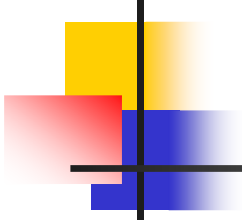


GUIA PRÁCTICA PARA EL USO DE CORTICOIDES Y TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS

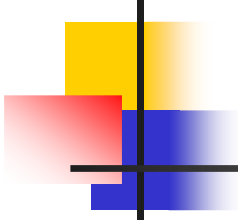


Dra. Mercedes Pérez Conesa
Médico adjunto del Servicio de Medicina Interna
Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza



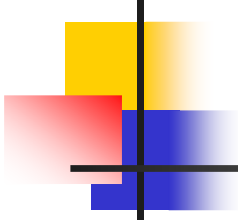
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

- AINEs
- CORTICOIDES
- ANTIMALÁRICOS
- INMUNOSUPRESORES
- TERAPIAS BIOLÓGICAS
- OTROS: colchicina, dapsona, IG IV, plasmaféresis...



Otros tratamientos

- Anticoagulantes (sintron/Heparinas)
- Antiagregantes
- Inhibidores de la bomba de protones(IBP)
- Fs: factores de riesgo cardiovascular
 - Estatinas/antihipertensivos/antidiabéticos
- Vasodilatadores



CORTICOIDES



- Pilar básico de tratamiento de la mayoría de las manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinmunes

CORTICOIDES



Antiinflamatorios Inmunorreguladores

Inhiben producción citoquinas
Inflamatorias como IL-1 e IL-2

Aumentan producción de
de moléculas antiinflamatorias
Como IL-10, lipocortina 1...

Inhiben la migración de los
Leucocitos al foco inflamatorio

Disminuyen eosinófilos
circulantes y aumentan neutrófilos

Inhiben la degranulación de
Mastocitos, producción citoquinas y
liberación de histamina

Deplección de linfocitos T y en
menor medida linfocitos B

CORTICOIDES



- Buena absorción por vía oral
- Algunos precisan metabolismo hepático para su activación: prednisona
- Si insuficiencia hepática: prednisolona
- Se unen a proteínas plasmáticas: a menor unión mayor actividad antiinflamatoria.

CORTICOIDES



- Concha
- 40 años
- Lupus cutáneo-articular
- 1-2 brotes dérmicos/año
- TTO: corticoide tópico



CORTICOIDES



- Tratamiento tópico
 - Afectaciones cutáneas de las EAS
 - Rash malar
 - Lupus cutáneo discoide
 - Lupus cutáneo subagudo
 - Lesiones dérmicas en dermatomiositis...

CORTICOIDES

■ Tratamiento topico



corticoide	potencia	2 aplicaciones/día (niños 1/día)
Hidrocortisona (lactisona® loci 1%, hidrocisdin crem 0,5%)	baja	Afectación facial
Clobetasona/Fluocinolona (Emovate® crem 0.05%)	Intermedia	
Beclometasona (Menaderm® simple loci, pomada, unguento)	Alta	
Clobetasol (clovate® crema 0,05%)	Muy alta	

CORTICOIDES

- Tratamiento tópico
 - 2 aplicaciones/día (niños 1/día)
 - Lupus cutáneo refractario: aplicación intralesional.
 - Efectos secundarios:
 - Atrofia cutánea, estrías, foliculitis, acné esteroideo..
 - Efectos sistémicos $> 0,5\text{gr/kg/semana}$



CORTICOIDES



- Nuria
- 33 años
- ANA+
- Complemento bajo
- Brotes artritis
- Tto: Prednisona 30mg en pauta descendente

CORTICOIDES



corticoide	Potencia Antiinflamatoria (hidrocortisona=1)	Equivalentes(mg)
Prednisona (Dacortin®)	4	5
Deflazacort (Zamene®)	4	7,5
Metilprednisolona (Urbason®, Solu-moderin®)	5	4
Dexametasona (Fortecortin®)	30	0,5

CORTICOIDES

• ¿QUÉ DOSIS USAR?

