

# Fármacos empleados en enfermedades autoinmunes

Una **enfermedad autoinmune** se puede definir como un trastorno caracterizado por la producción de anticuerpos o de células efectoras, que reaccionan contra los propios tejidos de uno o de varios órganos. En función del antígeno implicado y su localización se clasifican en organoespecíficas o sistémicas. En una enfermedad autoinmune se observan autoanticuerpos reactivos en suero o fijados sobre las células o tejidos diana, e infiltrados inflamatorios en los tejidos lesionados; pero, además, para definirla como autoinmune, es preciso comprobar empíricamente el efecto patogénico de estos autoanticuerpos y la especificidad de los linfocitos por el antígeno diana, así como disponer de modelos experimentales de la enfermedad autoinmune.

Los **factores ambientales** y la **herencia genética** parecen influir en la génesis de las enfermedades autoinmunes. La familia de genes más estudiada en relación con las enfermedades de origen autoinmune es el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que codifica a los antígenos de histocompatibilidad (HLA).

Clínicamente, las patologías autoinmunes suelen cursar en **brotes**, con períodos de recidiva y remisión, atendiendo al equilibrio entre la presencia constante del estímulo y la existencia de mecanismos antiinflamatorios que intentan controlar el proceso.

Las **estrategias farmacológicas** para el tratamiento de enfermedades autoinmunes interfieren la respuesta inmunitaria

bloqueándola o interfiriendo su regulación a distintos niveles y con diferente especificidad. En la búsqueda de nuevos fármacos la investigación se ha centrado en el bloqueo de la respuesta inmunitaria (con los problemas que conlleva de desprotección frente a las infecciones o los fenómenos neoplásicos), la actuación sobre las células reguladoras específicas de antígeno y las citocinas que participan en la regulación de estos fenómenos autoinmunes.

**Fármacos activos sobre citocinas y su modulación.** Las citocinas inician y coordinan respuestas inmunitarias efectivas, permitiendo la comunicación entre los linfocitos, las células inflamatorias y las hematopoyéticas. La unión a su receptor genera una cascada de señalización intracelular que altera la expresión génica de la célula, lo que trae consigo efectos biológicos intensos, aunque de duración muy breve. Poseen dos características esenciales: **pleiotropismo** y **redundancia**.

– **Fármacos activos sobre el factor de necrosis tumoral (TNF).** El TNF se une a dos tipos de receptores, TNFR1 y TNFR2, que se encuentran bajo dos formas: ligados a la membrana celular (elemento de anclaje del TNF) y en forma soluble (regulación de la actividad biológica). La neutralización del TNF $\alpha$  impide su interacción con TNFR1 y, con ello, la subsiguiente cascada bioquímica que, entre otras, desemboca en la activación del factor nuclear kappa B

(NF- $\kappa$ B), un complejo proteico que está implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citocinas, la radiación UV y antígenos diversos. Hoy disponemos de varios **fármacos anti-TNF**.

- **Infliximab.** Es un anticuerpo monoclonal químérico humano de origen murino (ratón) que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF $\alpha$ , pero no a la linfoxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Está indicado en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placas.

- **Adalimumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano cuyos efectos farmacodinámicos principales son superponibles a los de infliximab. Está indicado en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hidradenitis supurativa, espondiloartritis axial, artritis psoriásica, psoriasis en placas y uveítis.

- **Etanercept.** Es una proteína de fusión formada por dos moléculas de receptor soluble (sTNFR2), ligadas entre sí por una fracción Fc de una IgG1 humana. Inhibe de forma competitiva la unión del TNF a los receptores de membrana, impidiendo sus respuestas celulares. Está indicado en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, psoriasis en placas.

- **Certolizumab pegol.** Es un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  unido a una cadena polimérica de polietilenglicol, que reduce el aclaramiento renal del fár-

maco. Forma complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF $\alpha$ , la soluble y la transmembrana. Está indicado en artritis reumatoide, espondiloartritis axial, artritis psoriásica.

