

# **DROGAS UTILIZADAS EN REUMATOLOGÍA**

Dra Paula Burgos

La inflamación es una respuesta protectora normal al daño tisular. Elimina el agente causal, cicatriza el tejido dañado y restablece la función normal. No se sabe por qué en enfermedades crónicas como en la Artritis Reumatoide (AR) la inflamación normal es incapaz de eliminar al agente causal; el proceso se amplifica y la inflamación se transforma en continua, produciéndose daño tisular progresivo con más manifestaciones de enfermedad y mayor incapacidad funcional. Discutiremos drogas utilizadas frecuentemente en el tratamiento de enfermedades reumatológicas, que se diferencian por el mecanismo de acción y por la intensidad con que impiden la inflamación crónica, y con más detalle las que comúnmente usadas en las practica de atención primaria.

## **ANALGESICOS**

Los analgésicos no son útiles en el control de la actividad de la enfermedad, sólo son para alivio de la sintomatología.

Ellos no deben sustituir a DMARDs, o Inmunosupresores. Cuando se indican necesitan ser usados en forma regular y no sólo en episodios agudos. Analgésicos puros de uso frecuente en reumatología: Dipirona, Paracetamol, Tramadol.

El Paracetamol o acetaminofeno, se utiliza desde 1950 es el analgésico-antipirético mundialmente más utilizado. Es una droga segura en dosis habituales. Las dosis terapéuticas para adultos son 325 a 1000 mg/kilo, cada 4 a 6 horas (con una dosis máxima de 4 g). Puede ocurrir toxicidad con dosis mayores, o en individuos susceptibles (como alcohólicos). Su vida media es de 2 a 4 horas. Es metabolizado en el hígado y se excreta vía urinaria.

## **ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE)**

Los AINES son drogas de acción rápida de uso frecuente en reumatología.

Se utilizan a diario por millones de personas. Desde el siglo pasado la aspirina se usa como analgésico y antipirético, su efecto antiinflamatorio es de conocimiento más reciente. Desde 1950 se han producido numerosos otros AINE que han sido drogas muy útiles para los enfermos con artritis, junto con otras medidas como las no farmacológicas: control de peso,

acondicionamiento aeróbico, ejercicios para reforzar la musculatura o disminuir los ejercicios con carga de peso.

No ha sido demostrado que los AINEs puedan impedir la aparición de erosiones articulares, retarden la aparición de osteofitos ni protejan al cartílago de daño mecánico y tampoco hay evidencia que los AINEs tópicos sean efectivos.

Puesto que son drogas de alto riesgo potencial en el uso crónico, si lo que se quiere obtener es el efecto analgésico del AINE, es mejor indicar un analgésico predominante como el paracetamol cuya toxicidad gástrica o renal es muchísimo menor.

### **Mecanismo en acción: Efecto sobre los mediadores solubles de inflamación**

La activación de la fosfolipasa A2 genera ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de la membrana celular. El ácido araquidónico es metabolizado posteriormente por ciclooxigenasas y lipooxigenasas generando tromboxanos y prostaciclina por un lado y leucotrienos por otro.

Los AINEs ejercen su efecto, la mayoría de las veces, bloqueando algunas etapas en esas vías metabólicas de modo de disminuir la síntesis de eicosanoides. Algunos AINEs inhiben selectivamente a una u otra de las 2 formas que posee la enzima ciclooxigenasa : COX-1 y COX-2.

**COX-1 y COX-2:** Estas enzimas son codificadas por genes distintos. Las dos formas poseen una homología de un 60% en la secuencia de aa que importa para la catálisis del ácido araquidónico. Las diferencias mayores entre COX 1 y COX 2 se encuentran en la regulación y en la expresión enzimática. La COX 1 se expresa en la mayoría de los tejidos de forma constitutiva, pero es variable. La COX 2 en cambio es indetectable en condiciones normales pero su expresión está aumentada en los estados de inflamación o se puede inducir experimentalmente con estímulos mitogénicos. En los fibroblastos la expresión de COX-2 es inducida por factores de crecimiento, ésteres de forbol e IL-1 y en los monocitos-macrófagos las endotoxinas estimulan la expresión de COX-2.

### **Ejemplos de AINEs que inhiben de forma preferente a COX-1 ó a COX-2 son:**

Inhibición Selectiva de COX-1: Piroxicam e Indometacina

Inhibición Selectiva de COX-2: Diclofenaco, Nimesulida, Meloxicam, Celecoxib.

**Biodisponibilidad:** Los AINEs, ácidos orgánicos débiles, son absorbidos casi por completo por vía oral y sobre el 95% se une a albúmina. El proceso de saturación se encuentra entre los rangos de dosis de los AINEs. Los aumentos en las dosis o una disminución de la albúmina plasmática pueden llevar a un aumento en la fracción libre de la droga con mayor riesgo de toxicidad; situación que se observa en pacientes ancianos, con hipoalbuminemia o crónicamente enfermos.

**Metabolismo:** Todos son metabolizados por el hígado y se excretan por el riñón. Se debe prescribir AINE con precauciones si hay alteración hepática o renal. Algunos son más solubles en lípidos como la indometacina y penetran al sistema nervioso central donde producen disfunción (cefalea, trastornos del ánimo y de la percepción).

**Vida media plasmática:** Es muy variable. El piroxicam tiene la más larga,  $57 \pm 22$  horas y el diclofenaco la más corta  $1,1 \pm 0,2$  horas.

**Toxicidad: Gastrointestinal:** Las prostaglandinas (PG) son críticas para mantener la fisiología gastrointestinal normal. La depleción de PG local y sistémica por los AINE se asocia con varios trastornos gastrointestinales:

- Esofagitis.
- Gastritis.
- Erosiones mucosas.
- Úlcera péptica.
- Perforación.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Constricción esofágica.
- Alteraciones en la permeabilidad del intestino.

Existe controversia sobre la magnitud del problema. Lo más frecuente es el desarrollo de lesiones ulcerosas cerca del píloro y del antro, a veces asintomáticas. Conviene recordar los factores de riesgo para la presencia de toxicidad gastrointestinal: Edad mayor a 60 años, antecedente de úlcera péptica, uso anterior de terapias anti-ulcerosas, el uso concomitante de otros AINEs y/o de esteroides.