- Prednisona < 0,5 mg/kg/día
 - Manifestaciones cutáneas
 - Manifestaciones articulares
- Prednisona = 0,5 mg/kg/día
 - Manifestaciones generales
 - Fiebre
 - Manif articulares y cutáneas rebeldes
 - Serositis
 - Afectación ocular
- Prednisona > 1-2 mg/kg/día
 - Miositis
 - Manifestaciones



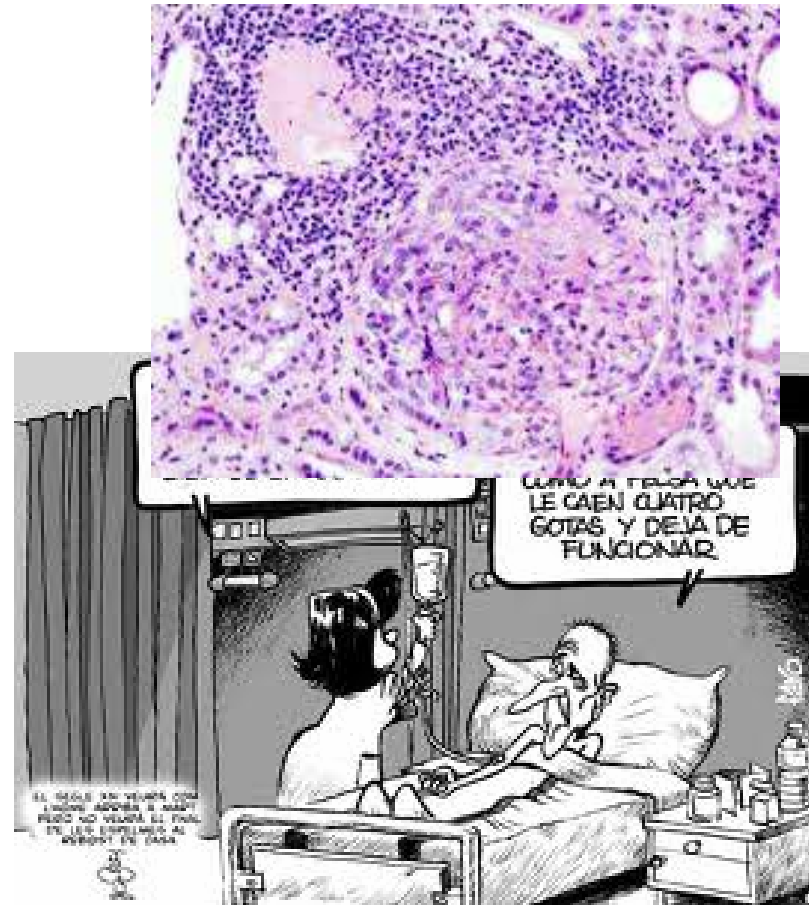
CORTICOIDES



- Pulsos de Corticoides
- ¿Cuándo usarlos?
 - Manifestaciones sistémicas graves
 - Deterioro rápidamente progresivo de la función de un órgano
 - Hemorragia alveolar
 - GN rápidamente progresiva...

CORTICOIDES

- JOAQUIN
- 71 años
- Fiebre dos meses
- Cr 0,7->1,4->2,1
- Hemoglobinuria++
- pANCAs +
- ID: Vasculitis ANCA+



CORTICOIDES

- Pulsos endovenosos de corticoides

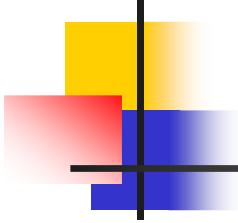
- 1 gr de metilprednisolona en 250 cc de suero glucosado a 5% durante 3-5 días

VIGILAR TA, GLUCEMIA, ARRITMIAS, HIPOPOTASEMIA, ANAFILAXIA

en 250 cc de SGS en 60 min cada 6 horas.

- En personas mayores, IC...: 250mg/12h





CORTICOIDES

- ¿Cómo continuar tras pulsos corticoides?
 - Tradicionalmente mg/kg vo
 - Ej: Dacortin 60 mg en desayuno
 - Tendencia a utilizar menor dosis de corticoides: 0,5mg/kg.
 - Patologías graves: habitualmente asociado a tratamiento inmunosupresor

CORTICOIDES



■ ¿Cómo continuar?

