

# Fármacos modificadores de la enfermedad e inmunosupresores

Jenny de la Torre Aboki

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) e inmunosupresores inhiben la hiperactivación del sistema inmune y/o inflamatorio, lo que les confiere un efecto modificador en aquellas enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, así como un efecto modificador en el curso de la enfermedad, puesto que es la presencia de inflamación mantenida y sostenida en el tiempo lo que ocasiona daño articular, deformidad y un aumento de morbilidad.

En este capítulo se van a detallar los FAME y los fármacos inmunomoduladores más utilizados.

## FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción (Cuadro 1) y que precisa una monitorización específica en función del fármaco (Cuadro 2).

**Cuadro 1. Mecanismos de acción de los FAME e inmunosupresores**

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estimula la liberación de adenosina de fibroblastos y células endoteliales</li><li>• Efecto antiproliferativo en fibroblastos sinoviales y células endoteliales</li><li>• Reduce la adhesión de neutrófilos</li><li>• Inhibe la síntesis de leucotrieno B<sub>4</sub> por los neutrófilos</li><li>• Inhibe la producción local de IL-1</li><li>• Disminuye los niveles de IL-6 e IL-8</li><li>• Suprime la inmunidad celular</li></ul>
Leflunomida	Inhibe dihidro-orato dehidrogenasa con depleción de pirimidina intracelular y reducción de la síntesis de ácido ribonucleico (ARN)
Sales de oro	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibe la función polimorfonuclear</li><li>• Inhibe la actividad de linfocitos T y B</li><li>• Inhibe la activación de los macrófagos (<i>in vitro</i>)</li></ul>

Cuadro 1. Mecanismos de acción de los FAME e inmunosupresores (continuación)

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Hidroxiclороquina	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interfiere con el procesamiento antigénico</li><li>• Inhibe enzimas lisosomales</li><li>• Inhibe la respuesta de liberación de IL-1</li><li>• Inhibe respuesta linfocitaria y polimorfonuclear</li></ul>
Sulfasalacina	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibe la migración celular polimorfonuclear</li><li>• Reduce la respuesta linfocitaria</li><li>• Inhibe la angiogénesis</li></ul>
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"><li>• Análogo de purinas. Inhibe el metabolismo de purinas</li><li>• Inhibe la función de linfocitos B y T</li><li>• Inhibe la proliferación de linfocitos B y síntesis de anticuerpos</li></ul>
Ciclofosfamida y tacrólimus	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bloquea la transcripción de IL-2</li><li>• Suprime la activación de células T</li><li>• Efecto preferente sobre linfocitos CD4</li><li>• Bloquea la síntesis y liberación de IL-1 de los monocitos</li></ul>
Micofenolato mofetil	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibe la síntesis de purinas</li><li>• Inhibe la proliferación de linfocitos T y B; inhibe la producción de anticuerpos</li><li>• Induce apoptosis de linfocitos T activados</li><li>• Inhibe la expresión de moléculas de adhesión y reclutamiento de linfocitos</li></ul>

Cuadro 2. FAME más utilizados en reumatología

FÁRMACO	CONTROLES PREVIOS	CONTROLES PERIÓDICOS	EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES	RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA EL PACIENTE
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemograma</li><li>• Bioquímica heparorrenal</li><li>• Albúmina</li><li>• Rx de tórax</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemograma y bioquímica heparorrenal cada dos semanas mientras se ajusta la dosis. Posteriormente cada 4-12 semanas</li><li>• Biopsia hepática si hay alteración importante y persistente de las transaminasas</li><li>• Gasometría y Rx tórax si se sospecha neumonitis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastrointestinales (60%)</li><li>• Hepatotoxicidad</li><li>• Rash o úlceras orales</li><li>• Toxicidad pulmonar</li><li>• Toxicidad hematológica (mielosupresión)</li><li>• Neurotoxicidad</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas</li><li>• Vacunación antigripal anual</li><li>• Ingesta de ácido fólico al día siguiente del metotrexato (previene gran parte de la toxicidad)</li><li>• Contraindicado en embarazo, alcoholismo, hepatitis y cirrosis</li><li>• Es preciso llevar medidas anticonceptivas durante el tratamiento</li></ul>
Leflunomida	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemograma</li><li>• Bioquímica general</li><li>• Tensión arterial (TA)</li></ul>	Hemograma y enzimas hepáticas cada 2-4 semanas los primeros seis meses. Posteriormente cada ocho semanas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatotoxicidad</li><li>• Gastrointestinales: diarrea (17%), náuseas (9%), dolor (6%)</li><li>• Infecciones respiratorias altas (15%) y bronquitis (7%)</li><li>• Hipertensión leve (10%), cefalea (7%)</li><li>• Urticaria, eccemas, prurito (10%)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar ingesta de bebidas alcohólicas</li><li>• Control estricto de TA al inicio del tratamiento, principalmente si existe hipertensión arterial (HTA) de base</li><li>• Contraindicado en inmunodeficiencia, displasia e infecciones graves y en insuficiencia renal y hepática</li></ul>

