

Básicos sobre el tratamiento inmunosupresor en EAS

Un repaso de los conceptos de inducción o mantenimiento, con una visión de las principales "familias" de fármacos

Básicos sobre el tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador en EAS

(Conceptos básicos)

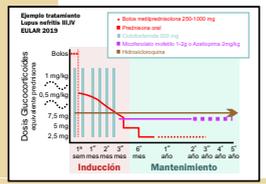
Inducción y mantenimiento

En las formas más graves de EAS comenzaremos el tratamiento con una fase de **inducción** donde se utilizan **glucocorticoides** a dosis altas, asociados a otro/s **Inmunosupresores**

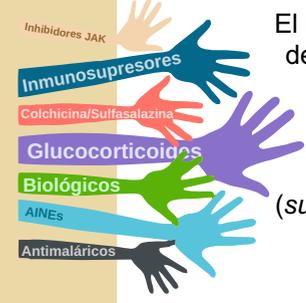
Se busca un efecto rápido, que permita controlar el brote. Esta fase dura meses. Es el momento de los bolos de metilprednisolona, de la ciclofosfamida, de la dosis plena de MMF, biológicos, anti-JAK...



Posteriormente comienza la fase de **mantenimiento** donde la clave es mantener baja la actividad inflamatoria con los menores efectos secundarios posibles. Se busca un tratamiento duradero y seguro. En esta fase lo ideal es un objetivo de cero glucocortic. o la mínima dosis posible: ≤5mg de prednisona. Esta fase dura años.



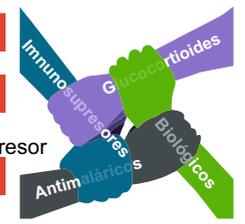
Glucocorticoides, uso y abuso



El uso de los **glucocorticoides (GC)** es la base del tratamiento agudo de muchas EAS y en algunas de ella un componente imprescindible en el tratamiento en los primeros meses.

Sus conocidos efectos secundarios (*supresión del eje hipot-hipof, hipertensión, diabetes, cataratas, osteoporosis, atrofia cutánea, etc*) obligan a tener en cuenta una serie de principios:

- 1. La menor dosis posible**
Cuanto menor dosis acumulada, mejor. Si es posible evita pautas clásicas de mg/kg durante meses y valora como alternativa el uso de **bolos** de **metilprednisolona** iniciales seguidos de dosis menores de mg/kg.
- 2. Durante el menor tiempo posible**
Desde el inicio plantéate como objetivo una fecha para la retirada de los GC ¿3 meses? ¿6 meses? ¿12 meses?
- 3. Respeta el ritmo circadiano**
A quién madruga dios le ayuda. Los GC en la mañana.
- 4. Utiliza "ahorradores" de GC**
Si se prevé un uso prolongado de GC, comienza desde el principio **tratamiento combinado** con otro inmunosupresor
- 5. Dosis descendentes progresivas**
Ojo a la supresión del eje hipot-hipof (desde >2-3 sem, con prednisona >7,5mg). Debes ir poco a poco retirando



3 "principios" del tratamiento

Outcomes ¿Cuáles son los resultados que se obtendrán con el tratamiento? ¿Cómo medirlos? (escalas de actividad, datos de laboratorio,...)

Treat to target Establecer un objetivo a alcanzar con el tratamiento y orientar este para conseguirlo (dosis, asociaciones de fármacos, cambios,...)

Tight control La mayoría de estos pacientes son muy "frágiles" y requieren un seguimiento cercano, regular y con fácil acceso si se necesita

Terminología Ac monoclononales (-mab)

-Omab	murinos (0% humano)		-Cept
-Ximab	quiméricos (65% humano)		Fusión de un receptor con FC de la IgG1 humana
-Zumab	humanizados (95% humano)		
-Mumab	humanos (100% humano)		



Básicos sobre el tratamiento inmunosupresor generales en EAS

(Grupos farmacológicos)

Un repaso de los conceptos básicos
 y los principales grupos de
 fármacos utilizados en las EAS

Indicaciones de uso

- Reumatología**
- Artritis Reumatoide (AR)
 - Espondilitis Anquil (EA)
 - Artritis psoriásica (AP)
 - Artritis en enf infl int (AEI)

- Enfermedades autoinmunes sistémicas**
- Lupus Eritem Sist (LES)
 - Síndr antifosfolípido (SaF)
 - Esclerodermia (ESC)
 - Síndr Sjögren (Sj)
 - Polimiositis/Dermat (PM)
 - Enf mixta tej conect (EMT)
 - Vasculitis (Vas)

Nota: no se trata de un listado exhaustivo. Sólo se señalan las principales indicaciones. Muchos de estos fármacos se utilizan "fuera de guía" en otras indicaciones.