CORTICOIDES

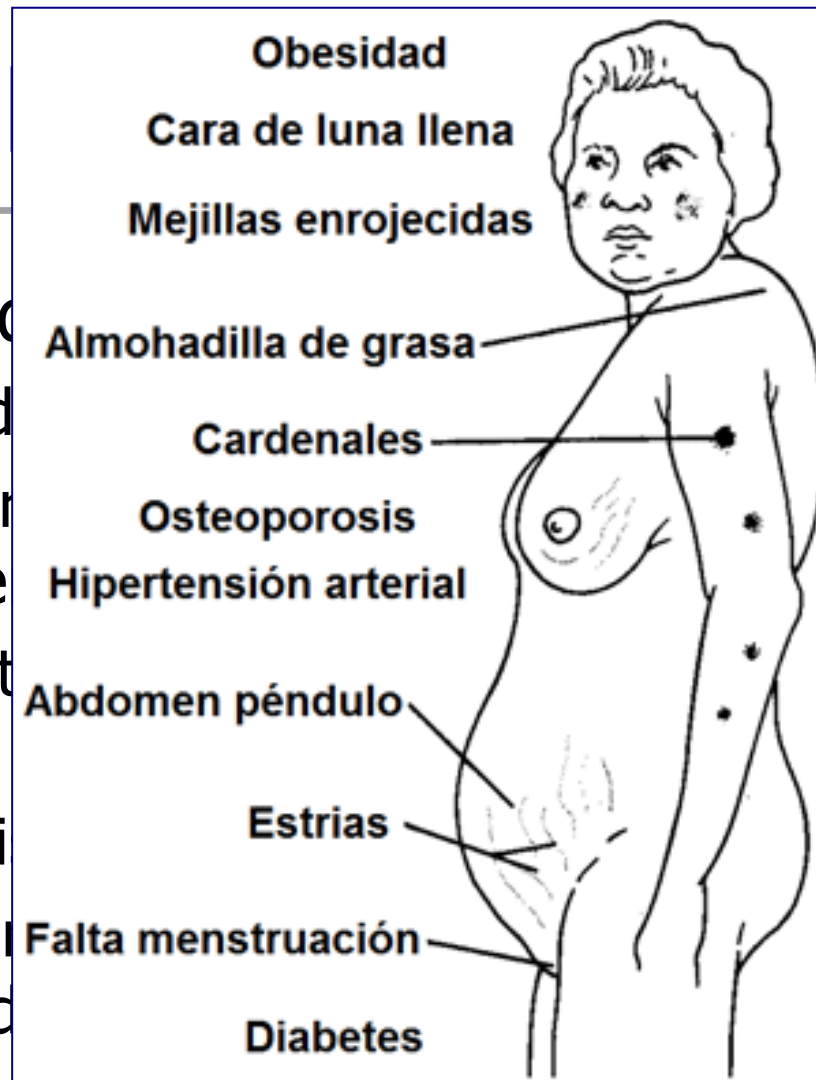


- Reducir dosis de forma paulatina
 - Evitar insuficiencia suprarrenal
 - Evitar rebrote de la enfermedad
 - Dosis altas: 60mg/día durante 2-3 semanas hasta 12 semanas
 - Dosis medias: 20-60mg/día: disminuir de 5 en 5mg cada semana
 - A partir de 10 mg/día descender 2,5 mg cada 1-2 semanas.
 - Brotes leves dérmicos, articulares...: puede ser suficiente pautas cortas de corticoides
- CONSIDERAR EN DOSIS MAYORES DE 20 mg DE PREDNISONA DURANTE 3 SEMANAS
 - SI HAY SINDROME DE CUSHING
 - RECORDAR: Estrés aumentar dosis (x2-3)

CORTICOIDES

■ Efectos secundarios

- Endocrinos: diabetes, hipotensión
- Osteoarticular: osteoporosis, miopatía este
- Neuropsiquiátrica: depresión, insomnio..
- Digestivos: dispepsia, úlcera
- Otros: dislipemia, reactivación de



sis,

tis..