**Cuadro 2. FAME más utilizados en reumatología (continuación)**

FÁRMACO	CONTROLES PREVIOS	CONTROLES PERIÓDICOS	EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES	RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA EL PACIENTE
Leflunomida				<ul style="list-style-type: none"> <li>Es preciso llevar medidas anticonceptivas durante el tratamiento</li> <li>En embarazo, realizar “lavado” del fármaco con colestiramina oral 8 g/8 h durante 11 días</li> </ul>
Sales de oro (oral e intramuscular)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma</li> <li>Bioquímica general</li> <li>Análisis de orina</li> <li>Perfil hepático</li> </ul>	Hemograma, creatinina y proteinuria mensual en los seis primeros meses. Posteriormente cada tres meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mielosupresión (1-3%)</li> <li>Toxicidad renal</li> <li>Dermatitis y estomatitis (60%)</li> <li>Diarrea (frecuente por vía oral)</li> </ul>	
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma</li> <li>Bioquímica general</li> <li>Creatinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma cada 1-2 semanas mientras se ajusta la dosis. Posteriormente cada 1-3 meses</li> <li>Perfil hepático cada 6-8 semanas</li> <li>Tiopurina metiltransferasa (TMPT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteraciones hematológicas dosis-dependientes: leucopenia (25%), trombocitopenia (5%)</li> <li>Gastrointestinales (20%): náuseas, pérdida de apetito, diarrea</li> <li>Infecciones (10%)</li> <li>Hepatotoxicidad (5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tomar tras ingerir alimento para disminuir náuseas</li> <li>Vacunación antigripal y antineumocócica recomendada. Informar al paciente que tiene que comunicar signos de infección</li> <li>Interacción con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), warfarina, rifampicina y alopurinol</li> <li>Contraindicado si antecedentes de cáncer conocido</li> <li>Contraindicado en la lactancia</li> </ul>
Ciclosporina-A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma</li> <li>Bioquímica</li> <li>Perfil hepatorenal</li> <li>Orina elemental</li> <li>TA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TA, perfil renal y electrolitos cada dos semanas durante tres meses. Posteriormente cada mes</li> <li>Si se alteran, se controlarán semanalmente hasta la estabilización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nefrotoxicidad (dosis-dependiente)</li> <li>Hipertensión (dosis-dependiente)</li> <li>Hipertrofia gingival</li> <li>Gastrointestinal</li> <li>Hepatotoxicidad</li> <li>Cefalea, confusión, fatiga, temblor</li> <li>Hipertricosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar la ingesta de uvas y zumo de uvas una hora antes y una hora después del tratamiento</li> <li>Vacunación antigripal anual</li> <li>Contraindicado en cáncer actual, HTA no controlada, inmunodeficiencia o insuficiencia renal crónica</li> <li>Interacción con colchicina y nifedipino</li> <li>Contraindicado en la lactancia</li> </ul>
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma, bioquímica, perfil hepático y renal, electrolitos, orina elemental</li> <li>TA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TA</li> <li>Perfil hepatorenal, glucosa y electrolitos cada dos semanas durante tres meses. Posteriormente cada 1-2 meses</li> <li>Electrocardiograma</li> <li>Concentraciones del fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nefrotoxicidad</li> <li>HTA</li> <li>Molestias gastrointestinales</li> <li>Hepatotoxicidad</li> <li>Cefalea</li> <li>Confusión</li> <li>Temblor</li> <li>Alteración visual</li> <li>Acúfenos</li> <li>Citopenias</li> <li>Taquicardia</li> <li>Disnea</li> </ul>	<p>Similar a ciclosporina y además:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Minimizar exposición solar y rayos UV</li> <li>Efecto sobre capacidad de conducción (visual y neurológico)</li> </ul>
Antipalúdicos: • Cloroquina • Hidroxicloroquina	Exploración oftalmológica a > 40 años y/o con antecedentes de enfermedad ocular	Revisión oftalmológica cada 6-12 meses. Más frecuentemente si > 10 años en tratamiento o tienen insuficiencia renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retinopatía, fotofobia</li> <li>Toxicidad neuromuscular</li> <li>Fotosensibilidad</li> <li>Rash pruriginoso y dermatitis</li> <li>Gastrointestinales (náuseas, diarrea)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejora la tolerancia gastrointestinal si se administra con alimentos y por la noche</li> <li>Uso de cremas y gafas de protección solar</li> <li>Contraindicado en retinopatía y alteración del campo visual</li> <li>Puede administrarse durante embarazo y lactancia</li> </ul>