- **Golimumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano. Forma complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF $\alpha$ , la soluble y la transmembrana. Está indicado en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y colitis ulcerosa.
- Entre los **fármacos activos sobre interleucinas (IL)** encontramos:
  - **Neutralizantes de la IL-17A.** Esta citocina es producida por los linfocitos Th17 y T CD8+, así como por algunas subpoblaciones de linfocitos T citotóxicos (*Natural Killers*, NK).
    - **Secukinumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 $\kappa$ . Está indicado en psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.
    - **Ixekizumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4. Indicado en psoriasis en placas de moderada a grave.
  - **Neutralizantes de IL-1.** Esta citocina pro-inflamatoria interviene en respuestas celulares importantes en la inflamación sinovial. Se asocia a degradación del cartílago y resorción ósea.
    - **Anakinra.** Neutraliza la actividad biológica de la IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  inhibiendo competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI). Está indicado en artritis reumatoide.
  - **Neutralizantes de IL-2.** La IL-2 es un factor de crecimiento que estimula la división de las células T.
    - **Daclizumab.** Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a

CD25, impidiendo la unión de ésta y modulando su señalización al facilitar la interacción con su receptor de afinidad intermedia de la IL-2. Está indicado en el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante.

- **Neutralizantes de IL-6.** La IL-6 participa en la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoiesis.

- **Tocilizumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 contra los receptores de IL-6 solubles y de membrana (IL-6Rs e IL-6Rm). Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva.

- **Neutralizantes de IL-12 e IL-23.** La alteración de su regulación se asocia enfermedades como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

- **Ustekinumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 $\kappa$  que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleucinas humanas IL-12 e IL-23, inhibiendo su actividad. Está indicado en el tratamiento de psoriasis en placas, psoriasis pediátrica en placas, artritis psoriásica, y enfermedad de Crohn.

- **Interferones beta.** Activan genes reguladores, cuyo efecto se traduce en una regulación al alza de la producción de citocinas con acción antiinflamatoria, en particular IL-4, IL-10 e IL-27, mientras que regula a la baja a otras citocinas proinflamatorias, como IL-2, IL-12, IFN gamma y TNF $\alpha$ .

- **IFN beta 1a.** Es idéntico a la citocina humana. Está indi-

cado en esclerosis múltiple recidivante.

- **Peginterferón beta 1a.** Es un conjugado (relación 1:1) de interferón beta-1a con una cadena polimérica lineal de metoxi(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído. Está indicado en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante.

- **IFN beta 1b.** Difiere del IFN beta 1a en un aminoácido y en la ausencia de glicosilación. Está indicado en pacientes con un único episodio desmielinizante con riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida y en la esclerosis múltiple remitente recidivante.

- **Inhibidores de las cinasas de Janus (JAK).** Estas tiroxina cinasas intervienen en la transducción de señales intracelulares asociadas a la activación de determinados receptores por citocinas y factores de crecimiento implicados en la respuesta inflamatoria, y por tanto en el desarrollo de diferentes enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

- **Baricitinib.** Es 10 veces más potente como inhibidor de las JAK-1 y JAK-2 que sobre la TYK-2 y más de 100 veces sobre la JAK-3. Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave.

- **Tofacitinib.** Posee un grado de selectividad decreciente JAK-3>JAK-1>JAK-2>TYK-2. Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave.

## FÁRMACOS QUE MODULAN LA ACTIVIDAD LINFOCITARIA

- **Fármacos que actúan frente a linfocitos T y B:**

• **Fármacos bloqueantes de CD52.** Esta glucoproteína de membrana que se encuentra presente en más del 95% de los linfocitos B (CD19+) y T (CD3+); así como en monocitos, macrófagos y células NK.

○ **Alemtuzumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1k, que contiene seis regiones complementarias-determinantes derivadas de un anticuerpo monoclonal de origen murino de tipo IgG2a. Está indicado en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa.

• **Inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH).** La DHODH cataliza un paso clave en la síntesis *de novo* de bases nucleicas pirimidínicas, esencial para la proliferación de los linfocitos B y T activados, implicados en la etiología autoinmune de la esclerosis múltiple.