CORTICOIDES



- Junto con dacortin.....
 - antiHTA?
 - Antidiabéticos orales/insulina?
 - Hipolipemiente?
 - Antiagregantes?
 - Ansiolíticos?
 - IBP/Procinéticos?

CORTICOIDES



- Junto con dacortin.....
 - OSTEOPOROSIS
 - Recomendar ejercicio físico
 - Calcio/vitamina D
 - Bifosfonatos/Bifosfonatos iv /6-12meses
 - Terapia hormonal sustitutiva menopausia

Estas medidas previenen la pérdida de masa ósea en columna lumbar, pero no han demostrado ser eficaces en cuello femoral ni en radio distal

CORTICOIDES



DENSITOMETRÍA BASAL

SI > 5mg/día > 6 meses

CADA 12 meses

NORMAL

Medidas higiénicas
Calcio + vitD

OSTEOPENIA

score T < -1

Bifosfonatos +
Calcio + VitD

OSTEOPOROSIS NO COMPLICADA

score T < -2,5 o
Fx patológica

Bifosfonatos vs
calcitonina
+ Calcio + VitD

OSTEOPOROSIS COMPLICADA

Fx vertebrales
bifosfonatos + Ca + VitD
+ AINEs ± Calcitonina ±
Vertebroplastia ±
Bloqueo hormonal

CORTICOIDES



■ PROFILAXIS TUBERCULOSIS

- Si $> 15\text{mg/día}$ prednisona > 3 semanas
 - Mantoux y/o Rx sugestivo
 - Isoniacida 300 6 meses + suplementos piridoxina
 - Control analítico mensual transaminasas

■ PROFILAXIS INFECCIÓN P jirovecii

- Si corticoides + inmunosupresor
- Septrim lunes-miércoles-viernes + ac folínico

CORTICOIDES



Dar la menor **Dosis** posible durante el **menor tiempo** posible para el control de la enfermedad

CORTICOIDES



**Menos efectos secundarios con
<7,5 mg de prednisona/24h**

Efectos adversos que no aparecen (o lo hacen en menor medida) con dosis de prednisona < 7,5 mg/día:

- Osteoporosis
- osteonecrosis
- miopatía
- Cushing
- Diabetes
- Enfermedad cardiovascular
- Psicosis
- Depresión

CORTICOIDES



Toxicidad se inicia con dosis diarias
> 5mg/día

Dosis de 2,5-5 mg de mantenimiento
pueden ser suficientes

CORTICOIDES



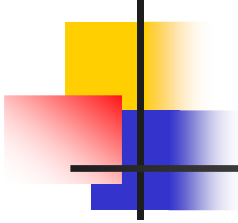
- Descenso rápido y mantenimiento 2,5-5mg/día y si es posible retirar
- Intentar siempre dosis $< 7,5$ mg/día
- Asociar inmunosupresores de forma precoz ("ahorradores")
- Asociar hidroxicloroquina como tratamiento de fondo
- Si no va bien: biológicos, otros tratamientos, asociaciones...

"ESCALAR"

CORTICOIDES



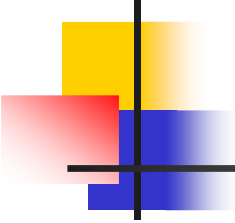
- **Embarazo y lactancia**
- Corticoides seguros
- Prednisona/hidrocortisona
- Metabolizados hidroxilasa placentaria
- Evitar triamcinolona, deflazacort, betametasona y dexametasona



INMUNODEPRESORES

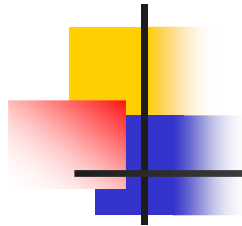
¿Cómo actúan?

- Citotóxicos
- Antiinflamatorios
- Inmunomoduladores
- Ciclofosfamida
- Azatioprina
- Metotrexato
- Ciclosporina
- Tacrolimus
- Micofenolato/Ácido micofenólico



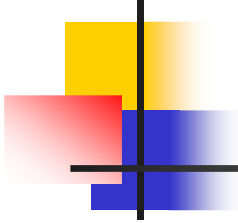
CICLOFOSFAMIDA

- Fármaco alquilante: se une a proteínas y a nucleicos impidiendo la replicación y la transcripción del ADN



CICLOFOSFAMIDA

- Indicaciones clásicas:
 - **Vasculitis sistémicas** con afectación de órganos vitales (síndrome reno-pulmonar,...)
 - **Nefropatía lúpica** tipo III y IV
 - **Alveolitis fibrosante** de la esclerosis sistémica
- Otras indicaciones
 - Conectivopatías con afectación de órgano grave:
 - riñón, pulmón, SNC...
 - No respuesta a otros tratamientos.

