

TEMA 16

OTROS ANTIINFLAMATORIOS

(ANTIRREUMÁTICOS)

INTRODUCCIÓN

- Enfermedades reumáticas → conjunto de enfermedades muy diversas y complejas
 - ✓ Origen no traumático
 - ✓ Afectan principalmente al aparato locomotor o musculoesquelético
 - Articulaciones, huesos, músculos, tendones y ligamentos
 - ✓ También pueden afectar a otros sistemas u órganos
 - Corazón, pulmones, ojos, piel, vasos sanguíneos
 - Otros tejidos conectivos
- Reuma (griego) → “flujo”
 - ✓ Teoría de los humores
 - Enfermedades reumáticas → “flujo (o reuma) de un humor” desde cerebro hacia articulaciones
 - Hoy día el término “reuma” → carece de significado
 - Enfermedades reumáticas o reumatismos

INTRODUCCIÓN

- Muy prevalentes → 1 de cada 4 personas > de 20 años en nuestro país
- Se conocen + de 200 enfermedades reumáticas → clasificar:
 - ✓ Artritis inflamatorias
 - ✓ Artrosis, enfermedad degenerativa articular u osteoartritis
 - ✓ Reumatismos o trastornos de partes blandas
 - ✓ Enfermedades óseas
 - ✓ Enfermedades del tejido conectivo

Artritis idiopática juvenil

Artritis psoriásica

Artritis reumatoide

Artrosis

Enfermedad de Behçet

Esclerosis sistémica

Espondilitis anquilosante

Fibromialgia

Gota

Lupus Eritematoso Sistémico
(LES)

Miopatías

Osteoporosis

Sarcoidosis

Síndrome de Sjögren

Uveítis

Vasculitis

ARTRITIS REUMATOIDE

- Una de las enfermedades inflamatorias crónicas + frecuente en países desarrollados
- Afecta al 1% de la población mundial
- Frecuencia en ♀ > ♂
- Inicio a cualquier edad → + frecuente 25-50 años
- Inflamación
 - ✓ Inespecífica, crónica y generalmente simétrica de articulaciones periféricas
 - ✓ Destrucción progresiva
 - ✓ Con o sin manifestaciones sistémicas
- Etiología desconocida
 - ✓ Carga genética
 - ✓ Componente autoinmune

ARTRITIS REUMATOIDE

- Incapacidad funcional progresiva
 - ✓ Complicaciones sistémicas, muerte prematura y elevados costos socioeconómicos
- Curación → capacidad para recuperar la tolerancia inmunológica
- Tratamiento actual
 - ✓ Controlar el dolor y la inflamación
 - ✓ ↓ la rigidez matutina
 - ✓ Detener el curso de la destrucción articular
 - ✓ Remisión clínica
 - ✓ Medidas farmacológicas + físicas + ocupacionales

ARTRITIS REUMATOIDE

▪ Histología

Actividad angiogénica, hiperplasia sinovial e infiltración de linfocitos T y B y macrófagos

Acceden al *sinovium*



Proliferación de sinoviocitos

Creación del *pannus* (tejido de granulación)



Invade y progresivamente destruye el cartílago articular y el hueso subyacente

Aparición → por interacción compleja entre factores genéticos y ambientales

- Autoantígenos desencadenantes → desconocidos
 - ✓ Implicación de proteínas propias citrulinadas
 - Modificaciones en plegamiento de proteínas afectadas
 - Exposición de neoepítomos → generación de anticuerpos

ARTRITIS REUMATOIDE

- Velocidad de sedimentación globular (> 90%)
 - Factor reumatoide (> 70%)
- } Aumentado
- Fundamental diagnóstico precoz → presencia de alguno de los criterios siguientes:
 - ✓ Rigidez matutina ≥ 1 hora de duración
 - ✓ Artritis ≥ 3 articulaciones
 - ✓ Artritis de las articulaciones de las manos
 - ✓ Artritis simétricas
 - ✓ Nódulos reumatoides
 - ✓ Factor reumatoide positivo
 - ✓ Cambios radiográficos característicos (erosiones, descalcificación, ...)
- } ≥ 6 semanas
- Tratamiento → medidas farmacológicas, físicas y ocupacionales

**TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO**

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tabla 1. Tratamiento farmacológico de las artropatías inflamatorias

Fármacos de 1ª línea (sintomáticos)	
AINEs	
Corticoides	
Fármacos de 2ª línea o antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME, FARME, ARME)	
1ª elección	2ª elección (desuso)
Metotrexato	Sales de oro
Leflunomida	Penicilamina
Sulfasalazina	Azatioprina
Hidroxicloroquina	Ciclosporina
	Minociclina
Agentes biológicos (1ª elección después de clásicos) 	
Anti-TNF- α	Etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
No anti-TNF- α	Abatacept, rituximab, tocilizumab
IL-1Ra	Anakinra

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

I. AINEs

- Alivio sintomático
 - ✓ Alivian el dolor y ↓ la rigidez matutina
 - ✓ No alteran el desarrollo de la enfermedad ni previenen la lesión estructural
- Se recomienda
 - ✓ Al inicio de la enfermedad
 - ✓ Cuando se introduce un nuevo FAME
 - ✓ Persisten síntomas a pesar de buena respuesta a FAME (puntualmente)
- No diferencias significativas entre AINEs en cuanto a eficacia
 - ✓ Elección → otros factores
 - Posología, tolerancia, coste, interacciones o respuesta individual del paciente
 - ✓ Práctica clínica → uso de ciertos AINEs (p.e. indometacina, diclofenaco, naproxeno)

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

I. AINE (cont.)

- En f(x) de dosis y t de uso
 - ✓ Medidas dirigidas a ↓ toxicidad GI
- Los coxibs
 - ✓ Inicialmente → mejor perfil de seguridad GI y no efecto antiagregante plaquetario
 - ✓ Riesgo CV

II. Glucocorticoides

- Tratamiento de manifestaciones extraarticulares muy graves
 - ✓ Vasculitis reumatoide o neumonitis reumatoide aguda
 - ✓ Dosis ↑ (1 mg/kg/día de prednisona o equivalente)
- Tratamiento puente → control de sinovitis
 - ✓ Mientras se consolida el efecto de los FAME → dosis ↓ o moderadas
- En administración crónica, a dosis ↓ (< 7,5 mg/día de prednisona)
 - ✓ Control sinovitis y retraso de erosión ósea (tratamiento con FAME)

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

II. Glucocorticoides (cont.)

- Muy eficaces → control de la inflamación sinovial (artritis reumatoide activa)
 - ✓ Inyección local en las articulaciones inflamadas
 - ✓ Descartarse existencia de infección
 - ✓ Distanciar las sucesivas aplicaciones, a una misma articulación, al menos 3 meses

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

I. FAME

▪ Tipos

- ✓ Obtenidos por síntesis química → “*FAME clásicos*”
 - ✓ Producidos en cultivos celulares o bacterianos (ADN recombinante) → “*FAME biológicos*”
- Modifican curso enfermedad y previenen la lesión de las articulaciones
 - Actualmente → se utilizan de forma más temprana y agresiva
 - ✓ Monoterapia o en combinación → AINE + FAME (3 1^{os} meses tras el diagnóstico)

FAME clásicos

- 1^a línea de tratamiento
- Pequeñas moléculas provenientes de síntesis química
- Metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FAME clásicos (cont.)

- De elección en tratamiento inicial → metotrexato y leflunomida
- Sulfasalazina e hidroxicloroquina
 - ✓ Formas moderadas de la enfermedad
 - ✓ Combinado con metotrexato

Metotrexato

- Inhibidor la reducción del ácido fólico a tetrahidrofólico
- Utilizado en (v.o., parenteral):
 - ✓ Tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas
 - ✓ AR y psoriasis → fracaso de 1ª línea
- Actualmente → piedra angular sobre la que se apoya el tratamiento inicial de la AR
 - ✓ Pacientes no tratados previamente con otros FAME
 - ✓ Monoterapia o en combinación (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida o agentes biológicos)

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FAME clásicos (cont.)

Metotrexato (cont.)

- Dosis usadas en AR < que dosis usada en quimioterapia del cáncer
 - ✓ Acción fundamentalmente antiinflamatoria y, en menor medida, inmunosupresora
- Mecanismo de acción (AR)
 - ✓ Estimulación de la liberación de adenosina → suprime f(x) inflamatorias
- RA + frecuentes → menores y manejables sin suspensión del tratamiento
 - ✓ Alopecia, estomatitis o intolerancia GI → administración de ácido fólico o folínico
 - ✓ - frecuentes → leucopenias moderadas o mielosupresión
 - ✓ Común ↑ de las transaminasas → infrecuente la hepatotoxicidad grave
 - ✓ Neumonitis → la más grave (1^{os} meses de tratamiento)
 - Incidencia baja (0,5%/año) → puede ser mortal
 - Monitorización → ayuda notablemente a mantener las RA graves al mínimo

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FAME clásicos (cont.)

