

FARMACOS TIPO ANTIRREUMÁTICOS

Definición: Un sistema inmunológico (de defensa del cuerpo) sano combate a los agentes invasores, tales como los microorganismos patógenos. Las personas que tienen enfermedades autoinmunes o inflamatorias, presentan alteraciones en el funcionamiento de dicho sistema. Se vuelve hiperreactivo y reacciona aunque no exista infección que atacar, o erróneamente arremete contra las células y los tejidos sanos del cuerpo. El resultado final es una inflamación que puede perjudicar las articulaciones y afectar órganos y sistemas del cuerpo. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, o FARME, actúan para retrasar o detener la inflamación al suprimir la hiperactividad del sistema inmunológico. Esto ayuda a bajar la inflamación y la rigidez, disminuir o prevenir el daño articular y preservar la salud de los órganos vitales.

Clasificación: Hay básicamente tres subclases de FARME.

- Los llamados “tradicionales” o “convencionales” son los medicamentos de elección para controlar la artritis autoinmune.
- La segunda son los modificadores de la respuesta biológica, o agentes biológicos altamente especializados introducidos en los años noventa. Éstos están dirigidos a las moléculas específicas que disparan la reacción inflamatoria.
- La subclase más reciente de FARME tiene como blanco otras células implicadas en la inflamación.

Mecanismo de acción:

Los DMARD actúan de diferentes maneras para modificar la manera en que responde el sistema inmunitario y esto ayuda a retrasar o detener la inflamación. Y dado que la inflamación juega un papel en muchas enfermedades, retrasarla o detenerla ayuda a aliviar los síntomas y podría reducir la rapidez con que la enfermedad empeora.

Los FAMEs tienen mecanismos de acción muy diferentes e incluso algunos de ellos no son completamente conocidos. Estos medicamentos tienen por finalidad normalizar las funciones del sistema inmune que se ven alteradas en las enfermedades antes señaladas por medio de mecanismos de inmunomodulación que se ejercen sobre los procesos efectoros del sistema inmune. Cada FAME tiene una estrategia de administración distinta, protocolos de seguimiento e indicaciones particulares. Por esa razón su prescripción y cualquier

modificación sobre su posología son prerrogativas del reumatólogo.

Indicación:

Los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se utilizan para muchas afecciones diferentes. Reducen la inflamación, alivian síntomas como el dolor y pueden ayudar a retrasar la evolución de algunas enfermedades. En el caso de algunas afecciones, como la artritis reumatoide, pueden ayudar a prevenir el daño a las articulaciones y la discapacidad cuando se empieza a tomarlos temprano. Los DMARD se utilizan para tratar afecciones tales como:

- Artritis reumatoide.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés).
- Espondilitis anquilosante.
- Artritis idiopática juvenil (JIA, por sus siglas en inglés).

Dosis y eventos adversos

No biológicos (convencionales)

Metotrexato (MTX). Es un análogo estructural del ácido fólico con un efecto antiproliferativo por su acción sobre el metabolismo de las purinas y las pirimidinas. Se administra a una dosis de 5-10 mg/semana, vía oral durante 4 semanas, 15 mg/semana durante las 4 semanas siguientes y posteriormente aumentar hasta 20-25 mg/semana en función de la eficacia y toxicidad. Se administra junto con ácido fólico (5-10 mg/semanales) 24 horas después de la administración del MTX.

Los efectos secundarios más frecuentes consisten en alteraciones gastrointestinales y estomatitis, rash macular de predominio en extremidades, alopecia, fiebre, y síntomas del sistema nervioso central como cefalea, cansancio y dificultad de concentración, generalmente asociados al día de la toma, siendo la principal causa de suspensión; algunos de estos efectos adversos pueden mejorar administrando el fármaco por la noche o cambiando la vía de administración de oral a parenteral.

Cloroquina e Hidroxicloroquina. La cloroquina se utiliza a dosis de 250 mg/día, sin superar la dosis de 4 mg/kg/día y la hidroxicloroquina se utiliza a dosis de 200 a 400 mg/día, sin

superar 6,5 mg/kg/día. Tanto uno como otro son fármacos seguros utilizados a las dosis recomendadas.

La toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal) y cutánea (rash, urticaria y prurito) son los efectos adversos más frecuentes, pero habitualmente no requieren la suspensión del fármaco.

Sales de Oro Parenterales. Se administra por vía IM a dosis crecientes de 10, 25 y 50 mg semanales, manteniendo posteriormente la dosis de 50 mg (generalmente de 6 a 24 meses) o ajustándola en función de la respuesta clínica y/o efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes son la toxicidad muco-cutánea, que en ocasiones se asocia con la inducción de una remisión duradera de la enfermedad.