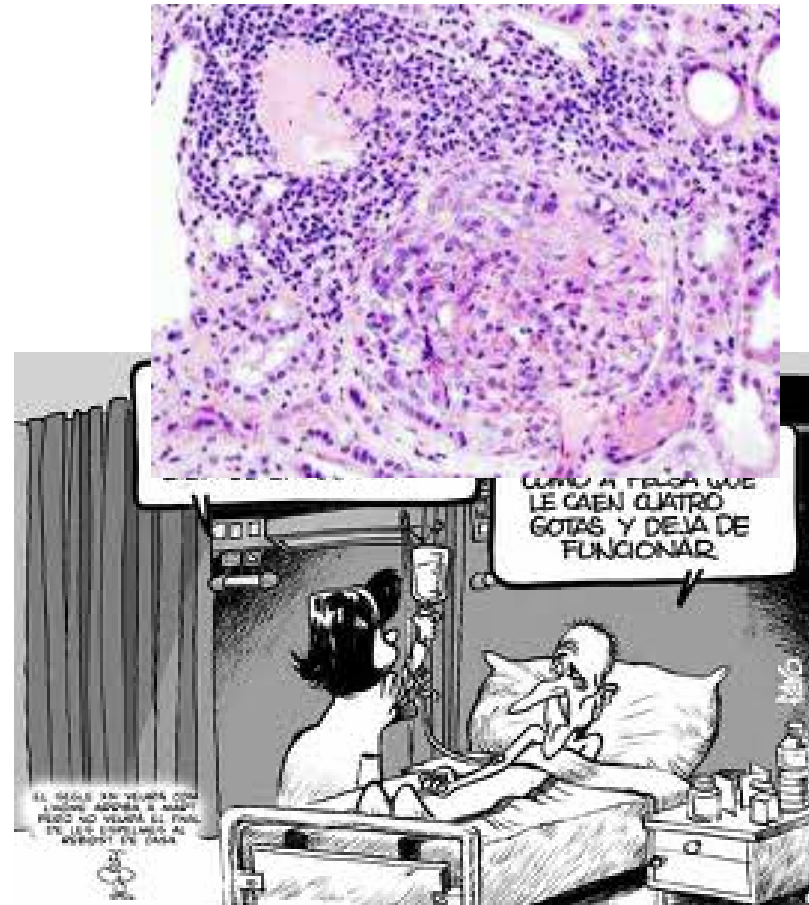


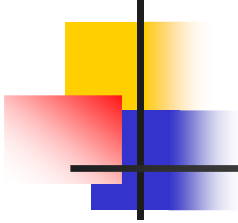
CICLOFOSFAMIDA

- Oral 1-2 mg/kg/día
- Bolus IV 750mg/m² (de elección) cada 2-4 semanas
 - (Pauta Eurolupus 500/2sem)
- 3-6 meses y continuar trimestralmente hasta dos años

CICLOFOSFAMIDA

- JOAQUIN
- 71 años
- Fiebre dos meses
- Cr 0,7->1,4->2,1
- Hemoglobinuria++
- pANCAs +
- ID: Vasculitis ANCA+





CICLOFOSFAMIDA

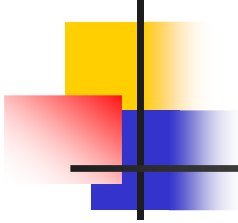
- Efectos secundarios

- Toxicidad gonadal

Análogos LHRH triptolerina im (Decapeptyl) mensual (3,75mg) o trimestral (11,25mg) entre el 3º y 5º día de iniciada la menstruación

Varones: criopreservación de semen/Testosterona im

- Infecciones oportunistas
 - Teratogenicidad
 - Hepatotoxicidad, hipersensibilidad, náuseas, vómitos....