Inmunosupresores generales

Inmunodepresores clásicos

METOTREXATE (AR, AP, AEI, LES, ESC)

Bloquea el uso de **ácido fólico** por las células.
 Bloquea la fabricación de **DNA / RNA**
 Disminuye **linfocitos** y **citoxinas** proinflamatorias.

AZATIOPRINA (LES, PM, Sj, Vas, AR, AEI)

Bloquea la síntesis del **DNA**.
 Lentifica el crecimiento y división de los **linfocitos**

MICOFENOLATO MOFETILO (LES, ESC)

Bloquea la enzima **inosina-5 monofosfato dehidrogenasa** necesaria para fabricar **DNA** y **RNA**.
 Lentifica el crecimiento y división de los **linfocitos**

CICLOFOSFAMIDA (LES, ESC, Vas)

Agente alquilante.
 Altera la función del **DNA**

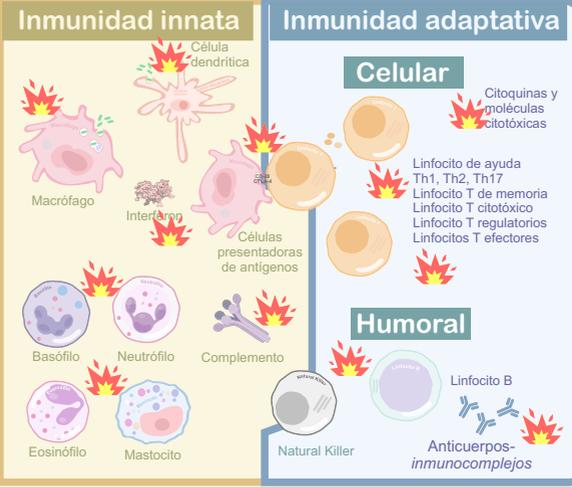
GLUCOCORTICOIDES

En casi todas las enfermedades

Dosis **≈100 mg** prednisona

Efectos genómicos
 Efectos inmunomodulares múltiples mediados por receptores intracelulares, que disminuyen la expresión de múltiples genes pro inflamatorios

+ Efectos post-genómicos
 Dosis superiores de GC dan lugar a efectos adicionales con la interacción con receptores extracelulares y efecto rápido para disminuir la actividad inflamatoria



Inhibidores de la CALCINEURINA (AR, AP, PM, LES)

Ciclosporina, Tacrolimus, Voclosporin

Disminuyen la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo especialmente la producción de Anticuerpos dependientes de **células T** y la liberación de la IL-2, 3 (Inhibición dependiente de calcio)

Antipalúdicos

HIDROXICLOROQUINA (LES, AR)

Inhibe la señalización de **linfocitos T y B** y de **cél dendríticas**.
 Disminuye **citocinas** proinflamatorias

Anti-gotosos

COLCHICINA (Gota, Pericarditis, Fiebre mediterránea familiar)

Inhibe la función de los **neutrófilos**.

Sulfonamidas

SULFASALAZINA (AR, AP, AEI)

Tiene 2 componentes, sulfapiridina y 5-ASA (aminosalicílico) que se liberan en el intestino. Mecanismo desconocido.
 Inhibe formación de **leucotrienos**

Inmunosupresores con diana terapéutica (molécula pequeña)

Anti-JAK (quinasas JANO) (AR, AP, AEI)

Tofacitinib, Upadacitinib, Baricitinib

Las **JAK** son proteínas intracelulares para transducción de señales de inflamación. Su bloqueo disminuye la producción de **citocinas**.



