

24

MANUAL
EDUCATIVO
PARA
PACIENTES

MEDICAMENTOS NO BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA



Asociación
Colombiana de
Reumatología®

MEDICAMENTOS NO BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA

Estefanía Calle Botero

Médica - Universidad CES

Especialista Universidad Pontificia Bolivariana

Residente de Reumatología - Universidad de Antioquia

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son hormonas producidas en las glándulas suprarrenales de todas las personas y ejercen efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos y diversas funciones celulares, incluyendo la inflamación (1).

Algunas sustancias inflamatorias producidas por el cuerpo activan el eje hormonal en el hipotálamo y la hipófisis, dos glándulas del cerebro que producen una hormona que a su vez estimula la corteza suprarrenal para estimular allí la liberación de cortisol, el glucocorticoide endógeno activo (2).

Existen formas sintetizadas en el laboratorio tales como metilprednisolona, prednisolona, prednisona, betametasona, dexametasona y triamcinolona que, por los efectos benéficos mencionados, constituyen una estrategia terapéutica importante en enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Al administrarse de forma exógena por varios días consecutivos, estos medicamentos bloquean el eje hormonal

normal disminuyendo la producción de cortisol. Por esta razón no es seguro suspenderlos de forma abrupta, ya que el eje hormonal no alcanza a recuperarse y puede haber efectos graves que pueden incluso llegar a ser mortales. Se debe entonces hacer un desmonte gradual de la dosis hasta suspenderla de forma segura.

Si bien son medicamentos que ofrecen múltiples beneficios en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, la dosis y el tiempo de utilización deben supervisarse estrechamente por el personal médico ya que pueden asociarse a eventos adversos a nivel de hueso (osteoporosis), piel (estrías), ojo (glaucoma, catarata), aumento de la tensión arterial e infecciones (2).

Con el fin de prevenir la osteoporosis inducida por glucocorticoides se recomienda una adecuada ingesta de calcio (1000-1200 mg/día) y vitamina D3 (600-800 unidades/día para alcanzar niveles mayores de 20 ng/ml), evitar el cigarrillo, realizar ejercicio, limitar el consumo de alcohol y, en algunos casos, usar medicamentos indicados por el médico (3).





Se ha planteado que la exposición durante el embarazo a los glucocorticoides exógenos puede tener efectos en el feto. En caso de requerir glucocorticoides durante el embarazo, prednisona, prednisolona y metilprednisolona son las opciones más seguras ya que se unen a proteínas que impiden su paso a través de la placenta o son metabolizados por enzimas placentarias (2).

Metotrexate

Actúa sobre enzimas dentro de las células por medio de diferentes mecanismos, lo cual le confiere efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Por su efecto antiinflamatorio potente es considerado la piedra angular en el manejo de la artritis reumatoide y ha demostrado eficacia, además, en otras enfermedades reumatológicas como artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico para sus manifestaciones cutáneas y articulares, algunas vasculitis y en miopatías inflamatorias, así como en el compromiso cutáneo por esclerosis sistémica (4).

En Colombia se comercializa en tabletas de 2,5 mg y soluciones para aplicación inyectada (intramuscular o subcutánea) con diferentes concentraciones.

La administración es semanal ya que intervalos de frecuencia menores en ésta se han asociado con mayor toxicidad hepática. La dosis abarca desde los 5 hasta los 25 mg/semana, y los ajustes en la dosis se realizan cada 4 a 8 semanas hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. Las dosis bajas (menores a 15 mg/semana) pueden administrarse tanto por vía oral como parenteral (subcutánea o intramuscular). Sin embargo, cuando la dosis excede los 15 mg/semana la absorción por vía oral puede disminuir hasta el 30% y una alternativa en este caso es la administración parenteral (4). Otra alternativa es dividir la dosis en dos y separar ambas tomas por 8 horas (5). En general, se debe administrar lejos de los alimentos para mejorar su absorción.

Al momento de la toma se debe tener en cuenta que los lácteos disminuyen su absorción, lo cual no ocurre con otros alimentos (6).





La eliminación es principalmente en los riñones y por ello la dosis debe ajustarse en casos de insuficiencia renal.

Este medicamento tiene varios mecanismos de acción, entre los cuales se incluye la interferencia con vías relacionadas con los folatos. Debido a esto siempre que se prescriba metotrexate debe ordenarse también ácido fólico o ácido fólnico con el fin de prevenir efectos adversos, principalmente gastrointestinales (Ej.: aparición de úlceras en la boca), explicados por deficiencia de esta vitamina (7).