Leflunomida. La leflunomida es un derivado isoxazol que interfiere con la síntesis de pirimidinas. Se inicia con una dosis de 100 mg/día durante 3 días y se continúa con 20 mg/día de forma continuada. También se puede obviar la dosis de carga e iniciar el tratamiento directamente a una dosis de 20 mg/día, obteniéndose la máxima eficacia más lentamente pero con mejor tolerancia. En caso de mala tolerancia y/o toxicidad, se puede reducir la dosis a 10 mg/día.

Los efectos adversos más frecuentes son la diarrea (hasta un 17%), náuseas (9%) y dolor abdominal (6%). También son frecuentes las infecciones respiratorias altas (hasta un 15%)

Sulfasalazina (SSZ). Se administra en una dosis de 2-3 g/día vía oral repartida en dos o tres tomas.

Efectos adversos los más frecuentes son a nivel del SNC (cefalea, vértigo) y del gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos, y dolor abdominal).

Ciclosporina A (CSA). Se administra a una dosis de entre 2,5 mg/kg/día, vía oral, incrementándose en 0,5mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día. Sus principales efectos adversos son la nefropatía y la hipertensión arterial; la neurotoxicidad puede ser aguda, generalmente reversible, o crónica y progresiva.

Azatioprina (AZA). Se utiliza a una dosis de entre 50 y 150 mg/día, aconsejándose iniciar con 25-50 mg/día la primera semana y aumentar 0,5 mg/kg cada 4-6 semanas hasta obtener

respuesta ó hasta un máximo de 3 mg/kg/día; la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal.

Sus efectos secundarios más frecuentes son: la intolerancia gastrointestinal (20%), las alteraciones hematológicas y la susceptibilidad a infecciones. Anorexia, náuseas y vómitos son las alteraciones gastrointestinales más frecuentes.

Ciclofosfamida (CFA). Para el tratamiento oral se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día; en caso de insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

En cuanto a los efectos adversos, la CFA produce una depresión medular reversible y dosis-dependiente que alcanza un valle en la cifra de leucocitos en torno a los 8-14 días de la administración del fármaco, por lo que la dosis debe ajustarse. Puede producirse anemia, trombopenia y aplasia medular que son reversibles tras la suspensión del fármaco.

FARMEs BIOLÓGICOS

Fármacos Anti-TNF

En la actualidad existen tres fármacos anti-TNF comercializados:

- El infliximab es un anticuerpo quimérico que se administra en perfusión intravenosa. Se inicia a una dosis de 3 mg/kg de peso en la semana 0, 2 y 6, separando el intervalo de administración a partir de entonces a cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia primaria o secundaria.
- El etanercept es una proteína de fusión que consta de la fracción constante de una inmunoglobulina pegada a un receptor de TNF. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 50 mg una vez por semana o a una dosis de 25 mg dos veces por semana.
- El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se administra a una dosis de 40 mg una vez cada dos semanas. En algunos pacientes se puede disminuir el intervalo de administración a una vez cada 7-10 días
- Los principales efectos adversos de la medicación tienen que ver con el riesgo de infección, el riesgo de tumores, y el desarrollo de autoinmunidad y fenómenos de desmielinización.

Rituximab. Se administra en perfusión intravenosa lenta a razón de dos infusiones de 1.000 mg separadas por 2 semanas. Se administra junto a 100 mg IV de metilprednisolona antes de la infusión para reducir las reacciones infusionales.

Los principales efectos adversos son las reacciones infusionales, sobre todo con la primera infusión. Se ha observado un ligero aumento en el riesgo de desarrollar infecciones, aunque no se ha observado un incremento en el riesgo de infecciones oportunistas ni de tuberculosis, por lo que parece más seguro que otros fármacos biológicos en estas circunstancias.

Abatacept (ABT). Se utiliza en una primera infusión IV a una dosis variable según el peso del paciente: 500 mg si el peso es 100 kg.

Existen reacciones adversas infusionales que generalmente son leves a moderadas. El riesgo de infección está también incrementado, pero no parece haber un aumento de infecciones oportunistas ni mortalidad.

Tocilizumab (TCZ). Se administra en una primera infusión IV a una dosis variable de 8 mg. Posteriormente se administra la misma dosis a las 2 y 4 semanas, y mensualmente desde entonces. La dosis puede reducirse a 4 mg en caso de efectos adversos.

Puede producir reacciones adversas infusionales y la tasa de infecciones es ligeramente superior a la que se produce con FAME tradicionales y muy similar a la que se produce con anti-TNF.

Anakinra (ANK). Se administra por vía subcutánea a una dosis de 100 mg/día. Con frecuencia produce reacciones adversas en el sitio de inyección, generalmente, leves o moderadas, y durante el primer mes de tratamiento, con lo que es poco frecuente que requieran la suspensión del tratamiento.