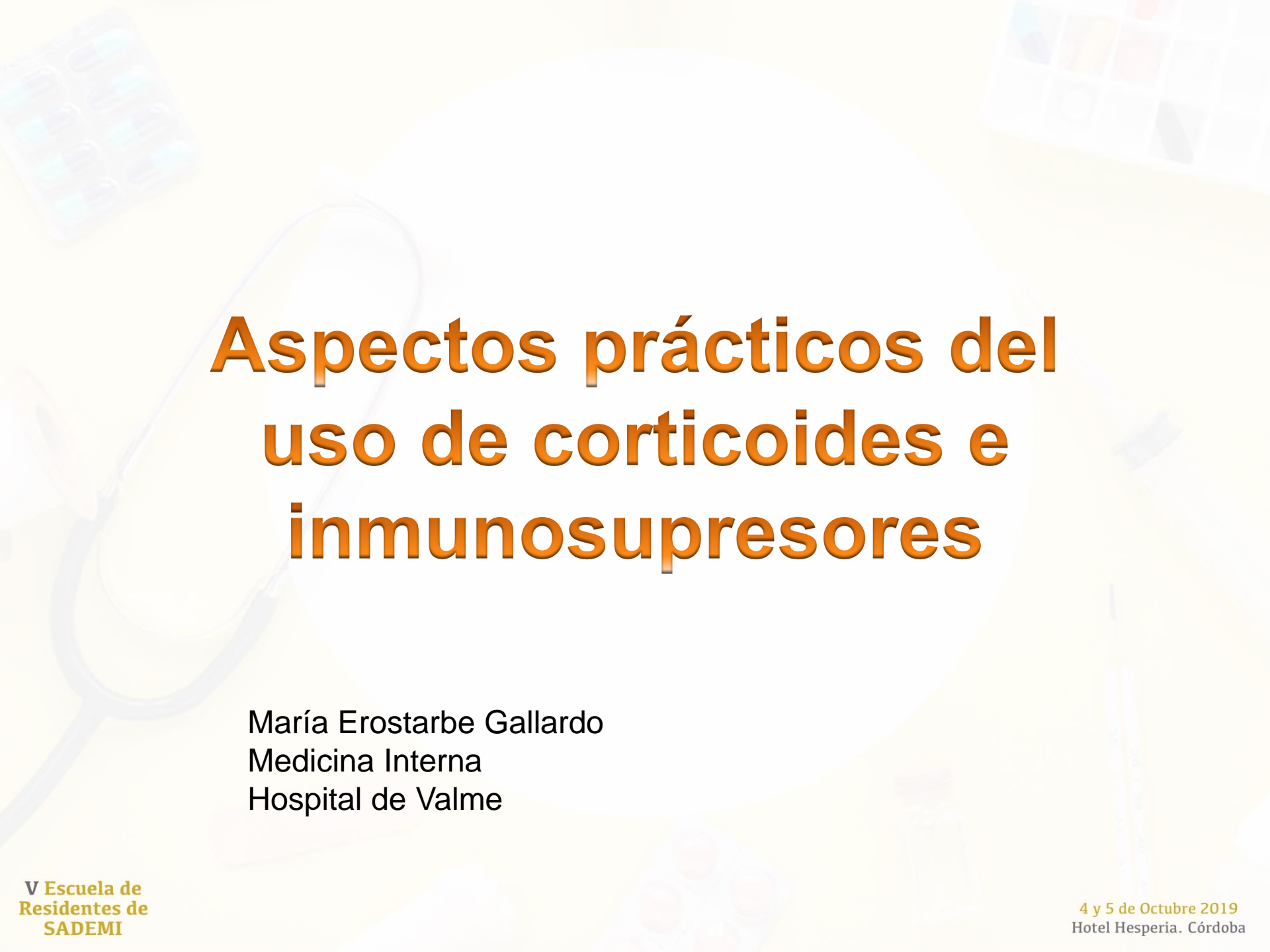




4 y 5 de Octubre 2019
Hotel Hesperia. Córdoba



The background of the slide is a light yellow color with a faint, semi-transparent illustration of medical equipment. A large stethoscope is positioned on the left side, with its chest piece and tubing visible. In the top left corner, there is a blister pack containing several light blue pills. In the top right corner, there is a multi-well assay plate with various colored wells. In the bottom right corner, there is a syringe with a needle. The overall aesthetic is clean and professional, typical of a medical presentation.