**Cuadro 2. FAME más utilizados en reumatología (continuación)**

FÁRMACO	CONTROLES PREVIOS	CONTROLES PERIÓDICOS	EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES	RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA EL PACIENTE
D-penicilamina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma</li> <li>Perfil renal</li> <li>Análisis de orina</li> </ul>	Hemograma, perfil renal y análisis de orina cada dos semanas hasta alcanzar dosis deseada. Posteriormente cada 1-3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinales (30%)</li> <li>Rash o úlceras orales</li> <li>Dispepsia, su aparición aumenta si se asocian antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</li> <li>Disgeusia: sentido del gusto anómalo o ausente</li> <li>Afectación renal (30%): proteinuria</li> <li>Hematológicas (leucopenia y trombopenia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tomar en ayunas</li> <li>No tomar fármacos o alimentos que contengan hierro, calcio, zinc o antiácidos durante un mínimo de dos horas tras la ingesta de penicilamina</li> <li>Contraindicado en nefropatía y alteraciones hemáticas (leucopenia y trombopenia)</li> </ul>
Sulfasalazina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma</li> <li>Perfil hepático</li> </ul>	Hemograma y perfil hepático cada cuatro semanas durante tres meses. Posteriormente cada tres meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinales (33%); pérdida del sentido del gusto</li> <li>Cefalea con náuseas al inicio del tratamiento, vértigo (33%)</li> <li>Toxicidad hematológica: macrocitosis (9%), leucopenia (4%)</li> <li>Toxicidad hepática</li> <li>Rash o úlceras orales</li> <li>Prurito al inicio del tratamiento</li> <li>Infertilidad en varones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar la ingesta de hierro y antiácidos durante un mínimo de dos horas antes o después de la ingesta de sulfasalazina</li> <li>Interacciona con digoxina</li> <li>Contraindicado en alergias a salicilatos o sulfamidas</li> <li>Puede utilizarse durante embarazo y lactancia</li> <li>Produce oligospermia e infertilidad reversible en varones</li> </ul>
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma</li> <li>Perfil renal y hepático</li> <li>Análisis de orina y sedimento</li> <li>Descartar embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma cada 1-2 semanas durante los primeros 2-3 meses; después cada 2-4 semanas</li> <li>Si IV: hemograma previo y a los 7-14 días postinfusión</li> <li>Bioquímica hepática, análisis de orina y sedimento mensuales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinales</li> <li>Alopecia</li> <li>Úlceras orales</li> <li>Infecciones</li> <li>Mielotoxicidad</li> <li>Cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga</li> <li>Toxicidad gonadal</li> <li>Aumenta el riesgo de linfomas y leucemias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reforzar la ingesta hídrica (2-3 litros/día) durante el tratamiento para evitar la cistitis hemorrágica</li> <li>Informar que tiene que comunicar si presenta disuria o sangrado después del tratamiento</li> <li>Tomar mesna y antieméticos según prescripción</li> <li>Informar de la toxicidad gonadal previo al inicio del tratamiento</li> <li>Informar que a los 7-14 días de la infusión de ciclofosfamida (CFM) tendrá que llevarse a cabo un hemograma y análisis de orina con examen microscópico y la importancia de su realización, puesto que normalmente se lleva a cabo de manera ambulatoria</li> <li>Contraindicado en embarazo. Es preciso llevar medidas anticonceptivas durante el tratamiento</li> <li>Contraindicada la asociación con alopurinol</li> </ul>
Micofenolato mofetil	Hemograma	Hemograma a las dos semanas de iniciar el tratamiento. Posteriormente cada 6-8 semanas si no leucopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinales</li> <li>Mielotoxicidad</li> <li>Infecciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interacciona con antiácidos, suplementos de hierro</li> <li>Disminuye la eficacia de anticonceptivos orales, en ese caso, advertir de la posibilidad de un segundo método anticonceptivo añadido</li> <li>Contraindicado durante embarazo y lactancia</li> </ul>

