

Enfermedades Reumatológicas

Drogas utilizadas en el Tratamiento

La inflamación es una respuesta inespecífica frente a las “agresiones del medio”, generada por los agentes que ocasionan “inflamación”. Esa Respuesta ocurre en tejidos muy vascularizados y ocurre con el fin de defender, aislar y destruir al agente dañino, así como de reparar el tejido u órgano dañado.

No se sabe bien por qué en las enfermedades crónicas, como son todas estas enfermedades reumáticas, la inflamación es incapaz de eliminar al agente causal; a su vez se amplifica y se hace persistente; produciendo un daño progresivo asociado a una mayor incapacidad funcional.

Describimos aquí drogas utilizadas más frecuentemente en el tratamiento de enfermedades reumáticas en la infancia:

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs son un grupo de fármacos que permiten disminuir la inflamación, bajar la fiebre, combatir el dolor (analgésicos). Se usan para controlar los síntomas producidos por la inflamación aunque no tratan su causa ni modifican el curso de las enfermedades reumáticas.

¿Cómo actúan? Bloquean una enzima (ciclooxigenasa) que facilita una reacción química en el cuerpo fundamental para la formación de sustancias que pueden producir inflamación. Estas sustancias, llamadas prostaglandinas, además de producir inflamación tienen otros efectos, incluyendo la protección contra el ácido del estómago, la llegada de sangre al riñón, etc. La alteración de estas otras funciones explica los efectos secundarios de los AINE.

Los más comunes son las alteraciones gastrointestinales (leve molestia abdominal después de tomar la medicación hasta dolor intenso y hemorragia digestiva). Estos efectos son menores en los niños que en adultos, y se puede reducir tomando la medicación con comida.

Los AINEs también pueden producir una elevación leve de las enzimas del hígado (las transaminasas). Este efecto secundario es muy infrecuente excepto cuando se utiliza aspirina. Los AINEs también pueden afectar la coagulación sanguínea y es la aspirina el AINE que mayor efecto presenta sobre la coagulación. Esta cualidad lo hace útil en el tratamiento de enfermedades en las que hay un mayor riesgo de trombosis (formación de coágulos sanguíneos dentro de los vasos). Existen múltiples AINEs, siendo los más utilizados el naproxeno y el ibuprofeno. No es adecuado utilizar al mismo tiempo la combinación de dos AINEs. Es cierto que un AINE puede ser más eficaz que otro en un paciente determinado. Como muchas veces se deberán

usar por períodos prolongados es importante que el médico solicite estudios de laboratorio en forma periódica.

Corticosteroides (CTS)

También se llaman corticoides o esteroides, son un amplio grupo de hormonas necesarias para la vida, el cuerpo las produce naturalmente .Estas hormonas pueden fabricarse sintéticamente para el tratamiento de varias enfermedades. Los CTS son los antiinflamatorios más potentes y de más rápida acción conocidos. Se usan cuando se requiere una rápida mejoría clínica, pudiendo en ocasiones salvar la vida a los pacientes.

Además de sus acciones antiinflamatorias y supresoras de inflamación, tienen efectos sobre múltiples sistemas del organismo, incluyendo el sistema cardiovascular, el metabolismo del agua, de las grasas y de los carbohidratos, las respuestas de estrés (ante quemaduras o traumatismos), etc.

Tienen muchos efectos secundarios en tratamientos a largo plazo, por lo que deben ser prescritos y controlados por médicos con experiencia en su utilización afin de minorizar los mismos.

Dosis y vías de administración: Los CTS se pueden utilizar por vía sistémica (orales o intravenosos), por vía local (inyectados en una articulación) o por vía tópica (gotas para la inflamación ocular o cremas para la piel). La dosis y vía de administración dependen de la enfermedad y de la gravedad de la misma. En casos de enfermedad grave muchos reumatólogos prefieren utilizar CTS a dosis altas por vía intravenosa, ya que tienen un efecto muy potente y un rápido inicio de acción; para ello se suele utilizar metil prednisolona, una vez al día durante varios días seguidos. También se puede administrar corticoides intravenosos a menores dosis cuando la medicación no se absorbe adecuadamente vía oral.