La gran ventaja de los inhibidores selectivos de la enzima COX-2 es que tienen menos efectos adversos gastrointestinales, especialmente menor frecuencia de hemorragias del tubo digestivo alto. Sin embargo Rofecoxib (inhibidor Cox2) fue removido del mercado por la FDA ya que aumentaba la toxicidad cardiovascular y Valdecoxib, retirado por la industria farmacéutica en el 2005, por falta de adecuados datos de seguridad cardiovascular para su uso prolongado y reportes de reacciones cutáneas potencialmente mortales como Stevens-Johnson. Todos los Cox 2 son capaces de producir alergia y retención de líquidos, por lo que no se deben indicar en pacientes con insuficiencia renal. Aunque se necesitan más estudios para mejorar sus recomendaciones, los COX-2 podrían ser prescritos principalmente en pacientes con historia de úlcera gástrica o hemorragias, mayores de 65 años sin factores de riesgo cardiovascular o cerebrovascular, utilizando esteroides, uso de warfarina y evidencia de infección de helicobacter pylori.

**Toxicidad Renal:** Las PG y prostaciclina son importantes para la mantención del flujo plasmático intrarrenal, la tasa de filtración glomerular y el transporte tubular. La inhibición de las PG por AINE altera la función renal. Algunas formas de daño son:

- Disminución de la filtración glomerular que puede llegar a la insuficiencia renal y azotemia. Se observa más frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal establecida (diabetes, hipertensión, aterosclerosis) o en enfermos con hipovolemia o hipoalbuminemia. En general la disminución del clearance es reversible.
- Nefritis intersticial con síndrome nefrótico: proteinuria, hematuria y piuria.
- Hiperkalemia
- Retención de sodio
- Hiponatremia
- Los AINE dificultan el tratamiento de la hipertensión arterial
- Otras toxicidades: cutánea, interfieren con los anticoagulantes, hepática,

broncoespasmo, etc.

**Indicaciones de un AINE:** Hay un gran número disponible en el mercado. Todos los AINE son igualmente efectivos, pero difieren en las dosis y en la toxicidad. Los AINE tienen actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Uno de los mecanismos de acción más importante es la inhibición de la síntesis de PG por inhibición de la ciclooxigenasa. Una elección posible es el uso preferente de inhibidores selectivos de la COX-2 que serían menos tóxicos que los inhibidores de la COX-1, los que además de su efecto antiinflamatorio suprimen los efectos fisiológicos dependientes de PG.

El ácido acetil salicílico (Aspirina) ha probado ser muy útil en clínica. Sus niveles sanguíneos se miden en numerosos laboratorios, se puede usar en niños o durante el embarazo y el costo es bajo, por lo que ha sido el medicamento de elección por muchos años en niños con enfermedad reumática y enfermedad de Kawasaki, y naturalmente en embarazadas.

La causa de abandono de tratamiento más frecuente de cualquier AINE es la intolerancia gastrointestinal. En artritis reumatoídea juvenil (AR) y en LEG se ha descrito hepatotoxicidad con aspirina y otros AINE. Una toxicidad muy grave es el Síndrome de Reye que es una encefalopatía con hígado graso. Estas drogas también inhiben la agregación plaquetaria.

Los AINEs no son drogas inocuas, se las debe prescribir cuidadosamente en enfermos con alto riesgo, que son los que tienen enfermedad renal o hepática o usan diuréticos o se encuentran en insuficiencia cardíaca descompensada o son ancianos. Además es aconsejable evaluar las siguientes condiciones: la presión arterial normal y tratamiento antihipertensivo, antecedentes de úlcera péptica, si recibe tratamiento con esteroides en dosis superiores a 7,5 mg día, otros AINE o anticoagulantes, o si esta embarazada.

<b>Factores de riesgo para el desarrollo una en usuarios de AINEs hemorragia digestiva alta</b>
---

Edad avanzada (mayor de 65 años) Historia de úlcera péptica Historia de hemorragia digestiva alta Uso de Anticoagulación
---

<b>Factores de riesgo para eventos trombóticos cardiovasculares en usuarios de AINEs</b>
--

**Factores de riesgo para eventos trombóticos cardiovasculares en usuarios de AINEs**

Edad avanzada (mayor de 65 años)  
 Diabetes  
 Dislipidemia.  
 Antecedentes de episodios de trombosis  
 Historia familiar  
 Hipertensión arterial  
 Obesidad  
 Tabaco

**AINEs y rangos de dosis recomendados en adultos según clases químicas.**

Clase química	Droga	Dosis diaria (mg)	Vida _ plasma (horas)
Ácidos carboxílicos	Acetil salicílico	1.300-4.000	4-15
	Salsalato	1.500-3.000	4-15
	Diflunisal	500-1.500	7-15
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno	1.200-3.200	2
	Naproxen	500-1.000	13
	Ketoprofen	150-300	2
	Flurbiprofen	200-300	3-9
Ácidos acéticos	Indometacina	75-150	3-11
	Sulindaco	300-400	16
	Diclofenaco	100-200	1-2
	Etodolaco	600-1200	2-4
	Ketorolaco	20-40	2
Ácidos fenámicos	Mefenámico	500-1.000	2
	Meclofenámico	200-400	2-3
Ácidos enólicos	Fenilbutazona	200-600	40-80
	Piroxicam	10-20	30-86
	Tenoxicam	20	30-90
	Meloxicam		
Naftilkanonas	Nabumetona	500-1.000	19-30
Sulfonilida	Nimesulide	100-200	12
Coxib	Celecoxib	200-400	11

## CORTICOIDES

Los corticosteroides son drogas muy potentes. En dosis bajas de 5 a 10 mg de prednisona o equivalente son dramáticamente efectivos en aliviar los síntomas constitucionales de enfermedades del tejido conectivo (fiebre, decaimiento, rigidez, anemia, etc), serositis, síntomas músculo-esqueléticos. En dosis mayores, de 1 mg por kilo de peso al día, es el tratamiento de elección de las nefritis o de las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LEG. Los esteroides cambiaron la sobrevida de enfermedades como el LEG o Vasculitis y han

mejorado la calidad de vida de pacientes con artritis crónicas como la AR.

**Farmacología:** El principal corticoesteroide en el hombre es el cortisol, secretado por la corteza suprarrenal. Los niveles normales de cortisol en el plasma son de 5 - 25 ug/ml lo que se logra mantener por un mecanismo de control feedback a nivel hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Los glucocorticoides comparten una estructura de 21 átomos de carbono. Los que no poseen un radical hidroxilo en C-11 como la cortisona o la prednisona son inactivos hasta que sean hidroxilados en el hígado a cortisol o a prednisolona respectivamente. Los esteroides no hidroxilados no se pueden usar en terapia tópica o intrarticular; están especialmente indicados en el embarazo para tratamiento materno ya que el hígado fetal inmaduro no los puede hidroxilar.

Los glucocorticoides se metabolizan en el hígado y se excretan por el riñón. Las drogas que activan las enzimas microsomales hepáticas (fenitoína, rifampicina) pueden acelerar la degradación, mientras que la enfermedad hepática disminuye la degradación de los corticoesteroides.