En cuanto a los efectos adversos los más frecuentes son gastrointestinales, incluyendo úlceras orales, náuseas, dolor abdominal y disminución del apetito. Estos síntomas se relacionan con la dosis del metotrexate y se previenen y mejoran con la reposición de ácido fólico y pueden mejorar al cambiar la administración oral por la inyectada. Puede producir anemia, disminución en las plaquetas o en los leucocitos, aunque este efecto también es raro y el riesgo disminuye con el ácido fólico. El riesgo de toxicidad hepática es bajo, presentándose en 1 de cada 1.000 pacientes tras 5 años de uso, y la administración semanal del metotrexate es una estrategia para disminuir este riesgo. Se aumenta con el consumo concomitante de alcohol u otras sustancias tóxicas al hígado, así como en personas con diabetes, obesidad e infección crónica por los virus de la hepatitis B o C (4). Un riesgo adicional es el de la inflamación a nivel pulmonar (neumonitis) (8) y por ello

existe controversia con respecto al uso de este medicamento en pacientes con enfermedades pulmonares de base.

Un efecto adverso que no es grave pero sí molesto es la presencia de síntomas similares al resfriado, con náuseas, fiebre, dolores musculares y escalofríos tras la toma del medicamento. Una estrategia para evitar estos síntomas es tomar el metotrexate inmediatamente antes de dormir en la noche (4).

No debe usarse en el embarazo ni en la lactancia por riesgo de malformaciones fetales y efectos adversos en el recién nacido. Tanto las mujeres como los hombres deberían suspender este medicamento al menos 3 meses antes de concebir y se debe hacer especial énfasis en la reposición de ácido fólico previo al embarazo (4).

Leflunomida

La leflunomida es un modulador del sistema inmune que se utiliza principalmente en la artritis reumatoide, y con menor frecuencia en otras enfermedades reumatológicas como la artritis psoriásica, la artritis idiopática juvenil y ciertas vasculitis (4, 9, 10). En Colombia se comercializa en forma de tabletas de 20 miligramos. Las comidas no alteran su absorción.

Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal y náuseas. De forma menos frecuente puede causar toxicidad hepática, elevación del colesterol, brotes y enfermedad pulmonar (4).





No debe usarse en el embarazo ni en la lactancia por riesgo de malformaciones fetales y efectos adversos en el recién nacido. Se debe tener en cuenta que por la circulación que este medicamento tiene entre el intestino y el hígado, su presencia en el cuerpo puede ser de varios meses incluso tras haberla suspendido y por ello se requieren medidas especiales en caso de que una mujer o un hombre que hayan estado en tratamiento con leflunómica deseen concebir (4).

Cloroquina e hidroxiclороquina

Pertencen al grupo de los antimaláricos, pero se ha encontrado que cuentan con múltiples efectos benéficos en enfermedades reumatológicas, especialmente en el lupus eritematoso sistémico y en ciertas formas de lupus cutáneo.

Su eliminación es principalmente renal y por ello debe hacerse ajuste de la dosis en personas con enfermedad renal, incluso estando contraindicadas en estadios avanzados de ésta.

La cloroquina se comercializa en tabletas de 250 mg que tienen 150 mg de

cloroquina base y la hidroxiclороquina en tabletas de 200 mg y 400 mg.

Una importante precaución que debe tenerse al tomar estos medicamentos es acudir con regularidad a valoración oftalmológica, ya que puede depositarse en células de la retina llevando a daño retiniano (11). Este efecto, sin embargo, es poco frecuente y suele presentarse tras varios años de uso. Es posible que tras el inicio de estos medicamentos ocurra visión borrosa, pero en este caso es un efecto transitorio y no un motivo para suspenderlos.

Si bien se han demostrado efectos benéficos en ciertas enfermedades cutáneas, puede depositarse en la piel y producir pigmentación (12). Durante el embarazo es seguro administrar ambos medicamentos (13).

Ciclofosfamida

Es un inmunosupresor que puede administrarse en forma oral diaria o intravenosa intermitente y ha demostrado utilidad en manifestaciones graves de varias enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso

sistémico y vasculitis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica (14).

La dosis debe ajustarse tanto en enfermedad renal como según la edad.