Básicos sobre el tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador en EAS

(Grupos farmacológicos)

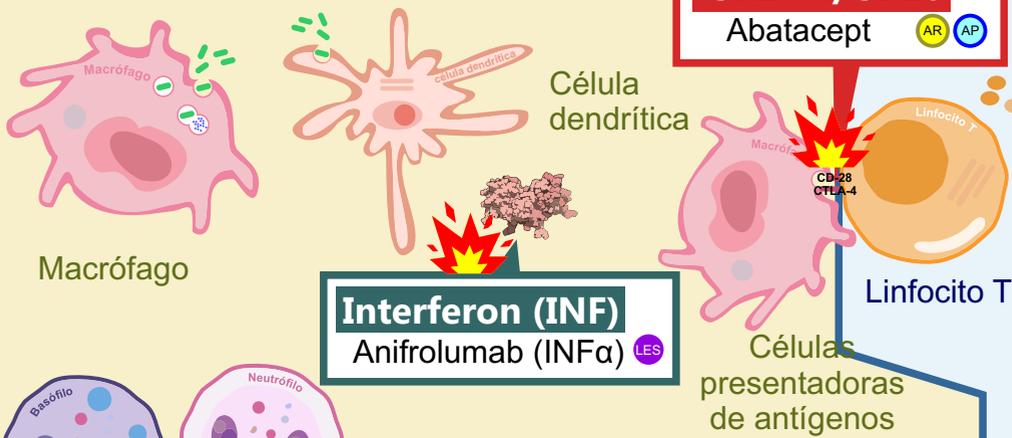
Un repaso de los conceptos básicos
 y los principales grupos de
 fármacos utilizados en las EAS

- Indicaciones de uso**
- AR (Artritis Reumatoide)
 - EA (Espondilitis Anquil)
 - AP (Artritis psoriásica)
 - AEI (Artritis en enf infl int)

- Enfermedades autoinmunes sistémicas**
- LES (Lupus Eritem Sist)
 - SaF (Sindr antifosfolípido)
 - ESC (Esclerodermia)
 - Sj (Sindr Sjögren)
 - PM (Polimiositis/Dermat)
 - EMT (Enf mixta tej conect)
 - Vas (Vasculitis)

Nota: no se trata de un listado exhaustivo. Sólo se señalan las principales indicaciones. Muchos de estos fármacos se utilizan "fuera de guía" en otras indicaciones.

Inmunidad innata



Anti-Interleucina 5
 Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab (Vas, ACG)

Complemento
 Hemoglobinuria paroxística noct
 Sindr urémico hemolítico atípico
 Eculizumab (C5)

CITOCINAS (proinflamatorias)

Anti TNFα (factor de necrosis tumoral) (AR, EA, AP, AEI, Vas, Behçet)
 Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certozilumab pegol, Etanercept

Anti interleucina 1 (AR)
 Anakinra, Canakinumab, Riloncept

Anti interleucina 6 (AR, Vas, ACG)
 Tocilizumab, Sarilumab



Inmunidad adaptativa

Celular
 Linfocitos T helper, producción de Citoquinas y moléculas citotóxicas
 Linfocito Th1 (INFγ, TNF, IL2, 12)
 Linfocito Th2 (IL4, 5, 6, 9, 10, 13)

ACTIVACIÓN Linfocitos T
Integrina α₄β₇
 Vedolizumab (AEI)

Linfocito Th17 (IL17, 22)
IL23 es clave para su mantenimiento

Anti IL-17 (EA, AP)
 Secukinumab
Anti IL-23 (AP)
 Ustekinumab
Anti IL-17/23 (AP)
 Guselkumab

Humoral

SUPERVIVENCIA y CRECIMIENTO Linf B

Anti-CD20 (AR, Vas, GPA, MPA)
 Rituximab (LES, ESC)

Anti BlyS (LES)
 Belimumab (Estimulador linocitos B)

Linfocito B

Anticuerpos-inmuno complejos

Inmunoglobulinas IV
 (PM, Vas, Kawasaki)



Básicos sobre el tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador en EAS? (Video)

Un repaso de los conceptos básicos
y los principales grupos de
fármacos utilizados en las EAS



.Previsto
para
PID 2023-24