En la circulación los glucocorticoides se unen en un 90% a la "cortisol-binding globulin" y en un 10% a albúmina. Sólo una pequeña fracción libre es biológicamente activa. En la enfermedad hepática grave (disminuye la producción de globulina y de albúmina) y en el síndrome nefrótico (aumenta la excreción de la globulina y de albúmina) la proporción de glucocorticoide libre aumenta y menores dosis tienen efectos mayores.

**Mecanismo de acción:** Los glucocorticoides acoplándose con un receptor de membrana citoplasmática específico entran a las células blanco. Este complejo receptor-corticoide es transferido al núcleo donde se une a la cromatina y aumenta o inhibe la regulación de genes que son inducidos específicamente por corticoides, y así los corticoides modulan la síntesis de proteínas. Dentro de ellas la macrocortina (lipocortina) que inhibe la fosfolipasa A2, con lo cual modulan la liberación de ácido araquidónico, bloqueando la producción de ciclooxigenasa y lipoxigenasa disminuyendo así la síntesis de sustancias proinflamatorias.

**Efectos sobre el sistema inmune:** Los corticoides tienen efectos importantes sobre las células del sistema inmune.

**Efectos sobre Monocitos y Macrófagos:** Redistribución de los monocitos circulantes hacia otros compartimientos linfoides, alteración de la expresión de proteínas de la superficie celular (disminuyen los receptores para Fc y C3, y los antígenos HLA-DR), inhibición de la secreción de IL-1 y otras citoquinas, disminución de la síntesis de proteínas de enzimas que agreden la integridad del cartílago (colagenasa, estromelisina), inhiben la presentación de antígenos por el monocito.

**Efectos sobre Linfocitos T y B (más efecto sobre T):** Supresión del crecimiento y diferenciación de T y B, inhibición de producción de linfoquinas.

**Tabla 1.**

1. Disminuye la síntesis de colágeno	Altera la cicatrización de heridas
2. Inhibe la acción de la insulina	Aumenta la neoglucogénesis hepática y el depósito

	de glicógeno
3. Altera la lipogénesis	Estimula la lipólisis del tejido adiposo
4. Aumenta la síntesis hepática de proteínas	Aumenta el catabolismo periférico
5. Disminuye la absorción intestinal de calcio	Inhibe la síntesis de colágeno de los osteoblastos
6. Aumenta los niveles de PTH : amplifica la acción de reabsorción ósea de los osteoclastos y aumenta la excreción renal de calcio	

**Efectos antiinflamatorios:** Los corticoides obtienen un efecto antiinflamatorio rápido. Algunos de los niveles en que ejercen su acción sobre la cascada de la inflamación e inmunidad son:

- Altera la opsonización de antígenos.
- Interfiere en la adhesión y migración de células inflamatorias a través del endotelio vascular.
- Interrumpe la comunicación célula-célula por alteración o por antagonismo a las citoquinas.
- Impide la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y de enzimas proinflamatorias.
- Inhibe la producción de superóxido por los neutrófilos.
- Disminuye la generación de inmunoglobulinas.
- Inhibe el clearance de glóbulos rojos sensibilizados.
- Altera el tránsito de complejos inmunes a través de las membranas basales.

**Farmacodinamia:** La droga modelo es el cortisol, es un 17 hidoxicorticoide secretado por la corteza suprarrenal. Existen varias drogas creadas a partir del cortisol las que tienen distintas potencias antiinflamatorias, vidas medias plasmáticas y efectos mineralocorticoides. Es muy importante saber que la vida media biológica del corticoide es mayor que la vida media plasmática, entre 2 y 36 veces más larga. Además el comienzo del efecto biológico es posterior al pick del nivel plasmático. Cruzan mal la barrera placentaria; la concentración fetal es un 10% de la plasmática en circulación materna para la prednisona y prednisolona, y de un 30% para la betametasona y la hidrocortisona.

**Tabla 2.**  
**Características de algunos corticoesteroides**

Droga	Potencia anti-inflamatoria	Equivalencia de dosis (mg)	Retención de Sodio	Vida media biológica (horas)
<b>Acción corta</b>				
Hidrocortisona	1	20	2+	8-12
Cortisona	0,8	25	2+	8-12
Prednisona	4	5	1+	12-36
Prednisolona	4	5	1+	12-36
Metilprednisolona	5	4	0	12-36
Triamcinolona	5	4	0	12-36
Deflazacort		6 -7,5	0	12-36

Acción prolongada				
Betametasona	20-30	0,6	0	36-54
Dexametasona	20-30	0,75	0	36-54

**Administración:** Hay numerosos preparados de esteroides y esquemas de administración. Se elige el esquema que ofrezca menos toxicidad y que a la vez garantice un efecto antiinflamatorio capaz de modificar la actividad de la enfermedad. Al aumentar la dosis y la frecuencia de las dosis son mayores las posibilidades de obtener un efecto supresor de la inflamación más intenso y que éste ocurra más rápido, pero también de tener más efectos colaterales. Las dosis intra venosas (i.v.) o intra musculares (i.m.) evitan el retardo de la absorción oral en situaciones de emergencia. Existen también las inyecciones locales de esteroides en artritis, tenosinovitis y tendinitis o bursitis. Los más comúnmente utilizados son prednisona o prednisolona, administrados principalmente en las mañanas. Deflazacort es una nueva generación de esteroides, que aparentemente produce menos efectos adversos con respecto al metabolismo de hueso, sin embargo no hay evidencia suficiente de su eficacia para enfermedades como la AR.

En la tabla 3 se muestran algunas formas de terapia esteroideal oral o parenteral en distintas situaciones. Un esquema general es el de la terapia inicial, luego una fase de mantención y la última de retirada.

En la terapia inicial del LEG activo o en las vasculitis sistémicas activas se requieren dosis fraccionadas cada 6-8 horas, en cambio en la mayoría de las otras enfermedades se requiere una dosis única diaria matinal. Los esquemas con dosis en días alternos (cada 48 horas) reducen los efectos colaterales con excepción de los óseos. Por otra parte para inducir respuesta en LEG se pueden usar grandes dosis de esteroides en bolos i.v. por 1 a 5 días en un intento de maximizar una respuesta con menores efectos colaterales, sin estar exentos de riesgo estos "pulsos de metilprednisolona".

La fase inicial de un tratamiento esteroideal con dosis altas (alrededor de 1 mg de prednisona o equivalente por kilo de peso) habitualmente dura 1 mes o menos. Dosis altas por períodos prolongados no son aconsejables pues los efectos colaterales se hacen intolerables. Si pese al uso de dosis altas no se logró controlar la crisis activa o el enfermo requiere continuar con dosis elevadas para mantener el control de la enfermedad se debe considerar el introducir drogas antirreumáticas de acción lenta u otros inmunosupresores.

