CM Comité de Medicamentos

USO CLÍNICO

Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped (EICH) (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Profilaxis de EICH:

Se utiliza asociado a otros inmunosupresores, en general, inhibidores de la calcineurina. Se inicia por vía intravenosa, en forma de metilprednisolona, en el día +7 a dosis de 0,5 mg/kg/día (en 2 dosis), subiendo la dosis a 1 mg/kg/día en el día +14. Se pasa a vía oral cuando el paciente lo tolere. Es recomendable iniciar un descenso gradual de la dosis en torno al mes postrasplante y retirarlos lo antes posible (si no existe EICH).

Tratamiento de EICH:

Aguda: se usa metilprednisolona por vía intravenosa a 2 mg/kg/día, repartido en 2-3 dosis. Se ha realizado un estudio aleatorizado comparando el tratamiento precoz de la EICH aguda con dosis estándar (2 mg/kg/día) frente a dosis altas (10 mg/kg/día), sin mejorar la tasa de respuesta de la EICH aguda ni prevenir la progresión a grado IV con las altas dosis.

Cuando existe tolerancia digestiva se pasa a vía oral y se disminuye la dosis según evolución. Generalmente va asociado a otros inmunosupresores.

Crónica: normalmente se usa metilprednisolona o prednisona oral a 1 mg/kg/día, en 2 dosis. Se usa solo en pacientes de bajo riesgo (no trombopénicos) y asociado a ciclosporina u otro inmunosupresor en los de alto riesgo. Se pueden usar dosis altas a 10 mg/kg/día durante 4 días.

Se valora la respuesta a los 3-6 meses del inicio: si remisión completa, reducción de dosis cada 2 semanas en 3 meses hasta 0,5/mg/kg/día, pasando a pauta en días alternos. Mantener 3 meses más esa dosis, e iniciar descenso lento hasta suspender.

Si no hay respuesta o progresa al mes de tratamiento se pasa a una segunda línea.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajuste de dosis. La forma oral no es dializable, pero la metilprednisolona por vía intravenosa se dializa en el 5-20%.

Administración:

Vía oral: los comprimidos deben ser ingeridos sin masticar, con una cantidad de líquido suficiente (aproximadamente medio vaso de agua), durante o inmediatamente después de una comida. Se recomienda que la dosis total diaria sea administrada por la mañana.

Vía intravenosa: tras su reconstitución y dilución administrar por vía intravenosa en 15-30 minutos y las dosis altas (10 mg/kg) en infusión lenta de 30-60 minutos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los corticoides.
- Administración de vacunas de virus vivos.

PRECAUCIONES

El empleo de glucocorticoides podría debilitar la respuesta inmune, pudiendo producirse nuevas infecciones, activarse microorganismos oportunistas y manifestarse infecciones latentes.

Se han notificado arritmias cardiacas y paro cardiaco en pacientes tratados con pulsos intravenosos de altas dosis de metilprednisona, incluso en pacientes que no presenten anomalías cardiacas conocidas. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha durante el tratamiento y algunos días después de la interrupción del tratamiento.

Se recomienda que los pacientes tratados con dosis terapéuticas de glucocorticoides no sean vacunados, porque la respuesta mediada por anticuerpos podría ser inadecuada o podrían desarrollarse complicaciones neurológicas.

Los pacientes con reactividad a la tuberculina deben ser monitorizados cuidadosamente, a causa del riesgo de reactivación. Es recomendable administrar quimioprofilaxis a estos pacientes durante tratamientos de larga duración con glucocorticoides.

El estado metabólico de los pacientes diabéticos debe ser monitorizado (riesgo de empeoramiento del control metabólico) y, si fuera necesario, la medicación antidiabética debe ser ajustada.

- Particularmente tras un tratamiento prolongado con dosis relativamente altas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de retención de sodio y fluidos y una tendencia hacia hipopotasemia.
- En casos graves de hipertensión e insuficiencia cardiaca debe tenerse en cuenta un posible incremento de la hipertensión y un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
- En el tratamiento de larga duración con glucocorticoides, son necesarios controles médicos regulares, incluyendo los controles oftalmológicos, debido a la posible aparición de opacidades en el cristalino, e incremento de la presión intraocular.
- Se recomienda evitar la supresión brusca de un tratamiento prolongado debido al riesgo de precipitación de un episodio de insuficiencia adrenocortical aguda
- Los efectos de los glucocorticoides están potenciados en pacientes hipotiroideos o en los pacientes con cirrosis hepática, por lo que podría ser necesaria una reducción de la dosis.

El tratamiento a largo plazo con corticoides puede producir osteoporosis.

En niños las dosis elevadas de metilprednisolona pueden producir pancreatitis agudas graves.