## Metotrexato

Pertenece al grupo de los antimetabolitos puesto que actúa competitivamente frente a elementos imprescindibles (metabolitos) para sintetizar los ácidos nucleicos por las células a las que desplaza. Se une de manera reversible a la folato reductasa, desplazando al ácido dihidrofólico y bloqueando el paso hacia la forma biológicamente activa del ácido fólico.

Su uso inicial en 1940, a dosis altas, fue destinado a tratamiento oncológico. En patología reumática se emplea desde la década de 1980 en artritis reumatoide (Evans, 2015), siendo el FAME de primera línea para el tratamiento de la artritis reumatoide (Smolen et al., 2017); espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, miopatía inflamatoria, vasculitis sistémicas. La dosis de metotrexato utilizada habitualmente para el manejo de artritis reumatoide y otras patologías reumáticas varía entre 7,5 y 25 mg, tomados un día a la semana por vía oral, subcutánea o intramuscular (Imagen 1). La biodisponibilidad oral a dosis igual o superior de 20 mg es menor, por lo que a partir de esas dosis se recomienda la administración parenteral (Sanmartí et al., 2015).

Los principales efectos adversos son: gastrointestinales (mejoran con la administración parenteral frente a la oral), mielotoxicidad (leucopenia, trombopenia, déficit de folato), hepática (más frecuente en caso de ingesta concomitante de alcohol durante el



La dosis de metotrexato varía entre 7,5 y 25 mg

tratamiento, diabetes, hepatitis B y C positivo -Evans, 2015-) y pulmonar (neumonitis por metotrexato).

Los efectos adversos gastrointestinales, los más frecuentes, suceden en, aproximadamente, un 60% (Irigoyen, 2008) y están relacionados con el abandono de tratamiento por parte de los pacientes. Pueden revertirse al reducir la dosis del fármaco, administrarse por la noche, cambiar de vía oral a vía parenteral o aumentando la dosis de suplementos de ácido fólico.

La neumonitis intersticial secundaria a metotrexato es un efecto adverso grave. Aquellos pacientes con patología pulmonar previa tienen mayor riesgo.

El uso de suplementos de ácido fólico o folínico al menos 24 horas posteriores a la administración o ingesta del metotrexato es eficaz en la prevención de efectos secundarios como la mielosupresión, aumento de transaminasas, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea, y no disminuye la eficacia del mismo.

No se ha de administrar durante el embarazo por ser teratogénico y debería ser suspendido al menos tres meses antes de la concepción. Tampoco se recomienda su uso durante la lactancia.

## Leflunomida

Es el FAME de más reciente instauración (aprobado por la *Food and Drug Administration* en 1998). Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de pirimidinas, dando como resultado final la reducción del número de linfocitos T activados.

La vía de administración es oral y su metabolito activo tiene una vida media larga debido a la alta unión a proteínas y recirculación enterohepática. Este hecho hace que en caso de precisar eliminar el fármaco se ha de administrar colestiramina.

Se emplea en varias patologías reumáticas: artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso

sistémico con manifestaciones articulares y en algunas vasculitis. Cabe resaltar en este punto las recomendaciones que señala la Sociedad Española de Reumatología para el manejo clínico del paciente con artritis reumatoide que no puede usar metotrexato (García et al., 2017).

La administración de una dosis inicial de 100 mg al día durante tres días, seguida por una dosis de mantenimiento de 20 mg al día con el objetivo de conseguir unos niveles de fármaco de forma rápida y acelerar el comienzo de su acción, ha sido abandonada debido a su elevada toxicidad gastrointestinal. Actualmente, se inicia con dosis de 20 mg al día por vía oral.

Los efectos secundarios más importantes son diarrea, náuseas, alopecia, reacciones cutáneas, aumento de enzimas hepáticas, HTA (el uso simultáneo de AINE es un factor de riesgo).