**Tabla 3.**  
**Ejemplos De Esquemas De Terapia Con Corticoesteroides**

Esquema	Indicación	Razonamiento	Eficacia	Efectos adversos
<b>Oral</b>				
Dosis baja única diaria ( $\leq 10$ mg prednisona).	Terapia de mantención.	Dosis "fisiológica" Suprimir síntomas.	+	+
Dosis moderada Días alternos ( $> 10$ mg prednisona).	Manifestaciones no sintomáticas de una enfermedad leve o	Disminuye algunas reacciones adversas. Menor supresión	++	+

	moderada.	suprarrenal.		
Dosis moderada a alta única y matinal.	Control de enfermedad activa.	Efectiva en muchas enfermedades reumáticas .Menos reacciones adversas que dosis fraccionadas.	++	++
Dosis diaria fraccionada.	Control rápido de enfermedad activa.	Más eficaz que a igual dosis única.	+++	+++
Mini pulsos 100-200 mg de prednisona por 3-5 días.	Control rápido de enfermedad grave.	Control más rápido. Permitiría menores dosis de mantención.	+++	++

#### Parenteral

Esteroides de depósito.	Uso limitado intramuscular. Preferible para uso local articular, etc.	Control temporal de la enfermedad.	++	++
Pulsos intravenosos 1-3 g de metilprednisona en 1-5 días.	Enfermedad grave con compromiso vital o de órganos vitales.	Control rápido de enfermedad grave. Permitiría disminuir dosis de mantención.	++++	++++

**Efectos adversos:** La gravedad de los efectos adversos depende de la dosis máxima de corticoide recibida, duración del tratamiento, dosis acumulativa y del tipo de corticoesteroide usado. Una excepción es la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario con insuficiencia suprarrenal secundaria, que no se puede predecir sobre estas bases, por lo que en situaciones de emergencia la conducta más prudente será suplementar al enfermo con corticoesteroides.

**Tabla 4.  
Efectos Adversos En La Terapia Con Corticoesteroides**

**Muy frecuentes y deben anticiparse en todos los enfermos:**

Osteoporosis.  
Aumento del apetito.  
Obesidad centripeta.  
Alteración de la cicatrización de heridas.  
Riesgo de infección elevado.  
Supresión del eje hipotálamo-hipofisiario.  
Detención del crecimiento normal en niños.

**Frecuentes:**

Miopatía.  
Osteonecrosis.  
Hipertensión.  
Plétora.  
Piel frágil, estrías, púrpura.  
Edema.  
Hiperlipidemia.  
Síntomas psiquiátricos, euforia.  
Diabetes Mellitus.  
Cataratas subcapsular posterior.

**Poco frecuentes, pero importantes de reconocer a tiempo:**

Glaucoma.  
Hipertensión endocraneana benigna.  
Perforación intestinal silenciosa.  
Hemorragia gástrica.  
Alcalosis hipokalémica.  
Coma hiperosmolar no ketótico.

**Raras:**

Pancreatitis.  
Hirsutismo.  
Paniculitis.  
Amenorrea secundaria.  
Impotencia.  
Lipomatosis epidural.  
Alergia a esteroides sintéticos

**Algunos efectos adversos de terapia con metilprednisolona iv en mega dosis o Pulsos:**

- Trastornos hidroelectrolitos del Na y K con arritmias ventriculares y muerte súbita.
- Infecciones graves
- Hiperglicemia.
- Pancreatitis.
- Psicosis aguda.
- Hemorragia gastro - intestinal.

**Uso óptimo de la terapia esteroideal:** Como la frecuencia de efectos indeseables es alta algunas medidas para disminuir estos efectos son:

**1. Supresión del eje hipotálamo hipofisiario:** Usar esteroides de acción corta una vez por las mañanas. Evitar la dexametasona y la betametasona. Lo mejor es usar prednisona o prednisolona o metilprednisolona en días alternos puesto que además de cuidar el eje produce menos pérdida de proteínas, hipertensión, infecciones, aspecto de Cushing y, tal vez, menos diabetes. Un estudio realizado en 279 pacientes demostró que de los enfermos que usaron <5mg de prednisona el 37% respondió a estimulación con CRF y de aquellos que usaron >25mg de prednisona el 25% respondió a CRF, lo que en buenas cuentas es similar. La mayoría de las personas se suprimen si reciben dosis altas por más de 5 días y la supresión puede persistir hasta 2 años después de suspendida la terapia con glucocorticoides. Pacientes con terapia crónica deben recibir hidrocortisona antes y durante procedimientos quirúrgicos y reactivaciones.

**2. Infecciones:** Estudios previos han demostrado que el riesgo de infecciones aumenta 8 veces en pacientes que reciben esteroides v/s los no tratados con esteroides, dosis asociadas a alto riesgo es mayor a 10 mg/día, o acumulativas de 700 mg. Los enfermos pueden ser vacunados contra la influenza o pneumococo, habitualmente la vacuna es segura y se logra respuesta protectora de anticuerpos, aunque algunos enfermos con dosis sobre 40 mg son malos respondedores. La infección debe sospecharse siempre frente a un deterioro o cambio agudo del estado clínico del enfermo. Los signos y síntomas habituales de la infección pueden modificarse o no existir como resultado de la inmunosupresión.

**3. Osteoporosis:** Suplementar con 1.000 a 1.500 mg de calcio al día. Si hay hipocalciuria añadir vitamina D para mejorar la absorción de calcio. Usar deflazacort un esteroide oral que

es menos deletéreo para el hueso.

**4. Pérdida de potasio, retención de sal, hiperglicemia e hipertensión:** Indicar una dieta conveniente. Es importante estar alerta a la aparición de complicaciones para tomar a tiempo las medidas apropiadas.

## **DROGAS ANTIRREUMATICAS** **MODIFICADORAS DE ENFERMEDAD:** **DMARDs**

Los DMARDs son un grupo de agentes que reduce síntomas y signos de artritis reumatoide y otras artritis, tales como la psoriática. Estas son drogas antirreumáticas usadas en la terapia de enfermedades articulares inflamatorias con la habilidad de prevenir o retardar daño radiológico.

Deben ser indicados tan pronto como la enfermedad es diagnosticada, basada en su actividad más que en su duración. Mientras más precoz su administración, idealmente dentro de los dos a cuatro meses, se minimiza el deterioro de la funcionalidad e incapacidad física.

La elección del DMARD debe ser realizado caso a caso, pero el elegido para la mayoría de los casos de artritis es el Metotrexato (MTX).

Combinación de terapia con dos a tres DMARDs debe ser considerada para pacientes con importante enfermedad desde el comienzo, o en caso de falla del MTX (u otra droga) en dosis máximas por al menos 12 semanas.

