Aunque Van Vollenhoven et al¹⁹ han publicado resultados similares con la infusión de infliximab en 1 h, nuestro estudio es el primer estudio amplio publicado que apoya la seguridad de aumentar la velocidad de infusión de infliximab²⁰.

El estudio presentado se ha realizado con dosis de infliximab de 1,5 y 3 mg/kg de peso, que no son las más habituales en la práctica clínica para el tratamiento de estos reumatismos. Las dosis utilizadas según el criterio médico para cada paciente se escogieron por las dificultades económicas de nuestra institución y con el fin de que el mayor número de pacientes pudiera beneficiarse de estas terapias. Por otra parte, la dosis de 3 mg/kg de peso es la de elección en pacientes con AR. Además, recientes estudios indican que hasta un 60% de los pacientes con EA podrían ser tratados de forma eficaz con dosis de 3 mg/kg de peso.

Nuestro estudio, sin embargo, presenta varias debilidades que dificultan la extrapolación de los datos a la práctica clínica habitual: *a)* en el estudio se compara la seguridad de infliximab de forma conjunta en pacientes con EA y AR, cuando esas enfermedades pueden presentar perfiles de seguridad diferentes con infliximab. Sin embargo, los datos de la literatura señalan perfiles similares y además, en los subanálisis separando a los pacientes por su reumatismo de base, tampoco hemos encontrado diferencias; *b)* las dosis administradas de 1,5 y 3 mg/kg de peso no se ajustan al tratamiento habitualmente recomendado, en especial para pacientes con EA (5 mg/kg de peso). Esto, obviamente, puede suponer que la velocidad de infusión (dosis administrada por minuto) sea igual para 1,5 mg/kg en infusión de 30 min que para 5 mg/kg en 2 h. Sin embargo, cuando se ha analizado los resultados sólo con los pacientes que recibieron 3 mg/kg de peso de infliximab (dosis recomendada para AR y utilizada ocasionalmente en EA), tampoco se han observado diferencias en cuanto a efectos secundarios en relación con las dos pautas de tratamiento utilizadas.

Algunos de los pacientes que recibieron el infliximab en tiempo acortado ya lo habían recibido en forma tradi-

cional de 2 h de infusión²¹. Aunque en la literatura está reconocido que la aparición de efectos secundarios serios, mediada por anticuerpos y otros mecanismos de hipersensibilidad, se incrementa con el número de infusiones o con la readministración con intervalos libres de infliximab de 2-4 años, ninguna de estas circunstancias se dio en ninguno de los dos grupos de estudio. En una comunicación reciente²² se informa de la experiencia que sobre seguridad y satisfacción de los pacientes se logra con un programa de aplicación en forma extrahospitalaria, sugiriendo que con la terapia biológica aún hay posibilidades por explorar.

En conclusión, hay datos que permiten sugerir que la administración de infliximab, al menos a la dosis de 3 mg/kg de peso, puede realizarse de forma segura en infusión rápida de 30-45 min. La confirmación de estos datos con estudios más amplios y utilizando las dosis habitualmente empleadas en la práctica clínica sería muy interesante para planear y reducir costes en la terapia biológica.

Bibliografía

- Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1664-9.
- Demetter P, De Vos M, Van Huisse JA, Baeten D, Ferdinande L, Peeters H, et al. Colon mucosa of patients both with spondyloarthritis and Crohn's disease is enriched with macrophages expressing the scavenger receptor CD163. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:321-4.
- Bell S, Kamm MA. Antibodies to tumour necrosis factor alpha as treatment for Crohn's disease. *Lancet.* 2000;355:858-60.
- Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Hershens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2002;46:755-65.
- Yazdani-Biuki B, Stadlmaier E, Mulabecirovic A, Brezinschek R, Tilz G, Demel U, et al. Blockade of tumour necrosis factor α significantly alters the serum level of IgG and IgA rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1224-6.
- Barrera P, Joosten LA, Den Broeder AA, Van de Putte LB, Van Riel PL, Van den Berg WB. Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNF α in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:660-9.
- Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:529-36.
- Van Oosterhout M, Levarht EWN, Sant JK, Huizinga TWJ, Toes REM, Van Laar JM. Clinical efficacy of infliximab plus methotrexate in DMARD naïve and DMARD refractory rheumatoid arthritis is associated with decreased synovial expression of TNF α and IL18 but not CXCL12. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:537-43.
- Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1128-32.
- Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Volugari PV, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1218-20.
- Familian A, Voskuyl AE, Van Mierlo GJ, Heijst HA, Twisk JW, Dijkamns BA, et al. Infliximab treatment reduces complement activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1003-8.
- Akinson JP. C-reactive protein: a rheumatologist's friends revisited. *Arthritis Rheum.* 2001;44:995-6.
- Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodeling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:529-36.

14. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1681-90.
15. Maini R, St Clair EW, Breedved F, Furst D, Kolden J, Weissman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999;354:1932-9.
16. Fitzcharles MA, Clayton CS, Menard HA. The use of infliximab in academic rheumatology practice: an audit of early clinical experience. *J Rheumatol.* 2002;29:2525-30.
17. Neven N, Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BAC, et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:645-6.
18. Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, Argyropoulou MI, Efremidis S, Drosos AA. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:102-3.
19. Van Vollenhoven, Gullström, Klareskog L. Feasibility of 1 hour infliximab infusions [carta]. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:654.
20. Bañuelos-Ramírez D, Rojas-Rodríguez J, Holguín-Dorador IG. Anticuerpos monoclonales anti-TNF α , más metotrexato en artritis reumatoide resistente. *Rev Mex Reumat.* 2003;18:281-6.
21. Balcázar-Sánchez ME, Bañuelos-Ramírez D, Salinas-Saldivar S, Sánchez-Alonso S. Estudio comparativo de aplicación de infliximab en 2 horas vs 1/2 hora a 45 minutos. *Rev Mex Reumat.* 2005;20:69.
22. Van Eijk Y, Boonen A, Schulpen G, Schrijnemaekers V, Fiolet H, Van del Linden Sj. Safety and patient satisfaction of infliximab administration in an extramural setting supervised by a rheumatology specialist nurse. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:276.