Aspectos prácticos del uso de corticoides e inmunosupresores

María Erostarbe Gallardo
Medicina Interna
Hospital de Valme

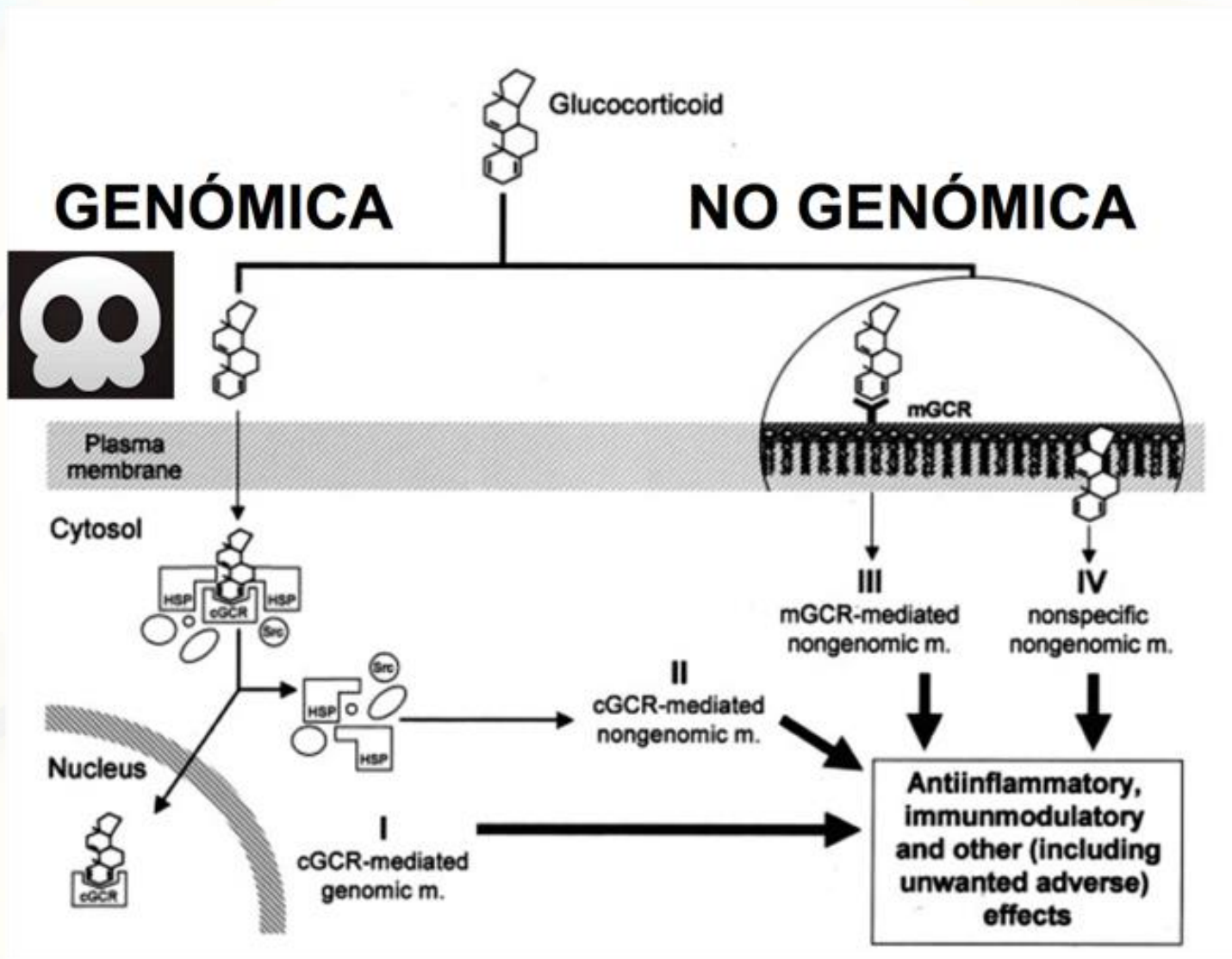
¿Qué veremos?