No se ha de administrar durante el embarazo por ser teratogénico. En caso de embarazo o deseo de embarazo se puede acelerar la eliminación realizando un "lavado" del fármaco mediante la administración de colestiramina oral 8 g/8 horas durante once días, logrando así la eliminación del fármaco en tres meses. Después del lavado, se recomienda realizar un control analítico para cuantificar los niveles plasmáticos del metabolito activo. Se verificará este nivel 14 días después de la primera determinación (Cardiel et al., 2014). En los varones que planifiquen embarazo, también se debería considerar la ingesta de colestiramina oral durante once días (Evans, 2015).

Está contraindicado, también, durante la lactancia.

## Sulfasalazina

La sulfasalacina, también denominada salazopirina, se comenzó a utilizar en 1950 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR) y la colitis ulcerosa (Evans, 2015). Es el resultado de la unión de ácido salicílico y sulfapiridina.

Está indicado en la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, uveítis anterior y enfermedad inflamatoria intestinal.

Su administración es vía oral, preferiblemente con comida, para evitar la intolerancia gástrica. En España no está disponible la sulfasalazina con cubierta entérica, la cual previene los efectos adversos gastrointestinales. La dosis inicial es de 500 mg/día la primera semana, se aumenta progresivamente 500 mg cada semana hasta alcanzar la dosis de 1,5-2 g/día separado en 2-4 tomas. El hecho de que la toma sea repartida a lo largo del día mejora la tolerancia gástrica, pero, a su vez, disminuye la adherencia del paciente a la ingesta regular del fármaco.

La administración simultánea de sulfasalacina + metotrexato + hidroxicloroquina es conocida como triple terapia y se emplea en el manejo de algunas enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide (Sanmartí et al., 2015).

Los efectos secundarios son, con frecuencia, leves, dosis-dependientes y ocurren sobre todo durante los tres primeros meses: gastrointestinales (pérdida de apetito, náuseas, vómitos, diarrea), cefalea, fotosensibilidad, rash cutáneo, aumento de transaminasas (más común en caso de hepatitis crónica por virus B y C). De manera menos frecuente puede teñir la piel y/o la orina de color naranja (Evans, 2015). Puede utilizarse durante el embarazo y la lactancia.

En varones produce oligospermia e infertilidad reversible al suspender el tratamiento. Se recomienda la suspensión tres meses antes de intentar la concepción.

## Antipalúdicos: cloroquina, hidroxicloroquina

Los antipalúdicos o antimaláricos tienen su origen en el quinina que proviene de la *Cinchona bark*. En

1943 fue sintetizada la cloroquina y en 1955 la hidroxicloroquina (Jiménez, 2006). Se inició su utilización para el tratamiento de infecciones parasitarias como la malaria durante la segunda guerra mundial y se observó su beneficio para el manejo de dolores articulares (Evans, 2015). Su mecanismo de acción inmunológica está basado en la inhibición de funciones importantes de los linfocitos y de los macrófagos y la producción de IL-1, IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Inhiben la producción de anticuerpos, la activación y proliferación de linfocitos T citotóxicos y la formación de inmunocomplejos. Desde el punto de vista antiinflamatorio, inhiben la acción de la fosfolipasa A2, produciendo una disminución de prostaglandinas y leucotrienos. Los efectos de los antipalúdicos son múltiples: inmunomodulación, dermoprotectora, fotoprotectora (actúan como pantalla contra ciertas longitudes de ondas solares), hipolipemiente, hipoglucemiante, antitrombótica (Jiménez, 2006).

Ambos fármacos se llevan utilizando desde mediados del siglo pasado para el tratamiento de la artritis reumatoide, particularmente en casos de reciente comienzo y escasa actividad inflamatoria, así como en el lupus eritematoso sistémico leve/moderado. También son eficaces en el tratamiento del lupus cutáneo debido a su acción fotoprotectora. La mejoría que producen en el perfil lipídico y en la inhibición de la agregación plaquetaria disminuye la frecuencia de complicaciones trombóticas en pacientes con anticuerpo antifosfolípido. Además, debido a su efecto hipolipemiente, hipoglucemiante y antitrombótico, ejercen un papel preventivo de la aterosclerosis en el lupus eritematoso sistémico (LES) que, como ya se explicó, se asocia con mayor frecuencia de episodios cardiovasculares (Jiménez, 2006).

Se utiliza también en otras enfermedades reumáticas: artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, síndrome de Sjögren primario (debido a que aumentan el flujo salivar).