Después de la aplicación puede producir náuseas y vómito y por ello debe darse en conjunto con medicamentos que prevengan estos incómodos efectos.

Uno de sus efectos adversos es la disminución de los glóbulos blancos, generalmente en la segunda semana tras la aplicación de la dosis intravenosa, lo cual aumenta el riesgo de infecciones.

Es posible que genere la caída del pelo, que puede ser variable dependiendo de cada paciente; es un efecto transitorio y reversible.

Uno de sus metabolitos se acumula en la vejiga y puede producir sangrados y, a largo plazo, malignidad vesical. Sin embargo, estos efectos adversos han sido principalmente descritos en pacientes que reciben ciclofosfamida para el tratamiento de ciertos tumores, con dosis mucho más altas a las que suelen usarse en reumatología (15). Con el fin de prevenir estas complicaciones se recomienda hidratarse adecuadamente durante la aplicación de la ciclofosfamida y en las horas siguientes a ésta. Algunos pacientes pueden requerir durante su aplicación la utilización de un medicamento adicional llamado MESNA.

Las altas dosis acumuladas de ciclofosfamida se han relacionado también con irregularidad menstrual

y falla de los ovarios (16), así como el desarrollo de ciertos tipos de cáncer (17).

Por sus potenciales efectos sobre el feto y el recién nacido su uso está contraindicado en el embarazo y la lactancia (13).

Azatioprina

Es un inmunosupresor que se utiliza con mayor frecuencia en enfermedades del tejido conectivo (Ej.: Lupus) que en enfermedades inflamatorias articulares (Ej.: Artritis reumatoide) (14).

La tiopurina metil transferasa es una enzima involucrada en el metabolismo de la azatioprina hacia sustancias





inactivas. Ciertos individuos carecen de esta enzima siendo más propensos a desarrollar efectos adversos como toxicidad hepática o de la médula ósea, reflejada por disminución en los glóbulos blancos y/o las plaquetas (14). Lastimosamente en nuestro medio no es posible identificar a los pacientes que carecen de esta enzima y por esto el medicamento se inicia a dosis bajas y se va aumentando según la respuesta clínica y el control de laboratorios.

Es fundamental evitar el uso concomitante de azatioprina con alopurinol o febusostat, ya que estos dos últimos aumentan la concentración sérica de azatioprina pudiendo desencadenar toxicidad (14).

La azatioprina es segura durante el embarazo y la lactancia (13) y es importante alternativa terapéutica, teniendo en cuenta que otros inmunosupresores están contraindicados en estos períodos.

Micofenolato mofetil

Es un inmunosupresor ampliamente utilizado en enfermedades como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, vasculitis y miopatías inflamatorias (14).

Se comercializa en tabletas de 250 y 500 miligramos. El principal efecto adverso es la intolerancia gastrointestinal, principalmente la diarrea. Además, por su efecto inmunosupresor, aumenta el riesgo de infecciones (14). Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (13).

Lecturas recomendadas

1. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42(1): 15-31.
2. Johannes W.G. Jacobs. Glucocorticoids. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Chapter 60, 932-957. e5. Tenth Edition.
3. Buckley L, Guyatt G, Fink H, McAllindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017.
4. Canella AC, O'Dell JR. Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, and Combination Therapies. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Chapter 61, 958-982.
5. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuij A, van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(3): 481-5.
6. Hamilton RA, Kremer JM. The effects of food on methotrexate absorption. *J Rheumatol* 1995; 22(4): 630-2.
7. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD000951.
8. Fernández Matilla M, Fernández-Llanio Cornella N, Castellano Cuesta JA. Pneumonitis induced by methotrexate in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2015; 11(3): 190-1.
9. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002047.
10. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 499-510.
11. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1386-94.
12. Bahloul E, Jallouli M, Garbaa S, Marzouk S, Masmoudi A, Turki H, et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation in systemic diseases: prevalence, clinical features and risk factors: a cross-sectional study of 41 cases.
13. Götestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation.
14. Van Laar JM. Immunosuppressive Drugs. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Chapter 62, 983-998.
15. Yilmaz N, Emmungil H, Guccenmez S, Ozen G, Yildiz F, Balkarli A, et al. Incidence of cyclophosphamide-induced Urotoxicity and Protective Effect of Mesna in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2015; 42(9): 1661-6.
16. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13(9): 673-8.
17. Faursschou M, Mellemkjaer L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(8): 1345-50. *Lupus* 2004; 13(9): 673-8.