Todas las medicaciones usadas para AR pueden causar efectos adversos, los pacientes deben ser informados, y ser cercanamente monitorizados. Además de educados con respecto a fertilidad, embarazo y lactancia.

## **Hidroxicloroquina y Cloroquina (antimalaricos)**

Usadas desde 1894. Ha sido considerada sólo en formas leves de artritis reumatoide (AR), y en combinación con otros DMARDs, ya que solas no ha demostrado reducir la progresión del daño radiológico.

Ambas drogas son bastante seguras, y ampliamente utilizadas, especialmente la cloroquina por su bajo costo.

Se administran oralmente, se absorbe el 75%, uniéndose a tejidos extensamente y tiene una vida media de 40 días. Tienen interacción con algunas drogas como MTX reduciendo sus concentraciones, o digoxina aumentando sus concentraciones.

El evento adverso más temido es la toxicidad ocular, pérdida de visión, maculopatía (“bullseyes”), depósitos corneales y el más frecuente es el gastrointestinal (nauseas, dolor abdominal, y diarrea). Hiperpigmentación cutánea, rash, despigmentación del pelo, pérdida del apetito, y raramente miopatía y neuropatía, y bloqueo cardíaco.

Una evaluación oftalmológica basal se recomienda en pacientes mayores de 60 años. Para

disminuir la toxicidad ocular la cloroquina e hidroxiclороquina y no deben ser dadas en dosis mayores a 4 mg/k/día y 6 mg/k/día, respectivamente. La toxicidad ocular debe ser evaluada anualmente, incluyendo campo visual.

El modo de acción de los antimaláricos no es claramente bien entendido, experimentos in vitro han mostrado que penetra la pared celular y estabiliza las membranas lisosomales, además de inhibir el metabolismo de los deoxiribonucleótidos. La hidroxiclороquina produce caída de la IL-1.

Tienen un efecto leve de DMARD y un lento comienzo de acción cuando se compara con otros DMARDs.

La dosis de hidroxiclороquina es de 200 a 400mg al día dependiendo del peso. La dosis de cloroquina es de 250 mg/día.

## **Metotrexato.**

Fue desarrollado como un antimetabólico para cáncer y los primeros reportes de su utilización en AR son de 1980. Ha sido utilizada contra una variedad de enfermedades del tejido conectivo, sobre todo contra la artritis reumatoide.

Es considerado Gold Standard para la terapia de AR, por su adecuado perfil de eficacia y seguridad cuando es adecuadamente usado.

El metotrexato (MTX) es un análogo de folato. Se puede administrar oral, intramuscular, o subcutánea, con similar absorción. La absorción no se afecta con las comidas pero puede ser reducida por patología intestinal, tal como enfermedades inflamatorias intestinales, o síndromes de mala absorción.

Tiene propiedades antimetabólicas, e impide la proliferación de los linfocitos. Inhibe las enzimas dependientes de folatos, de la cual la reductasa dihidrofolato, es la más conocida, además de otra enzima intracelular llamada AICAR, que juega un rol central ya que esta involucrada en la biosíntesis de purinas. Induce apoptosis en células de leucemia, disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias. Suprime la producción de inmunoglobulinas.

Sus eventos adversos son infrecuentes, los más serios son hepatotoxicidad, toxicidad de la médula ósea, y neumonitis. Otro más frecuentes son náuseas, mucositis, diarrea, alopecia, dolor de cabeza e infecciones. Suplementación con ácido fólico o leucoverina previene el desarrollo de úlceras y náuseas.

Si las enzimas hepáticas se elevan más de tres veces se recomienda disminuir la dosis, y si se mantienen elevadas suspender el medicamento. Ácido Fólico debería administrarse en dosis de 1 mg al día.

En el tratamiento de enfermedades reumáticas, el metotrexato es prescrito en dosis bajas (7.5 a 25mg) tomado una vez por semana, se debe iniciar en dosis de 7,5 mg/semanal, e ir incrementando la dosis cada 4 a 6 semanas, hasta dosis de 20-25mg semanal, consumidos durante 24 horas. Su comienzo de acción es de 6 a 8 semanas.

La insuficiencia renal es una contraindicación relativa, ya que tiene mayor riesgo de toxicidad. El MTX es considerado teratogénico y no debe usarse durante el embarazo o en la lactancia.

Es utilizado en terapias de artritis reumatoide, espóndilo artropatías, artritis psoriática, artritis idiopática juvenil, Lupus, miopatías inflamatorias, sarcoidosis, polimialgia reumática, granulomatosis de Wegener.

## **Leflunomida**

La FDA aprobó leflunomida en 1988, como tratamiento oral para la AR, ya que demostró ser efectivo control de ella, significativamente superior a placebo, similar a sulfasalazina.

Al igual que el MTX en dosis moderadas, puede ser considerado tratamiento opcional.

Se administra oralmente 20mg/día, con dosis de carga y es convertida a su forma activa en el tracto intestinal y en el hígado. Tiene una vida media de 15 días.

Este medicamento inhibe la dihidroorotato deshidrogenada, una de las enzimas que participa en la biosíntesis de piridinas dentro de la mitocondria. En presencia de leflunomide las células T son incapaces de generar un pool importante de precursores de piridinas para replicar y se limita su expansión clonal, también suprime la respuestas inducidas por TNF intracelular y puede inhibir la actividad de los osteoclastos.

El evento adverso más serio es toxicidad hepática y de médula ósea. Otros incluyen náusea, diarrea, úlceras orales, alopecia, aumento de la presión, y pérdida de peso. Debe monitorizarse enzimas hepáticas en forma regular. En caso de toxicidad importante puede ser útil el uso de colestestamina 8g tres veces al día por 11 días.

Esta contraindicado en pacientes con deterioro de la función hepática y renal, severa hipoproteinemia, o hipersensibilidad a la droga y en pacientes con antecedentes de infecciones graves. Es teratogénica y esta contraindicada en embarazo o lactancia.

En estudios clínicos comparados con MTX ha demostrado ser igualmente efectiva, y se puede administrar en combinación aumentando el riesgo de toxicidad hepática.

## **Sulfasalazina**

Este fue el primer DMARD sintetizado específicamente para el tratamiento de la AR en 1938 uniendo un antibiótico (sulfapiridina) con un antiinflamatorio (ácido 5-aminosalicílico).

Ha demostrado ser efectiva en el control de la AR y puede ser considerado tratamiento opcional.

Aún no han sido esclarecidos los mecanismos de acción, una vez en el tubo digestivo es reducida por las bacterias del colon, convirtiéndose en varios metabolitos de los cuales la sulfapiridina que sería el agente activo.