○ **Teriflunomida.** Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

○ **Leflunomida.** Está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, así como en aquellos con artritis psoriásica activa.

• **Fármacos que actúan sobre el receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P1), localizado en la superficie de los linfocitos.**

○ **Fingolimod.** Actúa como antagonista funcional de S1P1. Induce su desacoplamiento o internalización y reduce así la infiltración de los linfocitos al SNC disminuyendo el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con esclerosis múltiple. Está indicado para el tratamiento

modificador del curso de la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa.

– **Fármacos que bloquean la activación de los linfocitos T:**

• **Fármacos análogos al antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos activados (CTLA-4).** CTLA-4 es una proteína transmembrana de carácter regulatorio expresada en la superficie de los linfocitos T activados.

○ **Abatacept.** Es una proteína de fusión soluble, formada por dos subunidades idénticas unidas mediante un puente disulfuro. Cada subunidad está formada por una secuencia de aminoácidos modificada a partir de la fracción extracelular del CTLA-4, unida a un fragmento modificado de la IgG1 humana. Bloquea la activación de los linfocitos T. Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave.

• **Glatirámero.** Es una mezcla de péptidos sintéticos formados por copolímeros de ácido L-glutámico, L-alanina, L-tyrosina y L-lisina, parcialmente acetilados. Mimetiza a la proteína base de la mielina, induciendo a los linfocitos T supresores antígeno específicos, deficitarios en la esclerosis múltiple. También inhibe la activación de linfocitos T autoreactivos, impidiendo la activación de los linfocitos B y la liberación de anticuerpos antimielina.

• **Inhibidores de la calcineurina.** Impiden la liberación de citocinas proinflamatorias por las células T.

○ **Ciclosporina.** Es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos que actúa como un potente inmunosupresor, disminuyendo la respuesta inmunitaria celular. Está indicada

en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis en placas, dermatitis atópica, prevención del rechazo en trasplantes, uveítis endógena y síndrome nefrótico.

– **Fármacos que actúan frente a los linfocitos B:**

• **Fármacos bloqueantes de CD20.** CD20 es una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros.

○ **Rituximab.** Es un anticuerpo monoclonal quirímerico. Es una inmunglobulina glicosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas del anticuerpo frente a CD20. Está indicado en artritis reumatoide y granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

• **Fármacos bloqueantes del estimulador de linfocitos B soluble (BLyS).** Esta citocina forma parte de la familia de ligandos de TNFR. Sus efectos biológicos están mediados a través del receptor BR3 presente en la superficie de linfocitos B, cuya activación produce una cascada de reacciones bioquímicas intracelulares que actúan sobre los mecanismos apoptóticos y de supervivencia celular.

○ **Belimumab.** Anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1λ. Se une selectivamente a BLyS, impidiendo la promoción de la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B, favoreciendo su apoptosis. Está indicado en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico activo.

## FÁRMACOS BLOQUEANTES DE LA ADHESIÓN CELULAR

Al bloquear las integrinas linfocitarias impiden su unión a las células endoteliales y el acceso a los tejidos.

- **Natalizumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4. Se une de forma selectiva a la integrina  $\alpha 4\beta 1$ , pero también a la  $\alpha 4\beta 7$ . Está indicado en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante.
- **Vedolizumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1. Se une específicamente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  que se expresa sobre todo en la membrana de los linfocitos Th que migran al intestino y que están implicados en los cuadros inflamatorios de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa y en la enfermedad de Crohn activa.

## OTROS FÁRMACOS EMPLEADOS EN PATOLOGÍAS AUTOINMUNES

### – Antimetabolitos:

- **Metotrexato.** Es un análogo del ácido fólico. Inhibe selectivamente la dihidrofolato reductasa. Está indicado en artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis en placas, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.
- **Azatioprina.** Es un profármaco, un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), que en el interior celular da lugar a nucleótidos de tioguanina, que inhiben la síntesis *de novo* de las purinas. Se utiliza como inmunosupresor en trasplante renal.

También está indicado en enfermedad inflamatoria crónica intestinal moderada a grave y en esclerosis múltiple remitente recurrente.