1. Uso básico de corticoides
2. Uso básico de inmunosupresores
3. Caso clínico ilustrativo

Ideas claras

1. Evitar el uso de corticoides a dosis de 1 mg por Kg de peso
2. Indicaciones de pulsos de metilprednisolona
3. Ideas básicas sobre los inmunosupresores

CORTICOIDES



DOSIS EFECTO PREDNISONA

- Dosis bajas (hasta 7.5 mg/día): saturación de la vía genómica < 50%. Se asocian con daño irreversible.
- Dosis medias (hasta 30 mg/día)
- Dosis altas (> 30 mg/día): efectos genómicos máximos
- Dosis muy altas (>100 mg/día): empieza a funcionar la vía no genómica
- Pulso de > 250 mg/día: efectos no genómicos máximos

CORTICOIDES

DEXAMETASONA	PREDNISONA
<ul style="list-style-type: none">- Gc de gran potenciaAtraviesan la placenta	Tratamiento inicial y de mantenimiento de manifestaciones de base inflamatoria
<ul style="list-style-type: none">- Tratamiento para la trombopenia inmune- Tratamiento intraútero para el bloqueo cardiaco o miocarditis en embarazos antiRo+	<ul style="list-style-type: none">- No superar dosis de 30 mg/dIniciar el descenso de forma rápida- No usar dosis de mantenimiento por encima de 5 mg/d- Mantener dosis de 2.5 mg/d en combinación con un ISIntentar suspender- 90% inactivada por la placenta (segura para el feto)

Ideas claves

- Dosis altas recortadas en el tiempo para activar la vía no genómica y conseguir efectos antiinflamatorios e IS y dosis bajas de mantenimiento (< 30 mg) para evitar los efectos secundarios.
- Las dosis mayores de 30 mg al día de forma mantenida no tienen tantos efectos beneficiosos y si mas efectos secundarios.

Pulsos de Metilprednisolona

- **Pulsos de Metilprednisolona:**
 - Brotes moderados: 125-250 mg/día x 3
 - Brotes graves: 250-500 mg/día x3
 - Se administran diluidos. Los de 125 mg se administran en 30 min, los de 250-500 mg en 1 hora

La idea es...

- Dosis de 1 mg/Kg: nunca mas
- Bolos de metilprednisolona 125-500 mg al día durante 3 días
- Prednisona de mantenimiento, iniciándose máximo 20-30 mg y disminuyendo de forma rápida hasta los 2.5-5 mg al día
- Asociar inmunosupresor

INMUNOSUPRESORES

- El uso a largo plazo de GC a dosis media-alta **incrementa la morbimortalidad.**
- Los inmunosupresores son efectivos y seguros, siempre que seamos conscientes de los posibles efectos adversos y los vayamos controlando de manera rutinaria.
- En caso de afectación orgánica grave los GC solos probablemente no sean suficientes para controlar la actividad.
- Por lo tanto, son usados comúnmente para inducir/mantener la remisión y reducir la tasa de brotes en enfermedades autoinmunes sistémicas.

¿Qué veremos?