La sulfasalazina alteraría la función neutrofílica y de células T Natural Killer, además, inhibe IL 2, mejora la apoptosis, inhibe la proliferación de fibroblastos, y reduce la formación de metaloproteínas y citoquinas.

El más serio evento adverso son las citopenias, el más frecuente son náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, toxicidad hepática, diarrea, fotosensibilidad y rash.

La eficacia y su perfil con bajos eventos adversos lo hace atractivo para ser usado solo o en combinación con otros DMARDs, estudio comparativos muestran similar respuesta con MTX, los beneficios deben ser esperados entre 6-10 semanas luego de su inicio, con una dosis que varía entre 1 y 3 gramos al día. Hay evidencia de que reduce la progresión radiológica.

Es utilizada, además, en artritis psoriática, espondilo artropatías, artritis reactivas, artritis juvenil.

## **Ciclofosfamida**

Es un inmunosupresor, muy utilizado en el tratamiento de Lupus, sobre todo en nefritis lúpica, en vasculitis sistémicas necrotizantes, además de actuar como DMARDs. Como este último, es clínicamente igual a la azatioprina y superior a las sales de oro, y su efectividad puede durar meses, es capaz de controlar VHS, y retardar la destrucción de la articulación. También se utiliza en manifestaciones no articulares de la AR, como el compromiso pulmonar, úlceras cutáneas, neuropatía periférica, que pueden responder a ciclofosfamida oral.

Es enzimáticamente convertida por enzimas hepáticas a múltiples metabolitos, de los cuales la mostaza fosforamida es la más importante. Metabolitos activos tienen cross link con DNA y evitan la replicación. Es citotóxico para linfocitos, es capaz de suprimir los linfocitos T helper, disminuye el número de células T activadas y de células B por meses, retarda el test de hipersensibilidad cutánea, la citotoxicidad mediada por células y producción de mediadores solubles.

Es excretada por el riñón y se puede dializar.

Un importante factor limitante para su uso, incluyen carcinogénesis e infertilidad, toxicidad de la médula ósea, y asociación con cistitis hemorrágica, azoospermia irreversible, fibrosis de vejiga, y carcinoma de vejiga. También tiene efectos gastrointestinales (sobre todo náuseas) y aumenta infecciones. El uso concomitante de Mesna, 2-mercaptoetane sulfonato puede detoxificar acroleína (más abundante hidratación) un metabolito que produce toxicidad vesical.

Se usa en AR con úlceras cutáneas, neuropatía y complicaciones vasculares, cuando han fallado otros DMARDs, y puede ser oral o endovenosa. Uso endovenoso se ha sugerido para vasculitis reumatoide y para el manejo para nefritis lúpica proliferativa. CFM oral y endovenosa se utilizan para el manejo de vasculitis.

## **Sales de oro**

Antes del advenimiento del MTX eran muy utilizadas, y fueron el gold Standard para el tratamiento de la AR hasta la introducción del MTX en los años 80.

Las dos formas más comunes son la forma inyectable aurothiomalato sodium (Myochrysine) y aurothioglucosa sodium, y oral trietilfosfine (Auranofin).

La forma inyectable se coloca intramuscular, es soluble en agua, es rápidamente adsorbida. Se utiliza regularmente en inyecciones semanales de 25mg (con un máximo de 50 mg/semanal), si no responde luego de 1 gramo total administrado se considera tratamiento fallido.

La forma oral se inicia con 6 mg/día en una o dos dosis, tiene una vida media de 67 días y se excreta vía urinaria, comenzando a actuar luego de 4 a 6 meses.

No es conocido como funciona, pero interacciona con proteínas de membrana, in vitro e in vivo afectando la función de los macrófagos, la función de las células B, y las señales de transducción.

Los eventos adversos más comunes son rash, úlceras orales, diarrea, proteinuria y leucopenia. Y lo menos frecuente son los depósitos en la cornea, síndrome de activación macrofágica y compromiso pulmonar.

En AR son eficaces en disminuir la progresión radiológica, y en revisiones sistémicas la formulación intramuscular muestra un mayor beneficio.

En forma intramuscular se administran semanalmente, y deben ser chequeados en forma semanal con sangre y orina.

## **Azatioprina**

Es un análogo de purina. En Lupus este agente es una alternativa a la ciclofosfamida para el tratamiento de nefritis lupica o como ahorrador de esteroides. Ha demostrado eficacia en el tratamiento de AR, pero su uso se ha limitado por toxicidad y consideraciones riesgo/beneficio, actualmente se utiliza en combinación con MTX, en aquellos paciente en los que fallan otros DMARDs.

La azatioprina es químicamente clivada a 6-mercaptopurina, la metilación de esta, es realizada por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT), la que exhibe una variación individual, como resultado de un polimorfismo individual de sus alelos, los sujetos con niveles bajos de TPMT tienen riesgo de mielo supresión. Interfiere con adenina y guanina ribonucleótidos vía la supresión de síntesis de ácido inosinico.

En AR reduce el número circulantes de linfocitos B y T, la síntesis de inmunoglobulinas, y secreción de interleuquinas.

Tiene menos efectos adversos que la ciclofosfamida. Aumenta el riesgo relativo de desarrollar desordenes hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, y lo más frecuente es la toxicidad gastrointestinal. En la mayoría de los casos la toxicidad es reversible con la suspensión de la droga. Se recomienda control regular de hemograma y ajustar su dosis con disfunción hepática y/o renal.

Se utiliza en dosis de 1.25-3.0 mg/k/día.

También ha sido utilizada en artritis psoriatica, artritis reactiva, enfermedad de behcet.

## **D-penicilamina**

Es un poderoso quelante de metales, usado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson. También se utiliza con un limitado rol en el compromiso cutáneo de la esclerodermia. Aún es utilizado en esclerodermia cuando otros medicamentos fallan.

Es adsorbido un 40-70% por el intestino y se excreta vía urinaria.

Tiene una alta tasa de toxicidad, particularmente en fases tempranas de su uso, rash, úlceras, nauseas y vómitos, proteinuria, hematuria, las más graves son miastenia gravis y miositis.

Su preciso modo de acción en AR es incierto.

Se administración en dosis de 600 a 1500 mg diarios.

## **Ciclosporina A**

Este es un inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina, utilizado en transplantes y enfermedades autoinmunes.

Considerado un DMARDs por evidencia que demuestra que el tratamiento con ciclosporina reduce síntomas y signos de la AR, y enlentece el desarrollo de erosiones.

Ha sido recomendada para pacientes con enfermedad refractaria, con falla a dosis máximas de MTX.

La ciclosporina se une a la ciclofilina, que se une a la calcineurina, una fosfatasa intracelular, y afecta la trascripción de la codificación para IL 2 y producción del receptor de IL 1 e IL 2, inhibiendo además la interacción de macrófagos con células T y respuesta de células T.

