

# Farmacoterapia de las patologías autoinmunes

El conocimiento sobre las enfermedades autoinmunes adquirido en los últimos años, ha permitido la reciente introducción de nuevos medicamentos que han supuesto al menos una acción más específica sobre el sistema inmune, permitiendo ralentizar en algunos casos la evolución de la enfermedad, y no solo paliar su sintomatología.

La **respuesta inmunitaria** sigue dos vías distintas y complementarias:

- La respuesta inmunitaria **innata**, que es rápida, poco precisa y carece de memoria. En ella intervienen fundamentalmente los granulocitos y los monocitos, que atacan a las estructuras que no reconocen como propias.
- La respuesta inmunitaria **adaptativa**, que es más lenta, más selectiva y deja memoria en el organismo. Las células implicadas son los linfocitos T colaboradores y los linfocitos B que reaccionan frente a antígenos extraños y son tolerantes a los propios.

La **autoinmunidad** es una respuesta inmune de tipo humoral y/o celular frente a antígenos propios. Las **patologías autoinmunes** son consecuencia de un defecto en la regulación del sistema inmune que pierde la tolerancia a lo propio. Se caracterizan por la producción, bien de anticuerpos, bien de células efectoras, que reaccionan contra los propios tejidos. A la mayoría de estas enfermedades se le atribuye generalmente una etiología multifactorial, en la que tiene un papel importante la sensibilidad genética, junto a factores ambientales desencadenantes.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinmunes

dependerán de la distribución del autoantígeno. Podemos considerar así **dos tipos de enfermedades autoinmunes**:

- Enfermedades autoinmunes **órgano-específicas** (la reacción inmune afecta a un único órgano).
- Enfermedades autoinmunes **sistémicas** (puede afectar a cualquier órgano).

En el **tratamiento de las enfermedades autoinmunes** el objetivo último es suprimir el componente inflamatorio patológico y restaurar la autotolerancia inmunológica preservando la capacidad de organizar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la invasión por un agente patógeno.

**Artritis reumatoide.** Es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones pero que, en su evolución, puede acompañarse de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, afecciones pulmonares y gastrointestinales, infecciones, tumores y depresión. Existen dos formas clínicas con diferentes niveles de gravedad. La más común, que afecta aproximadamente al 90% de los casos, se caracteriza por síntomas leves. El restante 10% sufre una forma más grave, con un patrón evolutivo muy agresivo.

La artritis reumatoide se basa en la activación anómala de procesos implicados en la respuesta inmune e inflamatoria defensivas. Su causa se considera multifactorial (genéticos, hormonales, ambientales), consecuencia de la acción de diversos factores externos sobre individuos genéticamente predispuestos, y puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes.

Salvo en los casos de remisión espontánea, la enfermedad no

tiene curación. La reducción de la inflamación sinovial es el objetivo principal del **tratamiento** además de conseguir la remisión de la enfermedad o, al menos, bajos niveles de progresión, para lo cual se debe **abordar el tratamiento de forma precoz**. Los fármacos utilizados: AINE, corticosteroides, fármacos antirreumáticos sintéticos (FAMEs) especialmente metotrexato (fármaco de referencia), fármacos antirreumáticos biológicos (FAMEb) y sus biosimilares y fármacos antirreumáticos sintéticos dirigidos (FAMEsd).

Como **medidas no farmacológicas** se encuentran la deshabituación tabáquica, la adherencia a la dieta mediterránea, la fisioterapia, el uso de dispositivos y adaptaciones ortopédicas y la adopción de hábitos saludables. Se recomiendan también otras terapias complementarias (yoga, tai-chi, hidroterapia, acupuntura).