1. Mepacrina e hidroxiclороquina (inmunomoduladores)
2. Metotrexato
3. Azatioprina
4. Ciclofosfamida
5. Calcineuricos: tacrolimus y ciclosporina
6. Micofenolato
7. Biológicos

Mepacrina e hidroxiclороquina

- Fármacos inmunomoduladores sin efecto inmunosupresor
- Tienen efectos antitrombóticos, hipolipemiantes, hipoglucemiantes y antimicrobianos
- Riesgo de maculopatía con el uso a largo plazo (fundamentalmente con la cloroquina, menos con la HCQ a dosis menores de 4 mg/Kg/d)
- La mepacrina no causa toxicidad ocular
- Son el TRATAMIENTO BASE DEL LUPUS

1. Cuándo usamos HQC:

- Todos los pacientes con lupus, siempre que no haya una contraindicación formal.
- Síndrome de Sjogren con manifestaciones articulares y cutáneas
- Prevención del bloqueo cardíaco en gestantes Ro+
- Otros escenarios: ES con clínica articular, sarcoidosis (hiperCa, EN), síndrome antifosfolípido, dermatomiositis, pericarditis recurrente.

2. Cuándo considerar HCQ + Mepacrina:

- Pacientes con lupus con alguno de los siguientes supuestos:
 - Afectación cutánea o articular, antes de añadir prednisona.
 - Afectación articular / cutánea que no responden a la prednisona con dosis bajas de HCQ
 - Afectación articular / cutánea independientemente del tratamiento concomitante con HCQ + prednisona + agentes inmunosupresores

DOSIS Y RECOMENDACIONES HIDROXICLOROQUINA:

- Iniciar a 200 mg/d hasta 400 mg/d
- Tras estabilidad se puede disminuir la dosis a 100 mg/d
- Tener una valoración oftalmológica basal (fundoscopia, campo visual y OCT)
- Controles OFT anuales, pudiéndose demorar el segundo control a los 5 años
- Si hubiera retinopatía, suspender HCQ e iniciar Mepacrina
- Se puede usar en el embarazo y lactancia

DOSIS Y RECOMENDACIONES MEPACRINA:

- Medicación no disponible en España, debe solicitarse a Reino Unido
- Dosis de 50-100 mg/d. En tratamientos prolongados se pueden utilizar en días alternos o cada tres días
- Coloración amarillenta de la piel
- No hay datos suficientes sobre su uso en embarazo y lactancia por lo que se debe evitar

METOTREXATO

- Antagonista del ácido fólico
- Baja incidencia de eventos adversos significativos, frecuentemente bien tolerado
- Frecuentes quejas gastrointestinales al día siguiente (generalmente leves)
- Neumonitis: grave pero poco frecuente (0.3-7%)
- Teratogénico: contraindicado en el embarazo.
- Dosis: 5 mg-25 mg semanales, ya sea oral (en dosis pequeñas) o sc
- Vigilar: función hepática y hemograma

INDICACIONES METOTREXATO:

- **Afectación no orgánica:**
 - LES como ahorrador de GC, Still
 - Afectación cutánea en el LES, dermatomiositis
 - Miositis
 - Serositis en LES
- **Afectación orgánica:**
 - Sarcoidosis
 - Lesiones pulmonares aisladas o afectación ORL en Wegener
 - Arteritis de células gigantes
 - Escleritis recurrente / Uveítis
- **Terapia de mantenimiento después de ciclofosfamida:**
 - En algunos casos de vasculitis: por ejemplo, enfermedad de Takayasu, vasculitis cerebral.
 - Enfermedad IgG4

AZATIOPRINA

- IS seguro
- **No usar con alopurinol: neutropenia grave**
- Rango de dosis normal: 2-2.5 mg / kg administracion oral
- No hay consenso sobre la necesidad de las pruebas de TPMT (tiopurina S-metiltransferasa) antes de comenzar el medicamento. Se determinan para reajuste de dosis.
- **Se puede usar en el embarazo**
- Vigilar: función hepática, hemograma, pancreatitis
- La elevación de VCM es normal y no indica toxicidad

INDICACIONES AZATIOPRINA:

-Tratamiento de mantenimiento después de la ciclofosfamida (NL, glomerulonefritis ANCA, vasculitis cerebral...)