Sin embargo, la vía más común para administrar corticosteroides sistémicos es la oral, siendo la prednisona y la prednisolona los más utilizados. Se pueden administrar siguiendo distintas pautas: administrado en varias dosis al día, tiene más efecto antiinflamatorio que en una sola toma, pero produce más efectos secundarios (en ocasiones es la única manera de conseguir un mejor control de la enfermedad.) O en una dosis única diaria, por la mañana, o a días alternos (un día sí, un día no). La administración intra articular (local, dentro de una articulación) de corticosteroides de acción prolongada en las articulaciones inflamadas es el tratamiento de elección en algunos tipos de artritis. Para este fin se utilizan el acetónido de triamcinolona o el hexacetónido de triamcinolona. La duración del efecto antiinflamatorio de este tipo de CTS es variable, oscilando en la mayoría de los pacientes de semanas a meses. Dependiendo de la edad del niño, de las articulaciones a infiltrar la inyección articular se realiza sin anestesia, con sedación bajo anestesia, con analgesia tópica (crema o spray anestésicos para la piel), con anestesia local (inyectando un anestésico en la piel).

Efectos Secundarios: Los CTS tienen dos tipos de efectos secundarios, los derivados de su utilización prolongada, también dependientes de la dosis y los que se producen cuando se interrumpe la medicación. Los efectos secundarios derivados de su utilización prolongada son múltiples y afectan desde el estado de ánimo hasta la imagen corporal. Así, los CTS a dosis altas pueden producir sensación de bienestar, inestabilidad emocional, falta de sueño. Los CTS pueden producir un acné facial que se puede controlar con tratamiento tópico. También inducen un aumento del apetito que puede ser difícil de controlar y que produce aumento de peso y aparición de estrías en la piel. Los CTS tienen también otros efectos secundarios: producción de cataratas y aumento de la tensión intraocular (glaucoma). También producen elevación de la tensión arterial (hipertensión) y de los niveles de azúcar en la sangre. Otros efectos importantes observados en niños : son el retraso o la detención del crecimiento, y la osteoporosis (fragilidad del hueso). Por todo ello estos pacientes deben seguir una dieta equilibrada, rica en fibra y baja en grasas, azúcares y sal, suplementada con calcio (alrededor de 1.000 mg diarios) y vitamina D. El médico indicara estos suplementos de ser necesario. La utilización prolongada de corticoides también puede suprimir o disminuir el accionar del sistema de defensa, aumentando el riesgo de padecer infecciones o de que estas sean más graves. La mayoría de los efectos secundarios se pueden detectar con un cuidadoso control y seguimiento clínico y de laboratorio. Los pacientes y sus familias deben saber que si se toman corticoides durante un tiempo que oscila entre una semana y un mes, el cuerpo deja de producirlos, por lo que la supresión brusca de los mismos puede tener graves consecuencias, con riesgo para la vida del niño; por ello los corticoides deben disminuirse de forma progresiva y lentamente, de manera que se permita al organismo volver a comenzar su propia producción

Hidroxicloroquina

Si bien la hidroxycloroquina se utilizó inicialmente para el tratamiento de una infección como es la malaria (o paludismo), también se utiliza para tratar enfermedades relacionadas con la inflamación. Es una medicación fácil de tomar (una vez al día) y habitualmente bien tolerada. Su efecto secundario más frecuente es la aparición de intolerancia gastrointestinal, en general leve, aunque su efecto más serio es la toxicidad ocular. La hidroxycloroquina puede acumularse en la retina, la parte del ojo responsable de la visión, donde persiste durante mucho tiempo, incluso después de suspender la medicación. Este tipo de efecto secundario es extremadamente infrecuente cuando se utiliza hidroxycloroquina a dosis bajas como sucede en Reumatología, igualmente los pacientes con este tratamiento deben ser evaluados periódicamente por el oftalmólogo (cada 6-8 meses)

Metotrexato (MTX)