**Psoriasis.** Es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune que puede afectar a la piel, uñas, articulaciones (artritis psoriásica) y, menos frecuentemente, a las mucosas (10% afectación ocular). Se manifiesta con una gran variabilidad clínica entre distintos pacientes y a lo largo del tiempo para un mismo paciente, pudiendo coexistir, en un momento dado, distintas formas clínicas. Puede complicarse con algunas infecciones y se asocia con depresión y ansiedad, con riesgo cardiovascular y con el de padecer diabetes y síndrome metabólico.

Se desconoce la causa exacta de la psoriasis pero se considera que es el resultado de la exposición a factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos.

El objetivo del **tratamiento** es mantener la piel libre de lesiones durante el máximo tiempo posible

o conseguir que remitan. El tratamiento dependerá del área afectada, su localización, la presencia o ausencia de artritis y el espesor de las placas y escamas. Para estimar la gravedad del proceso puede recurrirse a índices y escalas que permiten tomar decisiones terapéuticas estandarizadas y valorar la respuesta al tratamiento de forma más objetiva.

El **tratamiento tópico** está indicado en la psoriasis en placas leve a moderada y como tratamiento adyuvante en situaciones más graves. Se utilizan corticosteroides, análogos de vitamina D, retinoides y queratolíticos (brea de hulla, ácido salicílico).

- Los **corticosteroides** tópicos están fundamentalmente indicados en la psoriasis en placas. Su selección dependerá de la localización y gravedad de las lesiones y la edad del paciente. Se administran en ciclos de corta duración de forma intermitente.
- Los **análogos de la vitamina D** (calcitriol, calcipotriol y tacalcitol) tienen un efecto modulador de la respuesta inmunitaria. Se emplean en la mayor parte de los tipos de psoriasis y son la opción preferida como tratamiento de mantenimiento. Se emplean en psoriasis vulgar leve a moderada con menos del 35% de superficie corporal afectada.
- La **brea de hulla o coaltar** es una mezcla compleja de hidrocarburos que reduce el número y tamaño de las células epidérmicas. Se emplea tanto en la psoriasis como en otras condiciones descamativas como la dermatitis seborreica o la caspa.
- Los **retinoides**, administrados por vía tópica, tienen una eficacia similar a los corticosteroides tópicos en pacientes con psoriasis en placas. En este grupo se encuentran tazaroteno y acitretina. Esta última se utiliza sólo en tratamiento sistémico. Es el fármaco de

elección en atención primaria y está indicada en psoriasis extensa grave que no responde a otros tratamientos y psoriasis palmoplantar pustular.

La **fototerapia** es el tratamiento de elección en aquellos casos disseminados o refractarios al tratamiento tópico. Se pueden utilizar rayos ultravioleta B (UVB) u optar por la fotoquimioterapia (PUVA) en las que se administra previamente un psoraleno que actúa como fotosensibilizante.

El **tratamiento sistémico** está indicado en psoriasis extensas que no responden a otros tratamientos, formas eritrodermicas y pustulosas y formas incapacitantes (artropatía psoriásica). Se emplean medicamentos con efectos antiproliferativos, como los retinoides (acitretina), fármacos inmunosupresores clásicos (metotrexato o ciclosporina) y fármacos biológicos. El tratamiento debe personalizarse teniendo en cuenta la edad, el fenotipo de la enfermedad y su patrón de actividad, comorbilidades, posibles planes de concepción y tratamientos previos.

La exposición solar, los baños de mar, el mantenimiento de una buena hidratación y la supresión del alcohol y el tabaco mejoran la situación de estos pacientes.

**Espondilitis anquilosante.** Es una patología inflamatoria crónica de origen autoinmune que forma parte de un grupo de patologías reumáticas conocido como *espondiloartropatías*, caracterizado por la afectación predominante de las articulaciones axiales y periféricas, y de la entesis. Se manifiesta fundamentalmente con dolor en las vértebras y rigidez matutina que remite con el ejercicio. Puede presentar también otras manifestaciones como uveítis, alteración del funcionamiento vesical, disfunción eréctil, insuficiencia aórtica e insuficiencia respiratoria y puede asociarse, en algunos casos, a otras enfermedades autoinmunes como la psoriasis

o la enfermedad de Crohn. La etiología tiene un evidente componente genético.

El objetivo del **tratamiento** es mantener la funcionalidad del paciente reduciendo el componente inflamatorio. El tratamiento debe establecerse de forma personalizada y teniendo en cuenta la importancia del abordaje multidisciplinar que incluye ejercicio, prevención de fracturas, medicación y cirugía. Los fármacos más empleados para tratar el dolor y la inflamación son los AINE, y los corticoides pueden emplearse puntualmente de forma local si no responde a otros tratamientos. Si el paciente no responde a los AINE o sulfasalazina se recurrirá a los fármacos biológicos (anti-TNF- $\alpha$ ). El reposo está absolutamente contraindicado. El paciente tiene que realizar algún tipo de ejercicio.

**Lupus eritematoso sistémico (LES).** Es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso. Es un proceso con una enorme variabilidad en su presentación clínica. Los casos que se manifiestan en la infancia presentan mayor gravedad y aparecen frecuentemente asociados a inmunodeficiencias primarias. Las **manifestaciones clínicas** más frecuentes son las cutáneas. El lupus cutáneo agudo se caracteriza por la *lesión en alas de mariposa*, una erupción que afecta a las mejillas y a la nariz. También pueden aparecer aftas orales, alopecia y reacciones de fotosensibilidad. Además de las manifestaciones cutáneas, destacan la astenia y las artralgias. Puede verse afectado cualquier órgano, desde el riñón, hasta el SNC (lupus neuropsiquiátrico), el aparato cardiopulmonar o el digestivo. Se desconoce la causa exacta del lupus pero se considera que es el resultado de la interacción de factores ambientales y hormonales en individuos genéticamente predispuestos.

El objetivo del **tratamiento** será controlar la actividad de la enfermedad para evitar el daño irreversible secundario tanto a la propia enfermedad (renal, cardiovascular, neurológico), como a los tratamientos (especialmente a los glucocorticoides). Para ello, el primer paso a considerar será la **prevención de los brotes**, evitando la exposición a factores desencadenantes. Debe considerarse igualmente **paliar o evitar los efectos adversos de la medicación**. Entre los fármacos empleados encontramos AINE, antimaláricos, glucocorticoides, inmunosupresores no biológicos (azatioprina), terapias biológicas (belimumab, rituximab). La elección del tratamiento dependerá de los síntomas que presente el paciente (vinculados al tipo de defecto inmunológico existente), su duración y gravedad.

**Síndrome de Sjögren (SS).** Puede presentarse aislado (SS primario) o asociado a otras patologías autoinmunes como la artritis reumatoide o el LES (SS secundario). El SS primario es una exocrinopatía autoinmune progresiva, en la que la infiltración linfocitaria de las glándulas conduce su disfunción. Predomina en el sexo femenino y aparece con mayor frecuencia alrededor de los 30 años y en mujeres posmenopáusicas. En la mayoría de los pacientes las manifestaciones clínicas más frecuentes son la sequedad ocular (xeroftalmia) y oral (xerostomía), que pueden acompañarse también de sequedad nasal, cutánea y vaginal. La etiopatogenia es multifactorial. La variabilidad en sus manifestaciones clínicas sugiere además la existencia de diferentes mecanismos patogénicos en distintos grupos de pacientes.

El objetivo del **tratamiento** es paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida de los pacientes, y prevenir daños. La elección del tratamiento se basará en la evaluación de los síntomas y las manifestaciones extraglandula-

res que presente el paciente. Es esencial el seguimiento oftalmológico y estomatológico.

**Esclerosis múltiple.** Es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune del SNC. Se caracteriza por la presencia de múltiples *placas diseminadas de desmielinización*, distribuidas a lo largo del cerebro y la médula espinal, dando lugar a múltiples y variados síntomas y signos de disfunción del SNC. El curso de la enfermedad es variable, con un carácter *lenta-mente progresivo*, con remisiones y exacerbaciones recurrentes. Las **manifestaciones clínicas** son muy variadas y dependen de los nervios afectados. Así, pueden observarse alteraciones musculares y de la coordinación, sensoriales, alteraciones neurológicas, trastornos visuales o disfunciones sexuales. El desarrollo de la enfermedad se atribuye a la exposición a factores de riesgo ambientales de individuos genéticamente predispuestos. Se han identificado **factores de riesgo genéticos y ambientales** (infección previa por virus, tabaco, toxinas ambientales y niveles bajos de vitamina D). Se observa un efecto protector de los estrógenos y progestágenos y de niveles altos de testosterona. En la etiopatogenia de la enfermedad se consideran dos fases, en primer lugar un proceso inflamatorio autoinmune que se manifiesta por brotes, y en el que se producen lesiones desmielinizantes y, en segundo lugar, un proceso degenerativo, consecuencia del daño neuronal irreversible. Se ha propuesto que un antígeno, todavía desconocido pero probablemente de origen externo (posiblemente un virus), desencadenaría, por mimetismo molecular con la fracción proteica de la mielina, la reacción autoinmune.

Los objetivos del **tratamiento** son reducir la gravedad y la frecuencia de las recaídas, limitar la discapacidad persistente, aliviar los síntomas y promover la reparación tisular. El tratamiento debe contemplar tanto farma-

coterapia como tratamiento rehabilitador, tanto físico como neuropsicológico. No existe un tratamiento farmacológico que cure la enfermedad y el tratamiento se aborda desde 3 perspectivas: **tratamiento de fase aguda** que reduzca la gravedad del brote y su repercusión posterior, **tratamiento modificador de la enfermedad** y **tratamiento sintomático**. El **tratamiento rehabilitador** mejora la capacidad motora y la calidad de vida de los pacientes y puede incluir fisioterapia, atención psicológica, terapia ocupacional y logopedia.

- **Abordaje de los ataques agudos o episodios iniciales:** el tratamiento de elección para las *recaídas agudas* son los **corticosteroides** (metilprednisona, prednisona). En cuadros agudos graves resistentes a corticosteroides, la **plasmaféresis** en días alternos, produce excelentes resultados en más del 40% de los pacientes afectados.
- **Terapia modificadora de la enfermedad:** este tratamiento busca reducir la frecuencia e intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad. En enero de 2018 se ha autorizado ocrelizumab (Ocrevus®) que es el primer fármaco eficaz en la esclerosis múltiple progresiva primaria.
- **Terapia inmunosupresora en las formas progresivas primarias:** hasta ahora, el único abordaje eficaz en esta forma de la enfermedad era el uso de fármacos **inmunosupresores**, como ciclofosfamida, azatioprina y natalizumab. En la actualidad disponemos de **ocrelizumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado, para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente y la primaria progresiva.

**Tratamientos sintomáticos en la esclerosis múltiple:** los múltiples síntomas de la enfermedad pueden paliarse con un tratamiento adecuado.

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
<a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 h / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 h / 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.ª 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
<i>Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos</i>	Hasta 14/1/19	28/1/19	29/7/19
<i>Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares</i>	Cerrado	28/1/19	29/7/19
<i>Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH (2ª ed.)</i>	Hasta 14/1/19	21/1/19	22/2/19
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (3ª ed.)</i>	Hasta 8/1/19	15/1/19	16/4/19
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos (2ª ed.)</i>	Cerrado	8/10/18	8/4/19

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados*
<i>Trastornos oncológicos</i>	12,5
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª y 6ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente
<i>Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares</i>	Pendiente
<i>Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH</i>	Microformación**

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

\*\* Las actividades de microformación no se someten a acreditación.