También se ha visto un incremento de la presión intracraneal (con síntomas como papiledema, parálisis oculomotora, pérdida visual, cefalea).

EFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) para el resto consultar la ficha técnica.

- Trastornos endocrinos: distribución anormal de grasas, aumento de los niveles de glucemia.
- Trastornos vasculares: retención de sodio, acumulación de agua, aumento de excreción de potasio.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cambios en la piel (estrías, atrofia cutánea, acné, petequias).
- Trastornos de sangre: enlentecimiento cicatrización de heridas.
- Trastornos musculoesqueléticos: osteoporosis.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Diuréticos eliminadores de potasio: posible potenciación de la toxicidad por aumento de la hipopotasemia.
- Estrógenos, anticonceptivos orales: posible potenciación del efecto o toxicidad de los corticoides por una inhibición de su metabolismo hepático. Se aconseja vigilancia clínica, sobre todo durante el periodo de reducción de la dosis del corticoide.
- Glucósidos cardiotónicos: existe riesgo de hipocalemia con aumento de la toxicidad cardiaca.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): posible disminución la absorción oral del corticoide.
- Salicilatos: posible disminución de las concentraciones de salicilato, con pérdida de actividad, por posible aumento de su eliminación. La asociación conjunta de ambos fármacos puede aumentar la incidencia de úlcera gástrica o hemorragia intestinal.
- Teofilina: posible alteración de la acción farmacológica de ambos fármacos.
- Toxoides y vacunas: los corticoides disminuyen la respuesta inmunológica a vacunas y toxoides, también promueven la replicación de los gérmenes de las vacunas vivas atenuadas. La vacunación rutinaria debiera ser diferida en pacientes tratados con corticoides.
- Anfotericina B: posible aumento de la hipopotasemia.
- Anticoagulantes orales: posible aumento o reducción del efecto anticoagulante, haciéndose necesario un control de los índices de coagulación.
- Anticolinesterasa (neostigmina, piridostigmina): descritos casos de antagonismo del efecto de los anticolinesterasa, con depresión muscular.
- Antidiabéticos: los glucocorticoides pueden aumentar los niveles de glucosa.
- Antiinflamatorios no esteroídicos (indometacina) y alcohol: posible aumento en la incidencia o incremento de la gravedad de úlceras gastroduodenales.
- Bloqueantes neuromuscular no despolarizantes: algunos informes describen que prednisona e hidrocortisona antagonizan el bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal tratados con pancuronio.
- Ciclosporina: se ha comunicado posible reducción del metabolismo hepático del corticoide.

Estudios similares han evidenciado un aumento de las concentraciones plasmáticas mínimas de ciclosporina. Hay evidencias clínicas de convulsiones en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea tratados con metilprednisolona. También se ha observado un aumento de la incidencia de hiperglucemia y diabetes en pacientes sometidos a trasplante renal.
  - Aumentan concentraciones plasmáticas de los corticoides: claritromicina y eritromicina, ciclosporina, zumo de pomelo, azoles, diltiazem.
  - Disminuyen las concentraciones plasmáticas de los corticoides: carbamazepina, antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o primidona, rifampicina, rifabutina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Vía oral: algunas presentaciones comerciales contienen lactosa, comprobar antes de administrar en caso de alergia o intolerancia.
- Vía parenteral (intravenosa o intramuscular): excipientes: algunas presentaciones comerciales contienen lactosa, comprobar antes de administrar en caso de alergia. Contiene sodio en diferente proporción según la presentación comercial.

Preparación:

- Ampollas de 8, 20, 40 mg y 125 mg, reconstituir con 2 ml de agua para inyección (API).
- Ampollas de 250 mg, reconstituir con 5 ml de API.
- Ampollas de 500 mg, reconstituir con 7,8 ml de API.
- Ampollas de 1 g, reconstituir con 15.6 ml de API.
- Una vez reconstituido diluir en suero fisiológico al 0,9% o glucosado al 5% para su administración intravenosa.

Estabilidad: se recomienda uso inmediato, aunque las soluciones son física y químicamente estables 48 horas.

Incompatibilidades: no mezclar con otros medicamentos. Las equivalencias de los corticoides son:

- Dexametasona: 0,75 mg.
- Prednisona/prednisolona: 5 mg.
- Metilprednisolona: 4 mg.
- Hidrocortisona: 20 mg.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha (prednisona, metilprednisolona y budesonida oral).

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 16/11/2020]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71866/FT_71866.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto
- Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, *et al*. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2010 Aug;45(8):1347-51.
- Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, *et al.* Early Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease With High- or Low-Dose 6-Methylprednisolone: A Multicenter Randomized Trial From the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Blood. 1998;92:2288-93.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).