-Afecciones como: PTI, anemia hemolítica autoinmune, derrame pleural inmune, enfermedad de Behcet, vasculitis leucocitoclástica, uveítis, enfermedad IgG4 ...

CICLOFOSFAMIDA

- Está indicada cuando hay afectación orgánica grave como NL, afectación renal en vasculitis, afectación pulmonar en esclerosis sistémica, hemorragia alveolar...
- Puede producir náuseas y vómitos
- Vigilar citopenias
- La toxicidad gonadal dependiente de la dosis puede conducir a infertilidad y FOP temprano. **No usar en el embarazo y lactancia.**
- Cistitis hemorrágica (el uromitexan se utiliza como tratamiento previo y posterior para prevenirla). Administrar 100 mg iv antes y 200 mg vo a las 2 y a las 6 horas tras el pulso de CFM.

CALCINEURICOS

CICLOSPORINA	TACROLIMUS
Generalmente buena tolerancia	Buena tolerancia
Hirsutismo e hiperplasia gingival	Pocos efectos secundarios
Generalmente 5 mg/Kg/día repartidos en dos dosis	Dosis inicial de 0.05-0.1 mg/kg/d, dividida dos dosis con Prograf®, o una dosis con Advagraf®.

- Vigilar función renal
- Se pueden usar en el embarazo

INDICACIONES CALCINEURICOS:

- Nefritis lúpica de clase V y clase III/IV refractaria (en combinación con MMF)
- Miopatías inflamatorias
- Púrpura trombopénica inmune
- Enfermedad de Behcet (úlceras, uveítis)
- Afectación cutánea refractaria en LES y dermatomiositis

MICOFENOLATO

- Efectos adversos: citopenias, diarrea, infecciones oportunistas, teratogénico
- El uso con inhibidores de la bomba de protones puede disminuir la absorción de MMF en un 25% (menos probabilidades de ocurrir con el micofenolato con recubrimiento entérico)
- Rango de dosis: 1 g / 12 h; Administración oral (la vía iv rara vez se utiliza)
- Tratamiento de NL, neumopatía intersticial en ES
- **Contraindicado en lactancia y embarazo**

BIOLÓGICOS

FARMACO	INDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS
Anti-TNF: Infliximab, adalimumab, etanercept	Behcet Uveitis	TBC, VHB, VHC y VIH.
Anti-CD20: Rituximab	Vasculitis ANCA, LES refractario, SAF catastrófico, citopenias autoinmunes, crio VHC+,	VHB
AntiBLyS: Belimumab	LES refractario	Infecciones
Anti-IL6: Tocilizumab	Arteritis de cel gigantes Takayasu	Hepatitis toxica
Anti-IL1: Anakinra	Autoinflamatorias	Infecciones

A MODO RESUMEN...

- Hidroxicloroquina SIEMPRE en el LES
- Pulsos de Metilprednisolona (125, 250, 500 mg) en las situaciones agudas
- En formas graves, dosis iniciales de prednisona de 20-30 mg/día. NUNCA MAS DE 30 mg/día
- Descenso rápido con un mantenimiento de 2.5-5 mg/día
- Asociar inmunosupresores de forma precoz en brotes graves y prednisona de mantenimiento a 5 mg/día

Varón de 15 años que consulta para segunda opinión...

- Diagnosticado de LES en Marzo del 2013
- Comienza con un síndrome nefrótico, hipocomplementemia y anti DNA elevados.
- Biopsia renal compatible con una NL clase IV
- Se inicia tratamiento con Prednisona 50 mg/día , MMF 500/12 horas. Al mes, se aumenta el MMF a 1000 cada 12 horas.







Analíticamente...

Hb de 8 g/dl

C3 y C4 normal

Albúmina 1.7 g/dl

IgG total 162

Proteinuria de 9.8 g en 24 horas

Actitud...

Pulsos de Metilprednisolona 250 mg x 3

Inmunoglobulinas iv

Prednisona 30, 20, 15 y 10 mg cada 2 semanas

CFM 500 + MP 125 cada 2 semanas

Hidroxicloroquina

IECAS

2 meses después...