El MTX es uno de los fármacos más utilizados en niños con distintas enfermedades reumáticas. Interfiere con la disponibilidad de una vitamina necesaria para la división de las células por lo que, a dosis muy altas, se ha utilizado para el tratamiento de algunos tumores. En reumatología, sin embargo, se usa a dosis muy bajas y sólo se administra intermitentemente (**una vez a la semana**), por lo que su efecto antiinflamatorio se lleva a cabo a través de otros mecanismos. Habitualmente el tratamiento con MTX es a largo plazo, recomendándose, sostenerlo en el tiempo y sostener (de no haber efectos secundarios) la medicación por tiempos no menores a 6 a 12 meses una vez controlada la enfermedad (o sea alcanzada la remisión). El MTX se encuentra disponible de dos maneras, vía oral o inyectable; tanto la vía de administración como las dosis son elegidas por el reumatólogo en función de la enfermedad de cada paciente, la severidad de la misma, la tolerabilidad, y la adherencia al tratamiento. Los comprimidos se absorben mejor cuando se toman con "estómago vacío", preferentemente con agua o líquidos claros. Cuando los pacientes no toleran la medicación vía oral se puede utilizar la forma inyectable, que presenta la ventaja de tener una mejor absorción y menores efectos gastrointestinales; en este caso se puede poner subcutánea (justo debajo de la piel), o administrarse en el músculo o intravenosa. En general el MTX es una medicación bien tolerada y con escasos efectos secundarios. Los más frecuentes son náuseas y molestias gástricas que pueden controlarse tomando el MTX por la noche antes de acostarse; la administración de una vitamina (ácido fólico), 48-72 hs post MTX disminuye la frecuencia de estos efectos digestivos. Si a pesar de ello persisten los síntomas se pueden pautar antieméticos (medicación contra los vómitos) antes del MTX o cambiar la vía de administración de oral a inyectable. Otros efectos secundarios menos frecuentes incluyen úlceras en la boca o una disminución del recuento de glóbulos blancos que suele ser muy leve. El MTX puede producir otras alteraciones de laboratorio: la elevación de los niveles de enzimas hepáticas; éstos se normalizan al bajar o suspender la medicación, pudiendo reintroducir el MTX una vez que los análisis se han normalizado. Por ello, mientras los pacientes tomen MTX es necesario realizar periódicamente análisis de sangre. Algunos efectos secundarios o adversos han sido excepcionalmente raros en niños como la aparición de tos o problemas pulmonares y no ha sido reportado el desarrollo de fibrosis del hígado en este grupo etáreo. Finalmente, el MTX no aumenta el riesgo de infección aunque sí es cierto que determinadas infecciones pueden tener un curso más serio en pacientes que lo toman. La más importante es la varicela. En caso de que el paciente no haya tenido varicela y tenga contacto con alguien que la tenga es importante informar inmediatamente de ello al pediatra, ya que hay tratamientos que evitan o reducen sus complicaciones (anticuerpos contra el virus de varicela o iniciar un tratamiento antiviral). Antes de iniciar tratamiento con MTX se pueden hacer estudios de laboratorio para confirmar si un niño ha presentado varicela. En el caso de los adolescentes tratados con MTX conviene hacer dos consideraciones: 1) la primera es que no ingerir bebidas alcohólicas en exceso, a fin de no favorecer la aparición

de toxicidad en el hígado y 2) La segunda en adolescentes sexualmente activas, hacer hincapié en la utilización correcta y rigurosa de algún método anticonceptivo eficaz, ya que en caso de embarazo el MTX puede dañar el desarrollo del feto intrauterino.

Azatioprina

La azatioprina es un inmunosupresor, esto es, una medicación que disminuye el funcionamiento del sistema inmune. Su mecanismo de acción se basa en inhibir el proceso que necesitan las células para dividirse; su efecto inmunosupresor se produce porque interfiere en la multiplicación de los linfocitos (glóbulos blancos que controlan la función inmune). Se administra por vía oral, puede tener algunos efectos secundarios que necesitan controles periódicos. La azatioprina puede producir toxicidad gastrointestinal, aunque es poco frecuente. Así, pueden producir úlceras en la boca, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y, más raramente, toxicidad en el hígado. También puede tener efectos secundarios en la sangre, produciendo reducción del número de glóbulos blancos que se relaciona con la dosis administrada o, de forma aún más infrecuente, una reducción del número de glóbulos rojos o de plaquetas. La utilización de azatioprina a largo plazo aumenta, el riesgo de infecciones o de que éstas sean más graves.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un inmunosupresor que, al disminuir el funcionamiento del sistema inmune, reduce la inflamación en enfermedades autoinmunes. Su efecto inmunosupresor se produce por que interfiere la multiplicación del tipo de glóbulo blanco que controla la función inmune (linfocito). La ciclofosfamida se usa tanto por vía oral como por vía intravenosa. En reumatología se utiliza habitualmente en tratamientos intermitentes (una dosis mensual) a dosis moderadas o altas por vía intravenosa, lo que produce menos efectos secundarios que la usada en el tratamiento del cáncer.