CICLOFOSFAMIDA

- Adecuada hidratación/administrar mesna
- Dar antieméticos (ondansetrón)
- Dexametasona
- Vigilar hemograma/perfil hepático a los 15 días
- Y previo a la infusión (+orina+test embarazo si procede)
- Toxicidad gonadal/teratogenicidad
- Infecciones por gérmenes oportunistas: profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol



Alergias medicamentosas

☐ No alergias farmacológicas conocidas

PAUTA ADMINISTRACIÓN TRATAMIENTO

MEDICACIÓN PRE-INFUSION

1. Pasar suero ☐ S.FCO ☐ S.GSDO 5% 1000 mL en 2-3 hs
2. Antes de la infusión de ciclofosfamida administrar:
☐ 10 mg Dexametasona IV 30 minutos antes (10 mg)
☐ 8 mg Ondansetron IV 30 minutos antes (8 mg)
☐ _____ mg MESNA IV 15 minutos antes (50% de la dosis total de genoxal)

INFUSIÓN CICLOFOSFAMIDA I.V (GENOXAL®) _____ mg en

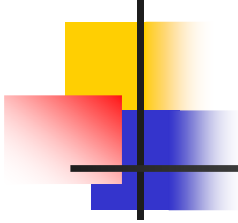
☐ 250 ☐ 500 mL de ☐ S.FCO ☐ S.GSDO 5% (a pasar en al menos 1 hora, si paciente > 65ª en 2 horas).

MEDICACIÓN POST-INFUSION

1. Después de la infusión de ciclofosfamida administrar:
☐ 10 mg Dexametasona IV 4 horas después d infusión (10 mg)
☐ 8 mg Ondasetron IV 15 minutos despues (4-8 mg)
2. Continuar con suero ☐ S.F ☐ GS 1000 mL en 2 hora(s).
3. _____ mg MESNA IV (50% de la dosis total de genoxal) a las 2 horas de la 1ª dosis de MESNA

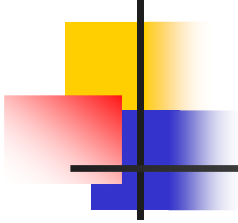
TRATAMIENTOS AL ALTA

- ☐ Ondansetron 8 mg 1 comp / 8 horas (4-8 mg) durante 2 días
- ☐ Dexametasona _____ mg 1 comp / 8 horas (4-6 mg) durante 2 días (OPCIONAL)
- ☐ Septrin forte 1 comp lunes-miércoles-viernes
- ☐ Otros: _____



AZATIOPRINA

- Análogo de las purinas: Inhibe síntesis de ADN, ARN y proteínas
- IMUREL® 50mg
- De 1 a 3 comp/24h (máx 200mg/día)
- **TPMT tiopurina metil transferasa: calculo dosis**
- bajo riesgo teratógeno

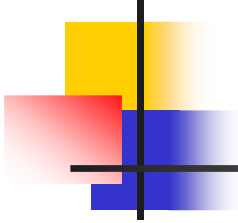


AZATIOPRINA

■ INDICACIONES

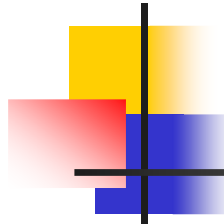
- Ahorrador de corticoides
- Embarazo (bajo riesgo teratógeno)
- Patología cutáneo-articular refractaria a tratamiento con corticoides+antipalúdicos

- Hepatopatía autoinmune
- Enfermedad inflamatoria intestinal



AZATIOPRINA

- Analítica cada 15 días al inicio y aumento de dosis y cada 2 meses
- Vigilar hemograma (leucopenia)
- perfil hepático/ (hepatotoxicidad)
- náuseas/(intolerancia gastrointestinal)
- hipersensibilidad
- infecciones
- Neoplasias (menos que CFM)
- Evitar con ALOPURINOL (aumenta toxicidad)



METOTREXATO

- Antimetabolito del ácido fólico por lo que interrumpe la proliferación celular
- INDICACIONES
 - Ahorrador de corticoides
 - Formas articulares resistentes