Bloquea la amplificación de respuestas inmunes y la generación de células T efectoras y otras funciones dependientes de IL 2 inhibiendo la producción de anticuerpos por células B,

la producción de INF  $\gamma$  y la producción de natural killer. Su adsorción es errática y es afectada por las comidas, se metaboliza en el hígado, y su eliminación es principalmente vía biliar. Tiene interacción con drogas metabolizadas en hígado, modificando sus niveles sanguíneos. Su nefrotoxicidad es el principal limitante para dosis altas.

Cuando se utiliza en dosis bajas, en enfermedades del tejido conectivo, sus efectos colaterales son leves y reversibles. Puede producir fibrosis intersticial renal, atrofia tubular, lesiones arteriolas. La elevación de la presión es otro efecto colateral frecuente y significativo, hepatotoxicidad, hipertricosis y parestesias.

Se administra 2.5mg/kg/día dividido cada 12 horas. Se utiliza, además, en el manejo de vasculitis de Behcet, especialmente con complicaciones oculares, y en otras enfermedades del tejido conectivo.

## **Minociclina**

La minociclina oral, es un antibiótico utilizado en el control de infecciones bacterianas como el acné, su uso inicial en AR se basaba en la teoría que la infección gatillaba la artritis. Aún cuando esto no se ha demostrado, estudios placebo controlados para AR leve con este antibiótico, muestran disminución de los síntomas y signos de la inflamación articular. Los mecanismos mediante el cual actuaría son desconocidos, se sabe que inhibe la actividad de la colagenasa, y la expresión de óxido nítrico sintetasa tipo 2, aumentando la síntesis de IL 10.

La mayoría de los efectos colaterales de la minociclina son mareos, gastrointestinales y rash cutáneo. La hiperpigmentación de la piel es reversible una vez que se detiene este medicamento.

## **Micofenolato**

Este inmunosupresor fue utilizado inicialmente en trasplante renal y luego en reumatología. El micofenolato, una vez administrado se transforma en ácido micofenólico, la forma activa de la droga. En las células T inhibe la actividad de quinasas ciclinas dependientes, esto resulta en la inhibición de la proliferación de los linfocitos T, y afecta la adhesión intercelular de ellas.

El ácido micofenólico, es biodegradable, con una vida media de 11 a 16 horas, 90% son excretadas renalmente, y hay recirculación entero hepática.

Se ha usado en AR, en nefropatía lúpica proliferativa y membranosa (con toxicidad menor que la ciclofosfamida), y puede ser útil en vasculitis ANCA positivas.

Tiene similares perfiles de toxicidad que la azatioprina: gastrointestinal, hematológica y hepática, con una disminución de infecciones micóticas.

Se administra entre 2 a 4 gramos al día para el tratamiento de la AR y Lupus.

## **TALIDOMIDA**

La talidomida es un potente y novedoso inmunomodulador, que se utiliza para el tratamiento

de eritema nodosum leprosum y mieloma.

Recientes estudios demuestran disminución del TNF circulante, sin propiedades directas antimicobacterianas.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la producción de TNF\_ de monocitos y macrófagos, alteración de la expresión de integrinas, inhibe la quimiotaxis, reduce la fagocitosis, mejora la producción de IL 4 e IL 5, inhibe producción de INF \_\_, inhibe producción de IL12 y tiene efectos en la angiogénesis.

El evento adverso más conocido es la teratogénesis, induciendo deformaciones como focomelia/amelia, anomalías en oídos y cara, parálisis facial y defectos cardíacos congénitos. Otros efectos colaterales son: neuropatía periférica, consistente en parestesias dolorosas simétricas de manos y pies; pérdida sensorial en las extremidades, además de constipación, mareos, incremento del apetito, alteraciones endocrinológicas y reacciones cutáneas.

Este medicamento se elimina por la orina y se metaboliza a través del citocromo p 450.

En reumatología se ha usado en enfermedad de Behcet, úlceras orales recurrentes, Lupus cutáneo, especialmente discoide, enfermedad injerto versus huésped, escleroderma, sarcoidosis, hipoderma gangrenoso, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales.

Esta droga puede ser bien utilizada, con promisorios resultados, siguiendo las normas establecidas para ello.

## **AGENTES BIOLÓGICOS**

Las terapias biológicas son el resultado de la aplicación de la biotecnología para el desarrollo de tratamiento dirigido a moléculas involucradas en el proceso inflamatorio y patogénico de la Artritis Reumatoide. Estos agentes han representado un gran avance en la última década en el control de la AR.

Estos agentes son considerados DMARDs por su favorable impacto en la disminución del daño estructural de las articulaciones.

El TNF\_ es una citoquina inflamatoria liberada por macrófagos, monocitos y linfocitos T, y juega un rol central en la patogénesis de la AR, ya que se expresa en cantidades aumentadas en el suero y en el líquido sinovial de los enfermos. El TNF promueve la liberación de otras pro-citoquinas inflamatorias, las interleuquinas (IL) IL1, IL6, IL8, y además estimula la producción de proteasas.

A pesar de los conocidos beneficios del Metotrexato (MTX), existe un 25 % de pacientes con este medicamento que no mejora y un significativo porcentaje de pacientes que requieren esteroides para controlar sus síntomas.

La decisión para comenzar con un agente biológico debe ser considerada caso a caso, basado en los factores asociados, actividad de la enfermedad, falla de otros DMARDs, variables económicas, y debe ser indicado por un reumatólogo, quien debe informar al paciente de los riesgos y las consecuencias de terapias inadecuadas.

Los antagonistas TNF tienen un rápido comienzo de acción, que frecuentemente ocurre en pocas semanas, comparado con DMARDs tradicionales.

Los eventos adversos más serios son infecciones oportunistas, especialmente por microorganismos intracelulares, principalmente Tuberculosis (TBC). La mayoría de los casos de TBC ocurren por reactivación de infecciones latentes. Otros eventos reportados son supresión de la médula ósea, esclerosis múltiple y desordenes desmielinizante, desarrollo de tumores (particularmente linfomas), y agravamiento de insuficiencia cardíaca. Lo más frecuente son reacciones locales en el sitio de inyección, rash, taquicardia y cambios de presión. Este medicamento debe ser administrado bajo estricta supervisión. Se puede producir formación de anticuerpos anti-infliximab llamados anticuerpos quiméricos (HACA), dirigidos contra el anticuerpo terapéutico.

En AR el outcome standard para la medición de respuesta clínica de estas nuevas drogas, es al menos una mejoría de un 20% de un set específico de criterios clínicos definidos por American College of Rheumatology, conocido como ACR 20.