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos, fragilidad o pérdida reversible del cabello, reducción excesiva del número de glóbulos blancos o plaquetas circulantes, que pueden motivar un ajuste de las dosis o la suspensión temporal del tratamiento.

La ciclofosfamida puede producir alteraciones en la vejiga urinaria, ocasionando hematuria (sangre en la orina), aunque esta complicación es mucho más frecuente cuando se toma a diario vía oral que en ciclos mensuales; por ello se recomienda que los pacientes que reciban este tratamiento beban abundantes líquidos. Con todo, los efectos secundarios más importantes a largo plazo son el mayor riesgo de infecciones, sobre todo en tratamientos combinados con corticoides a dosis alta). Un tema para conversar con el médico es cómo puede afectar la fertilidad; en general puede producir

disminución de la fertilidad pero muy raramente esterilidad, ya que esta consecuencia depende depende de la dosis total recibida.

Ciclosporina A

La ciclosporina A es otro inmunosupresor, actúa controlando a un tipo de células de la sangre linfocitos, un tipo de glóbulo blanco que tiene un papel regulador de la respuesta inmune. Puede ser administrado en comprimidos o en solución oral. Con cierta frecuencia, sobre todo cuando se usa a dosis altas, produce efectos secundarios. Estos incluyen problemas en los riñones y el hígado, náuseas y vómitos, elevación de la tensión arterial, aumento del vello corporal

Cabe mencionar que la acción de los todos agentes terapéuticos arriba mencionados además de ser controlada clínicamente y a través de la tolerabilidad del paciente ,su “seguridad” es chequeada permanentemente a través de la realización periódica de estudios de laboratorio cada 4-8 semanas (sangre y orina)

Agentes biológicos

Los avances que se han producido en los últimos años en el campo de la biotecnología han permitido el desarrollo de medicinas (“terapias biológicas”) que inhiben selectivamente diferentes moléculas que están involucradas en el mecanismo de inflamación. Estos agentes han representado un gran avance en la última década en el control de las enfermedades reumáticas.

Agentes anti-TNF alfa (α)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una molécula que juega un papel central en la respuesta inflamatoria. Los distintos inhibidores del TNF incluyen bloqueantes de los receptores del TNF (Etanercept) y anticuerpos anti TNF (Infliximab y Adalimumab). El etanercept se administra mediante inyección subcutánea dos veces a la semana y se puede enseñar a los pacientes y/o a sus padres a poner estas inyecciones. Puede producir reacciones locales (erupciones, picazón o hinchazón) en el punto de la inyección, pero son efectos colaterales leves y de corta duración. El Infliximab sólo se puede administrar por vía intravenosa, por lo que requiere internación hospitalaria (puede ser en hospitales de día) con supervisión de equipo médico(enfermeras o médicos) . Durante la infusión de la medicación se pueden producir reacciones alérgicas cuya gravedad oscila entre leve (agitación, erupción en la piel y picazón), fáciles de tratar, y muy graves, con hipotensión (tensión arterial baja). Estas reacciones alérgicas se producen después de la primera infusión y se deben a la producción de anticuerpos (defensas) contra una porción de la molécula del Infliximab que es de origen murino (de ratón). Una vez que se produce una reacción alérgica grave se deber suspender la medicación.

El Adalimumab es igual que el Infliximab pero humanizado (no tiene componentes murinos). Como el Etanercept se administra vía subcutánea.

Todos estos fármacos tienen un potente efecto antiinflamatorio que persiste mientras se sigan administrando. Su principal efecto secundario es que confieren una susceptibilidad para padecer infecciones, especialmente la tuberculosis. Cuando se produce una infección grave se debe suspender el tratamiento.