Su administración es vía oral y su vida media es larga (1-2 meses). El paciente precisará de dos a

seis meses para notar los beneficios del uso del fármaco. La dosis utilizada es de 250 mg al día de cloroquina y de 400 mg al día de hidroxicloroquina. La respuesta a los antipalúdicos es lenta, se requiere de 3-6 meses para percibir los efectos terapéuticos (Imagen 2).

Los efectos adversos son escasos debido a que es un fármaco de baja toxicidad. La hidroxicloroquina es mejor tolerada y menos tóxica.

Los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes (pérdida de apetito, diarrea, náuseas y vómitos). Para mejorarlos se recomienda tomar la medicación por la noche y con alimentos.

También pueden producir fotosensibilidad, rash cutáneo o hiperpigmentación, por lo que se recomienda el uso de cremas de protección solar durante el tratamiento. La maculopatía por antipalúdicos es la complicación más grave. Dicha complicación se puede prevenir realizando controles oftalmológicos periódicos.

Es recomendable realizar un control oftalmológico basal, previo al inicio del tratamiento.

Los antipalúdicos pueden administrarse durante el embarazo y la lactancia.



La administración de los antipalúdicos es por vía oral

## Sales de oro

Su mecanismo de acción es incierto, pero parece ser que disminuye la producción de IL-1, IL-6, TNF alfa y los macrófagos sinoviales.

La vía de administración más utilizada es el aurotiomalato sódico por vía intramuscular a dosis de 25-50 mg cada 2-4 semanas. El auranofin es una sal de oro que se administra por vía oral a una dosis de 6-9 mg al día. Su menor eficacia y la frecuencia de aparición de diarrea franca limita su utilización.

Son fármacos de acción lenta, la respuesta clínica tarda de tres a seis meses.

Las sales de oro fueron muy utilizadas para el manejo de la artritis reumatoide durante 1970 y 1980, pero con la llegada del metotrexato y debido a sus graves efectos secundarios, como la toxicidad hematológica y renal, en la actualidad ya no está extendido su uso (Sanmartí et al., 2015). Está indicado en otras patologías reumáticas como artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante con afectación de articulaciones periféricas.

Los efectos adversos más frecuentes son: las dermatitis y estomatitis que pueden llegar a afectar a un 60% de los pacientes (Irigoyen, 2008), hematológicas (trombopenia), toxicidad renal con proteinuria transitoria, microhematuria y síndrome nefrótico.

No parece que tengan efectos teratógenos, pero se recomienda que los niños expuestos a sales de oro durante el embarazo o la lactancia sean estrechamente monitorizados.

## Ciclosporina A y tacrólimus

La ciclosporina A se trata de un antibiótico producido por el hongo *Tolypocladium inflatum*, que actúa a nivel de la inmunidad celular mediada por los linfocitos T.

Fue aprobado inicialmente en el año 1983 para evitar el rechazo a trasplantes (Evans, 2015).

En patología reumática está indicado en artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario (disponible en emulsión oftálmica), esclerodermia, miositis y otras enfermedades autoinmunes.

Se administra por vía oral a dosis de 2,5-4 mg/kg/día. La respuesta al uso del fármaco se aprecia a partir de los dos meses de tratamiento (Hicks, 2015).

Sus efectos adversos más frecuentes son la HTA, la neurotoxicidad, que son dosis-dependiente y son reversibles tras interrumpir el tratamiento y el hirsutismo que puede afectar a entre el 21%-45% de los pacientes (Hicks, 2015).

La ciclosporina puede utilizarse en el embarazo con monitorización estrecha de tensión arterial y función renal. No se recomienda su uso durante la lactancia.

El tacrólimus es un macrólido sintetizado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Produce una inhibición de la calcineurina, lo que lleva a la inhibición de la activación de linfocitos T. Su administración puede ser oral (la más común), intravenosa o tópica.

Se emplea en el lupus eritematoso sistémico con afectación renal o cutánea, la dermatomiositis, la polimiositis, esclerosis sistémica, artritis reumatoide y uveítis. Sus efectos adversos son nefrotoxicidad, hipertensión, molestias gastrointestinales, hepatotoxicidad, cefalea, citopenias, taquicardia, disnea.

Las recomendaciones para el paciente incluyen, además de las recomendaciones que se han expuesto para la ciclosporina, minimizar la exposición solar y hacer saber que tiene efecto sobre la capacidad de conducción (visual y neurológico) (Cobo, 2014).