Metotrexato (cont.)

- En AR → comenzar con una dosis oral de 10-15 mg/semana
 - ✓ ↑ gradualmente según respuesta → máximo 25 mg/semana
- La respuesta terapéutica → 3-6 semanas (puede seguir aumentando)
- Pacientes que no alcancen una respuesta adecuada con la dosis máxima
 - ✓ Antes de añadir otro FAME de primera línea → cambio a vía sc (problemas de Bd)

Leflunomida

- Derivado isoxazólico → teriflunomida (metabolito activo con actividad inmunosupresora)
 - ✓ (v.o.; DH)
 - ✓ AR; artritis psoriásica
- No produce depresión significativa de la médula ósea ni desarrolla infecciones oportunistas

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FAME clásicos (cont.)

Leflunomida (cont.)

- Eficacia \approx metotrexato \rightarrow pueden combinarse con \uparrow de eficacia (efecto hepatotóxico)
- RA \approx metotrexato. Es teratogénica \rightarrow no embarazo
- Inicio en monoterapia o junto con metotrexato \rightarrow formas moderadas o graves si no respuesta a éste o terapia triple (metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina)
- Si no respuesta FAME clásicos \rightarrow + agente biológico (etanercept, infliximab, ...)

Sulfasalazina

- Papel definido en el tratamiento de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn
- En f(x) de su seguridad, conveniencia y coste
 - ✓ Tratamiento inicial de formas leves de AR
 - ✓ Terapia triple junto a metotrexato e hidroxicloroquina
- Posee actividad inmunosupresora, antiinflamatoria y antibacteriana

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FAME clásicos (cont.)

Hidroxicloroquina

- Especialmente antimalárico (derivado 4-aminoquinolínico)
- Introducido en terapia de AR en adultos y del lupus eritematoso → mepacrina
- Modesta eficacia sintomática + ↑ seguridad
 - ✓ Cuadros leves y como terapia triple (+ metotrexato y sulfasalazina)
- Comparada con otros FAME → es la menos tóxica y la que menor coste acarrea
- Su toxicidad ocular → examen oftalmológico cada 12 meses
- También → reacciones dérmicas, hematológicas, GI y neuromusculares
- CI en psoriasis, alcohólicos, enfermedad hepática, deficiencia de G-6-PD y embarazo

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FAME clásicos (cont.)

Hidroxicloroquina (cont.)

- Usos (v.o.):
 - ✓ AR (adultos)
 - Inicialmente una dosis única de 400 mg/día (con comida o vaso de leche)
 - ↓ dosis el 50% → dosis de mantenimiento de 200 mg/día
 - Si no mejoría objetiva a los 6 meses → suspender el tratamiento
 - ✓ Lupus eritematoso (adultos)
 - Dosis inicial de 400 mg (1 ó 2 veces/día)
 - Tratamiento prolongado → dosis de 200-400 mg/día
 - ✓ Malaria (adultos y niños)
 - Prevención y tratamiento

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

- Son anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión
 - ✓ Bloquear determinadas moléculas (p.e. TNF- α , IL-6)
 - ✓ Inducir muerte celular
- Estrategia + eficaz para el tratamiento de la AR \rightarrow detención del proceso erosivo óseo
- Toxicidad, a corto y medio plazo \rightarrow baja
- Segunda línea en el tratamiento actual de esta enfermedad
 - ✓ No respuesta adecuada a fármacos de 1^a línea \rightarrow metotrexato y leflunomida
- Se valora su uso como primera línea de tratamiento \rightarrow curso agresivo de la enfermedad
 - ✓ Efectos adversos a largo plazo \rightarrow sistema inmunitario
 - ✓ \downarrow de su elevado coste

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

- Según la diana hacia la que se dirigen los agentes biológicos:
 - ✓ Anti-TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol)
 - ✓ No anti-TNF- α (abatacept, rituximab y tocilizumab)
 - ✓ Antagonista del R de IL-1 (anakinra)
- Etanercept y abatacept
 - ✓ Proteínas de fusión

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

- Infliximab
 - ✓ 1^{er} tratamiento anti-TNF utilizado en el hombre
 - ✓ Proteína 25% murina y 75% humana → problemas de inmunogenicidad
- Adalimumab y golimumab
 - ✓ Intentan solventar problemas de inmunogenicidad → Ac monoclonales anti TNF- α humanizados
- Certolizumab pegol
 - ✓ Es el único anticuerpo producido en bacterias (*E. coli*)
- Rituximab
 - ✓ Papel células B en AR
 - ✓ Útil en ciertos tipos de Linfoma y Leucemia

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

- Anakinra
 - ✓ Forma recombinante, no glicosilada, del IL-1R
 - ✓ No efecto comparable a otros compuestos biológicos → no recomendado por el American College of Rheumatology
 - ✓ Autorizado en combinación con MTX → si no respuesta a MTX solo

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

Farmacocinética

- Administración vía parenteral → i.v. o s.c.
- Distribución a tejidos periféricos limitada → ↑ PM y naturaleza hidrofílica
 - ✓ Volúmenes de distribución cercanos al plasma
- Poseen semividas de días
 - ✓ Corresponde al isotipo de inmunoglobulina al que pertenecen
 - ✓ Procesos para prolongar la respuesta farmacológica → “pegilación”
- Metabolismo
 - ✓ Diversos tejidos y plasma
- Eliminación
 - ✓ Proteólisis hepática y en el sistema retículo endotelial

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

Principales efectos adversos y recomendaciones especiales

- Efectos 2^{arios} + inmediatos y frecuentes:
 - ✓ Vía s.c. → reacciones cutáneas en el sitio de inyección (se resuelven en unas semanas)
 - ✓ Vía i.v. → afecta hasta un 20% de los pacientes (rara vez graves)
 - Suelen ser moderadas y manejables con medidas preventivas (paracetamol, broncodilatadores, antihistamínicos,...)
- Anti-TNF → ↑ el riesgo de infecciones bacterianas y víricas (mecanismo de acción)
 - ✓ Órganos + frecuentemente afectados → sistema respiratorio, piel y tejidos blandos, y tracto urinario
 - ✓ ↑ la incidencia de tuberculosis → papel protector del TNF- α
 - Generalmente reactivación de una infección latente → cribado y tratamiento
 - ✓ Otras: *Listeria*, *Salmonella*, *Legionella* y *Nocardia*, infecciones herpéticas y oportunistas

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

Principales efectos adversos y recomendaciones especiales

- Vacunaciones
 - ✓ Antes o durante el tratamiento
 - Todas las vacunaciones con gérmenes inactivados (neumocócica, gripe, hepatitis B) o recombinantes (papiloma virus)
 - ✓ Vacunación contra el herpes zóster → antes de iniciar el tratamiento
- Riesgos a largo plazo → posible efecto carcinogénico
 - ✓ Tumores sólidos o de piel, no melanocíticos, tratados > 5 años de antelación
 - ✓ Melanomas y linfomas tratados → rituximab

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Terapias biológicas

Aplicaciones terapéuticas

- Auténtico avance terapéutico en el tratamiento de las artropatías de origen autoinmune
- Su uso sigue al de FAME más antiguos y mejor conocidos (MTX)
- No son efectivos por igual
 - ✓ Los anti-TNF- α \rightarrow en la mayoría de ellas
 - ✓ 1/3 de los pacientes no responde \rightarrow papel esencial del TNF
 - ✓ Respuesta insatisfactoria a un anti-TNF \rightarrow no indica que otro sea ineficaz
 - ✓ A veces mejora la respuesta al cambiar de diana terapéutica \rightarrow no anti-TNF
- Usos

Artritis reumatoide
Artritis psoriásica

Espondiloartritis axial

Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn

Psoriasis pediátrica en placas

Linfoma no-Hodgkin
Leucemia linfática crónica
(Rituximab)

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FAMEs clásicos de 2ª elección

- Antes de las terapias biológicas → segunda línea de tratamiento
 - ✓ Sales de oro → totalmente en desuso
 - ✓ Fármacos inmunosupresores y citotóxicos
 - Ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida (trasplantes de órganos)
 - ✓ Otros antirreumáticos (D-penicilamina)
- Desplazados a tratamiento de 2ª línea en AR por:
 - ✓ Desventajosa relación entre eficacia y toxicidad
 - ✓ Mejor conocimiento de la participación del SI en la enfermedad
 - ✓ Aparición de nuevas estrategias terapéuticas

*“El 90% del éxito se basa
simplemente en insistir”*

Woody Allen