- **Cladribina.** Es un análogo clorado del nucleósido de la purina. Está autorizado en tricoleucemia activa y leucemia linfocítica crónica de células B. Recientemente, se ha autorizado en el tratamiento por vía oral de la esclerosis múltiple recidivante.

- **4-aminoquinolinas.** Son útiles en algunas enfermedades reumáticas y autoinmunes, pero su uso se está reduciendo en favor de otros fármacos más eficaces. Inhiben la activación de linfocitos y monocitos y la producción de mediadores de la inflamación (IL-1, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ ).

- **Cloroquina.** Está indicada en artritis reumatoide, conectivopatías y enfermedades del colágeno, paludismo y otras enfermedades protozoarias.
- **Hidroxicloroquina.** Está indicada en artritis reumatoide aguda o crónica, lupus eritematoso sistémico además del paludismo.

### – Inhibidores de la síntesis de eicosanoïdes:

- **Mesalazina.** Inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares y las lipoxygenasas de las células cuando alcanza concentraciones terapéuticas en el intestino grueso. Está indicada en el tratamiento y en el mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa leve a moderada y en el tratamiento de mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn.

- **Fármacos activadores del sistema del factor nuclear eritroide (Nrf2).** El Nrf2 representa una de las principales vías intracelulares protectoras frente al daño oxidativo.

- **Dimetilfumarato.** Es un agente antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector. Su acción se debe

fundamentalmente a sus propiedades químicas de tipo electrofílico. Está indicado en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

- **Inhibidores de PDE4.** La expresión de este enzima, implicado en el metabolismo del AMPc, está incrementada en procesos inflamatorios.

- **Apremilast.** Es un inhibidor selectivo de la PDE4. Incrementa los niveles intracelulares de AMPc, que activan la PKA, que contribuye a la fosforilación y activación de factores de transcripción como CREB y ATF-1, inactivando al NF- $\kappa$ b y reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias. Está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y psoriasis en placas.

- **Fármacos bloqueantes de canales de potasio voltaje dependientes.** La desaparición de la vaina de mielina en pacientes con esclerosis múltiple favorece la activación de los canales de potasio y con ello el bloqueo o enlentecimiento del potencial de acción.

- **Fampridina.** Bloquea canales iónicos de potasio sensibles al voltaje, lo que limita la fuga de iones potasio a través de dichos canales y, con ello, prolonga la repolarización e intensifica el potencial de acción en las neuronas con axones desmielinizados. Está indicado en pacientes con esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha.

- **Inmunosupresores activos sobre el ADN:**

- **Mitoxantrona.** Actúa como agente intercalante impidiendo la síntesis de ADN y ARN. Es un inhibidor de la topoisomerasa II, por lo que impide igualmente la reparación del ADN. Está autorizada en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente recidivante.

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
<b>cac@redfarma.org</b>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<b>pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org</b>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<b>secretariatecnicacgcof@redfarma.org</b>	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

<b>CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS</b>	<b>CGCOF / PNFC:</b> c/ Villanueva, 11 - 7. <sup>a</sup> 28001 Madrid
<b>SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA</b>	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
<b>PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE</b>	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS				
Curso	Plazos de inscripción	Inicio	Cierre	
<b>Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares</b>	Hasta 19/11/18	26/11/18	27/5/19	
<b>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos (2.<sup>a</sup> ed.)</b>	Hasta el 1/10/18	8/10/18	8/4/19	
<b>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (2.<sup>a</sup> ed.)</b>	Hasta el 3/9/18	10/9/18	10/12/18	
<b>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (6.<sup>a</sup> ed.)</b>	Hasta el 1/10/18	8/10/18	10/12/18	
<b>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</b>	Cerrado	2/4/18	1/10/18	

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<b>Farmacia asistencial y salud ocular</b>	8,6
<b>Trastornos oncológicos</b>	12,5
<b>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5.<sup>a</sup> y 6.<sup>a</sup> ed.)</b>	Pendiente
<b>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> ed.)</b>	Pendiente
<b>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</b>	Pendiente

(\*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.