## D-penicilamina

La D-penicilamina es un compuesto resultante de la hidrólisis de la penicilina. Produce una alteración en los receptores de la membrana de los linfocitos T. Estaba indicado su uso en la artritis reumatoide, pero en la actualidad no está extendido su uso debido a la existencia de otros FAME y a sus graves efectos adversos: hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia), nefrotoxicidad (proteinuria y síndrome nefrótico) y cutáneas (Suárez et al., 2000).

## INMUNOSUPRESORES

Los fármacos inmunosupresores, cuyo objetivo es modular la respuesta inmune, se reservan para complicaciones graves de AR o para enfermedades con daño orgánico importante. Tiene más efectos secundarios que los FAME clásicos.

## Azatioprina

Es un derivado de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos, lo que permite la disminución de linfocitos T y B. Su indicación inicial, en 1968, fue para evitar rechazo en trasplante renal (Evans, 2015). En patología reumática está indicado en: artritis reumatoide, artritis psoriásica, Behçet, miopatías inflamatorias, lupus eritematoso sistémico y vasculitis sistémicas en remisión.

Se administra vía oral con una dosis de 50-150 mg/día. Es un fármaco de acción lenta (2-3 meses) y su efecto puede permanecer a pesar de retirar la medicación (Evans, 2015).

Sus efectos adversos más comunes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis), mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia macrocítica) e infecciones. Su toxicidad se asocia con la actividad enzimática de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). El análisis de la enzima TPMT ayuda a predecir qué pa-

cientes tienen más riesgo de efectos secundarios, fundamentalmente, mielosupresión.

Interacciona con varios fármacos: IECA, warfarina, rifampicina y alopurinol.

La azatioprina puede utilizarse durante el embarazo pero no se recomienda en la lactancia.

## Ciclofosfamida

Se trata de un agente alquilante citotóxico perteneciente a las mostazas nitrogenadas. Dependiendo de su dosis actúan como antineoplásico o inmunosupresor.

Está indicado en el tratamiento de la nefritis lúpica y otras manifestaciones graves de lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémicas, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), vasculitis asociadas a conectivopatías, neumopatía intersticial, esclerodermia, complicaciones graves de la artritis reumatoide.

Puede administrarse por vía oral o intravenosa. La dosis inicial por vía oral es de 2 mg/kg/día y por vía intravenosa es de 750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

En el caso de administración intravenosa:

- Previa a la administración IV: se hará un hemograma para valorar la presencia de leucopenia/neutropenia, trombopenia, así como una bioquímica con función renal y hepática. Se ha de descartar, también, infección activa.
- La preparación de la CFM ha de realizarse en unidades centralizadas de citostáticos y/o farmacia hospitalaria (Herrero et al., 2009) que dispongan de cabinas de seguridad biológica con flujo de aire laminar vertical (Pradillo, 2009) según la normativa vigente.
- Previa a la administración IV: se llevará a cabo analítica para valorar las cifras de leucocitos y se ha de descartar infección activa. Informar de la toxicidad gonadal relacionada con el fármaco.

- Para su administración se procederá a la canalización de una vía venosa periférica, a ser posible con un solo pinchazo, con el fin de reducir el riesgo de una posible extravasación.
- La infusión intravenosa estará diluida en suero fisiológico 250 cc a pasar en una hora. Es importante la hidratación intravenosa previa y posterior a la infusión de CFM para proteger al paciente del daño vesical (dicha pre y posthidratación se realizará según los protocolos vigentes).
- Se administrará mesna (2-sulfaniletansulfonato de sodio) por vía intravenosa para proteger al paciente de los efectos irritantes sobre la mucosa del tracto urinario que produce la acroleína, metabolito tóxico de la CFM, y en especial para la prevención de la cistitis hemorrágica. Se administrará previo a la CFM, a las cuatro horas tras su administración, repitiéndose a las ocho horas.
- 15-30 minutos antes de iniciar la infusión intravenosa se administrará la pauta antiemética (ondansetron o granisetron + corticoide IV) con el objetivo de evitar náuseas y vómitos. Dicha pauta antiemética se puede repetir al finalizar la infusión de CFM según el protocolo de administración de cada centro.
- Toma y registro de constantes vitales antes y al finalizar el tratamiento.
- Al finalizar el tratamiento, retirar el catéter venoso y se depositará todo el material en un contenedor de residuos citotóxicos.
- Si no se administra por vía intravenosa, se suministrará al paciente con ampollas de mesna y comprimidos de antieméticos para su toma por vía oral en el domicilio a las horas acordadas previamente.
- Se ha de fomentar la ingesta abundante de líquidos (2-3 litros) en las 48 horas posteriores a la infusión de CFM con el fin de evitar la cistitis hemorrágica (Irigoyen, 2008). En caso de sangrado visible o sensación de disuria, el paciente tendrá que comunicarlo a su enfermera/o.
- Evitar la exposición solar y usar cremas de protección solar.
- En caso de signos y síntomas de infecciones (disuria, fiebre), el paciente tendrá que contactar con su enfermera/o.