Hb 11 g/dl

C3 y C4 normales

Albumina 3.8 g/dl

Pr/Cr 0.41

Un año después...

Hb 12 g/dl

C3 y C4 normales

Albúmina 4.6 g/dl

Pr/Cr 0.08

Tto de mantenimiento: Pred 2.5 mg, MMF 1000/12h, HCQ 200

Mujer de 32 años, en tratamiento con HCQ, MTX y prednisona a 2.5 mg/24 horas por LES con actividad cutánea y articular. Nos consulta porque quiere quedarse embarazada.

- 1.No hay problema mientras no se encuentre en actividad. Le realizamos control de RFA y revisión, y si se encuentra estable podría quedarse embarazada
- 2.Le retiramos el MTX y la HQC y aumentamos la dosis de prednisona a 20 mg/día previo al embarazo.
- 3.Aumentamos la dosis de MTX y prednisona para evitar que rebrote durante su embarazo
- 4.Le sustituimos el MTX y la HQC por AZA cuando se quede embarazada
- 5.Retiramos el MTX unos meses antes de poder buscar un embarazo y sustituimos por otro IS, manteniendo el HQC. Daremos el visto bueno para el embarazo siempre que no haya actividad.

Mujer de 32 años, en tratamiento con HCQ, MTX y prednisona a 2.5 mg/24 horas por LES con actividad cutánea y articular. Nos consulta porque quiere quedarse embarazada.

1.No hay problema mientras no se encuentre en actividad. Le realizamos control de RFA y revisión, y si se encuentra estable podría quedarse embarazada

2.Le retiramos el MTX y la HQC y aumentamos la dosis de prednisona a 20 mg/día previo al embarazo.

3.Aumentamos la dosis de MTX y prednisona para evitar que rebrote durante su embarazo

4.Le sustituimos el MTX y la HQC por AZA cuando se quede embarazada

5.Retiramos el MTX unos meses antes de poder buscar un embarazo y sustituimos por otro IS, manteniendo el HCQ. Daremos el visto bueno para el embarazo siempre que no haya actividad.

En la paciente anterior, el IS de elección sería...

1. Tacrolimus

2. Azatioprina

3. Ciclofosfamida

4. Micofenolato

5. Ciclosporina

En la paciente anterior, el IS de elección sería...

1. Tacrolimus

2. Azatioprina

3. Ciclofosfamida

4. Micofenolato

5. Ciclosporina

Paciente varón de 60 años con diagnóstico confirmado de AT:

1. Iniciaría tratamiento con prednisona 1mg/Kg con pauta descendente y reevaluar en consulta.
2. Iniciaría tratamiento con AZA y prednisona 30 mg cada 24 horas en pauta descendente
3. Pulsos de metilprednisona de 250 mg cada 24 horas durante 3 días y posteriormente prednisona 20 mg/día en pauta descendente
4. Pulsos de metilprednisolona 250 mg cada 24 horas durante 3 días, prednisona 20 mg cada 24 horas en pauta descendente y MTX semanal
5. Pulsos de metilprednisolona 250 mg cada 24 horas durante 3 días, prednisona 20 mg cada 24 horas en pauta descendente y AZA diario

Paciente varón de 60 años con diagnóstico confirmado de AT:

1. Iniciaría tratamiento con prednisona 1 mg/Kg con pauta descendente y reevaluar en consulta.

2. Iniciaría tratamiento con AZA y prednisona 30 mg cada 24 horas en pauta descendente

3. Pulsos de metilprednisolona de 250 mg cada 24 horas durante 3 días y posteriormente prednisona 20 mg/día en pauta descendente

4. Pulsos de metilprednisolona 250 mg cada 24 horas durante 3 días, prednisona 20 mg cada 24 horas en pauta descendente y MTX semanal

5. Pulsos de metilprednisolona 250 mg cada 24 horas durante 3 días, prednisona 20 mg cada 24 horas en pauta descendente y AZA diario