El ACR 20 está definido como la reducción de un 20% o más en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y de 3 de los siguientes: medición física global del paciente, medición del dolor, medición de la función física, escala del dolor, y marcadores de inflamación aguda, también se informa para ACR50 y ACR 70 (mejoría de un 50% y un 70% o más).

## **Infliximab**

Es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-TNF, el primero utilizado en el estudio de AR, que se une a TNF soluble y de membrana, e interfiere con la unión del TNF a su receptor. Infliximab a través de citotoxicidad dependiente de anticuerpos y complemento, causa la muerte de células que expresan el TNF.

Se asocia al aumento de infecciones menores, dolor de cabeza, rash, lo más problemático son las reacciones asociadas a la infusión. Reacciones menores ocurren en un 20% de los pacientes; urticaria, prurito, rash, dolor de cabeza, fiebre, calofríos, náuseas, taquicardia o disnea. Menos del 2% presentan bronco espasmo, hipotensión diaforesis, otras reacciones de anafilaxis.

Se ha utilizado como monoterapia o en combinación con MTX. Su vida media es de 10 días y se administran 3 mg/kg en infusiones, en la semana 0, 2, 6, y luego cada 8 semanas. Se utiliza en enfermedad de Crohn, espondiloartropatía anquilosante, artritis psoriática, artritis reumatoide, colitis ulcerosa. Para AR, luego de 54 semanas y en combinación con MTX, presenta un ACR 20 de 42%.

## **Etanercept**

La actividad del TNF es iniciada por dos receptores de transmembrana p75 y p55. Ambos receptores están presentes en su forma soluble y en la superficie de diferentes células incluyendo neutrofilos, células endoteliales y fibroblastos.

Para iniciar su actividad biológica el TNF debe unirse a receptores de superficie y comenzar la transmisión intracelular.

Etanercept es un receptor anti-TNF (p75) soluble recombinante, que además de inhibir el

TNF\_ puede modular respuestas biológicas, que son inducidas o reguladas por TNF\_ como la expresión de moléculas de adhesión, concentración en el suero de metaloproteínas, concentración en el suero de citoquinas, e interacción con el complemento.

Se administra subcutánea en dosis de 25 mg, dos veces a la semana, con una vida media de 70 horas. A los 6 meses, su respuesta ACR 20 es de 59% y puede ser utilizado con o sin MTX.

La más común de las reacciones adversas fue en el sitio de inyección.

Durante el último tiempo ha sido demostrado beneficio y durabilidad en su tratamiento de AR y sólo una minoría de pacientes no responden, con una tasa de abandono menor al 1%.

Etanecept esta indicado en AR moderada a severa, AR Juvenil, artritis psoriatica, espondiloartropatía anquilosante, psoriasis cutánea crónica y severa.

## **Adalimumab**

Este es anticuerpo monoclonal anti-TNF humanizado, que se une a TNF\_ interfiriendo con el receptor y causando lisis celular, se usa subcutáneo. La dosis recomendada es de 40 mg cada quince días, y algunos beneficios adicionales se adquieren administrando la dosis semanalmente.

Luego de 26 semanas (cada 15 días), el ACR 20 fue de 46%. También puede ser combinado con otros DMARDs, aumentando su respuesta ACR 20 a 67%.

Tiene una vida media 10 a 12 días se administra subcutáneo.

Es usado en enfermedad de crohn, artritis reumatoide, artritis psoriatica, espondiloartropatias.

## **Anakinra**

La IL 1 es principalmente producida por monocitos y macrófagos. La señalización de IL 1 es más compleja que el sistema TNF, y ha sido implicada en el daño articular por un mecanismo de liberación de metaloproteinasas de la matriz de fibroblastos y condrocitos.

Anakinra es una forma recombinante de antagonista de receptor IL 1 humano. Tiene una vida media corta de 6 horas y se utiliza 100 mg/día por inyección subcutánea, comenzando a actuar entre 2 a 4 semanas después. También se puede utilizar con MTX.

Al igual que los otros biológicos ha demostrado aumentar los eventos infecciosos y el riesgo de inusuales oportunistas.

Su efectividad no ha sido tan relevante como el de otros biológicos.

No esta disponible en América Latina.

## **NUEVOS HORIZONTES**

A pesar del éxito de las terapias actuales, aún hay metas que no se cumplen. Al menos 15% de los pacientes tratados con biológicos fallan en lograr ACR 20 y el 30% de los pacientes los discontinúan al año de seguimiento por efectos colaterales o falta de eficacia.

A continuación se nombraran algunas de las terapias más promisorias.

## **Rituximab**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, originalmente desarrollado como terapia para malignidades de células B, evaluado recientemente para AR , con resultados positivos para monoterapia y en combinación con MTX.

Estos resultados se soportan en el beneficio de la depleción de células B en AR.

El papel potencial de las células B se sustenta en que ellas actuarían como células presentadoras de antígenos (APCs), que contribuirían a la respuesta de las células T en la sinovial. Además las células B auto reactivas producen auto anticuerpos que están involucrados en la patogenia de la AR y pueden producir citoquinas inflamatorias.

Por otra parte, el CD20 no es expresado en células progenitoras o plasmáticas, por lo que no afecta los niveles de inmunoglobulinas en sangre.

Además, los estudios realizados con este anticuerpo no han demostrado un aumento de las enfermedades oportunistas, incluso TBC, y no hay datos disponibles que sugieran reactivación de neoplasias previas o el inicio de cáncer.

## **Abatacept**

La activación por células T requiere de dos señales (moléculas de coestimulación).

CTLA4-IG, un selectivo modulador, es una proteína de fusión soluble, que representa el primero de una nueva clase de agentes llamados bloqueadores de la coestimulación.

CTLA 4 bloquea la unión a CD80 y CD86 en células presentadoras de antígenos, evitando que estas moléculas se unan a CD28.

Luego de 6 meses de tratamiento, los estudios en pacientes que reciben 10mg/k y MTX presentan en una significativa mejoría.

CTLA4 IG fue dado como una infusión de 30 minutos, en le día 0, 15, 30 y mensualmente por un total de 6 meses.

El más frecuente efectos colaterales reportado fue dolor de cabeza, eventos adversos serios fueron raros.

Abatacept ha mostrado eficacia en estudios para el tratamiento de AR y en combinación con MTX se asocio a beneficios clínicos sostenidos por un año.

No esta disponible en América Latina.

## **Referencias**

1. First Latin American Position paper on pharmacological treatment of reumatoid arthritis. Rheumathology. Volumen 55 supplement 2 June 2006.

2. Rheumatic Disease Clinics of North America. Mayo 2004, volumen 30, number 2.
3. Primer on the Rheumatic Diseases. Edition 12.