- Se recomienda la realización de un hemograma y análisis de orina a los 7-14 días tras la infusión de CFM.

Sus efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos, alopecia, toxicidad gonadal (oligo y amenorrea en mujeres, oligoazooespermia y disminución del tamaño o atrofia testicular en los varones), fracaso ovárico, esterilidad, mielosupresión, infecciones, cistitis hemorrágica (se debe a los efectos irritantes de uno de los metabolitos, la acroleína, sobre la mucosa vesical), neoplasias (aumento del riesgo de linfomas y leucemias) (GUIPCAR, 2011).

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

## Micofenolato mofetil

Interfiere la síntesis de purinas al inhibir la enzima inosino-fosfato-deshidrogenasa, produciendo la inhibición de linfocitos T y B.

Se utiliza desde 1994 en la prevención del rechazo en los trasplantes (Evans, 2015). En las enfermedades reumáticas está indicado en: nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico moderado/grave que no responde a otros inmunosupresores, vasculitis, como mantenimiento tras el tratamiento de inducción con ciclofosfamida.

Se administra por vía oral. La dosis habitual es de 1,5-3 g/día.

Sus efectos secundarios son: hiperglucemia, hipercolesterolemia, gastrointestinales (mejoran con uso del tratamiento), leucopenia, linfopenia, elevación de las enzimas hepáticas, infecciones.

Interacciona con varios fármacos: antiácidos, suplementos de hierro, disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales (Hicks, 2015).

Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

## RESUMEN

- El uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) e inmunosupresores es frecuente en los pacientes con patología reumática.
- Es necesario que el profesional enfermero conozca los diferentes tipos de fármacos, mecanismos de acción, así como efectos adversos con el fin de proporcionar una información adecuada al paciente, monitorizar convenientemente el fármaco y detectar efectos adversos de manera precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la guía mexicana para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del colegio mexicano de reumatología. *Reumatol Clin.* 2014; 10(4):227-40.
- Cobo Ibáñez T. Inmunosupresores. En: Sociedad Española de Reumatología (SER). Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Madrid: Elsevier España; 2014. p. 315-6.
- Evans TR. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). In: Rheumatology Nursing Society (RNS). Core Curriculum for Rheumatology Nursing. Greenville: RNS; 2015. p. 333-42.
- García-Vicuña R, Martín-Martínez MA, González-Crespo MR, Tornero-Molina J, Fernández-Nebro A, Blanco-García FJ, et al. Documento de Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo clínico del paciente con artritis reumatoide de que no puede utilizar metotrexato. *Reumatol Clin.* 2017; 13(3):127-38.
- Grupo GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España (revisión 2011). Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2011.
- Herrero Massari F, Lozano Serrano V, Rodríguez Arteaga E. Tratamientos, preparación y administración de los fármacos más habituales en el hospital de día reumatológico. *Sem Fund Esp Reumatol Cursos.* 2009; 2(2):9-14.
- Hicks D. Glucocorticoids and potent immunosuppressant DMARDs. In: Rheumatology Nursing Society (RNS). Core curriculum for rheumatology nursing. Greenville: RNS; 2015. p. 343-58.
- Irigoyen MV. Fármacos modificadores de la enfermedad. Inmunosupresores. En: Sociedad Española de Reumatología (SER). Manual SER de enfermedades reumáticas. 5ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 140-50.
- Jiménez Palop M. Antipalúdicos y enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2006; 2(4):190-201.
- Pradillo García P. Fármacos antineoplásicos. En: Pradillo García P. Farmacología. 3ª ed. Colección Enfermería S21. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2015. p. 604-18.
- Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015; 11(5):279-94.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun; 76(6):960-77.
- Suárez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4):CD001460.