METOTREXATO

- Socorro
- 70 años
- Obesidad mórbida
- 130kg/1,58mts
- Dx Arteritis temporal
- Prednisona 90 mg
- Miopátia esteroidea
- TT0: asociación MTX 10mgvo



METOTREXATO

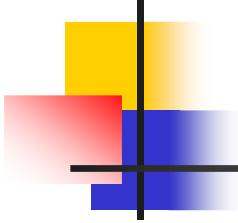


semana, 3

nanas

ng/día

(folínico ↓ eficacia: si toxicidad grave)



METOTREXATO

- VIGILAR efectos secundarios:

- Digestivos (muy frecuentes)

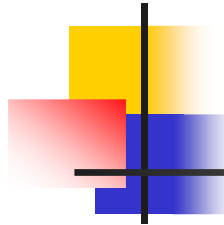
- CONTROLES ANALÍTICOS CADA 6-8 SEMANAS Y POSTERIORMENTE CADA 3 MESES

coides)

- Hepatotoxicidad

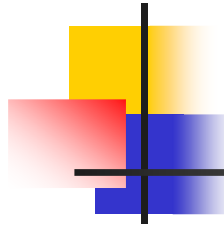
- Teratogenicidad

- Artromialgias y astenia 24-48 post, nódulos, cefalea..



MICOFENOLATO

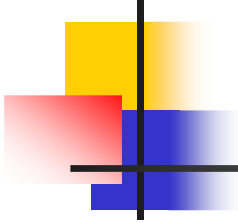
- Inhibe la síntesis de ADN por disminución de la síntesis de guanina y, por tanto, la proliferación linfocítica



MICOFENOLATO

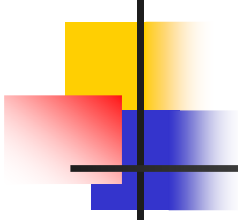
- INDICACIONES

- Nefropatía lúpica tipo III-IV
- Fracaso de otros inmunosupresores
- Afectaciones graves algunas vasculitis
 - Ej: afectación SNC y renal en crioglobulinemia



MICOFENOLATO

- Micofenolato de mofetilo
 - Cell-cept® cp 250-500 mg
 - 1,5-2 gr/día en 2-3 dosis
- Micofenolato sódico (cubierta entérica)
 - Myfortic® cp 180-360 mg



MICOFENOLATO

- Controles analíticos: 15días, 6-8sem
- Efectos secundarios
 - Náuseas, diarreas, dolor abdominal
 - Leucopenia/linfopenia
 - Infecciones
 - Alteración enzimas hepáticos
 - Teratogenicidad



OTROS INMUNOSUPRESORES

- **CICLOSPORINA** (unión a prot citoplásmicas)
 - Uveítis, Behçet, AR..
 - Oral, iv, colirio
 - Vigilar TA, nefrotoxicidad, neurotoxicidad hipertricois, hipertrofia gingival, hiperpotasemia, GI, neoplasias hematológicas
 - Monitorizar niveles. BQ: 15 días y cada 8sem
- **TACROLIMUS** (similar a ciclosporina)
 - Oral, tópico, iv: Prograf®, protopic®
 - Efectos secundarios similares a ciclosporina
 - Miocardiopatía hipertrófica (ecocardiograma)
 - En asociación con micofenolato (nefropatía lúpica refractaria)

30-7-12

TTOS PREVIOS:

Cloroquina

Isotretinoína

Azatioprina

Corticoides orales y tópicos

Tacrolimus tópico y oral

Micofenolato mofetilo

Ciclosporina

MTX

Talidomida

Sept'12: **BLM**



6-3-13

TTOS ACTUAL:

Corticoides

MMF

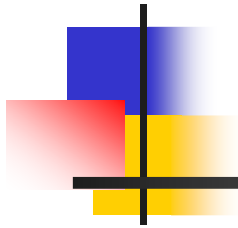
Mepacrina



30-4-13: RTX



GUIA PRÁCTICA PARA EL USO DE CORTICOIDES Y TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS



GRACIAS

Dra. Mercedes Pérez Conesa
Medico adjunto del Servicio de Medicina Interna
Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza