



REVIEW ARTICLE

Conventional and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y biológicos en enfermedad renal crónica y hemodiálisis

Medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença convencionais e biológicos na doença renal crônica e hemodiálise

<https://doi.org/10.46856/grp.10.e181>

Date received: 06 November, 2023
Date acceptance: 07 February, 2024
Date published: 14 February, 2024

Cite as: Santacruz Devia JC, Mantilla MJ, Pulido S, Varela DC, Agudelo CA, Londoño J. Medicamentos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y biológicos en enfermedad renal crónica y hemodiálisis. Global Rheumatology. Vol 5 / Ene - Jun [2024] Available from: <https://doi.org/10.46856/grp.10.e181>





Authors

Juan Camilo Santacruz Devia

Médico internista-Reumatólogo
Medicarte IPS
santa89@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2367-2016

Marta Juliana Mantilla

Médico internista-Reumatólogo
CIREEM IPS
mjmantillar9007@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5901-3613

Sandra Pulido

Médico internista-Reumatólogo
CIREEM IPS
sandrapulido@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-3687-380X

Diana Cristina Varela

Médico internista-Reumatólogo
Hospital General de Medellín
dianacristinavarela@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6935-9615

Carlos Alberto Agudelo

Médico internista-Reumatólogo
Clínica Las Américas-AUNA
caragu88@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7525-6794

John Londoño

Doctor en Investigación Médica Aplicada
Universidad de La Sabana
john.londono@unisabana.edu.co
ORCID: 0000-0003-1074-644X



REVIEW ARTICLE

Conventional and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis



Resumen

En Español

La enfermedad renal crónica avanzada y las distintas modalidades de terapias de reemplazo renal, han sido una gran limitante al momento de prescribir las distintas terapias convencionales y biológicas, empleadas para el tratamiento de las diferentes enfermedades autoinmunes. Muchas de ellas persisten con gran actividad requiriendo el uso de otro tipo de medicamentos como los glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos, perpetuando aún más sus efectos adversos. Adicionalmente la mayoría de los estudios clínicos han excluido a los pacientes con enfermedad renal crónica y la evidencia de continuar los tratamientos biológicos en este escenario se fundamenta en las propiedades farmacocinéticas o en reportes de caso donde los desenlaces han sido favorables. La falta de conocimiento y la ausencia de pautas claras para la toma de decisiones respecto a iniciar la terapia convencional o biológica en este contexto generan una falta de continuidad en la prescripción de tratamientos, lo que disminuye la respuesta terapéutica y afecta negativamente la calidad

de vida de los pacientes.

Por esta razón, se lleva a cabo una revisión narrativa con el objetivo de establecer un consenso práctico que unifique las recomendaciones para cada uno de los tratamientos utilizados con mayor frecuencia en el control de las diversas enfermedades autoinmunes en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

Palabras clave

Enfermedad renal crónica, FARMES, metotrexato, hidroxiquina, inhibidores del factor de necrosis tumoral, diálisis, hemodiálisis.

Mensajes clave

- La mayoría de los FARMES están contraindicados cuando la TFG es inferior a 30ml/min o requieren alguna modificación en su dosis.
- El escenario de cada FARME dependerá de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como de otras comorbilidades relevantes como lo son el riesgo cardiovascular o de infección.
- Para evaluar la decisión de prescripción del FARME se deberá tener en cuenta su vida media, la vía de eliminación y las interacciones con otros medicamentos.



Summary

In English

Advanced chronic kidney disease and the different modalities of renal replacement therapies have been a great limitation when prescribing the different conventional and biological therapies used for the treatment of different autoimmune diseases. Many of them persist with great activity, requiring the use of other types of medications such as glucocorticoids or non-steroidal anti-inflammatory drugs, further perpetuating their adverse effects. Additionally, most clinical studies have excluded patients with chronic kidney disease and the evidence for continuing biological treatments in this scenario is based on pharmacokinetic properties or case reports where the outcomes have been favorable. The lack of knowledge and the absence of clear guidelines for decision-making regarding starting conventional or biological therapy in this context generate a lack of continuity in the prescription of treatments, which decreases the therapeutic response and negatively affects the quality of life from the patients.

For this reason, a narrative review is carried out with the aim of establishing a practical consensus that unifies the recommendations for each of the treatments most frequently used in the control of various autoimmune diseases in patients with advanced chronic kidney disease.

Keywords

Chronic kidney disease, DMARDs, methotrexate, hydroxychloroquine, tumor necrosis factor inhibitors, dialysis, hemodialysis

Key Messages

- Most DMARDs are contraindicated when the GFR is less than 30ml/min or require some modification in their dose.
- The scenario of each DMARD will depend on its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, as well as other relevant comorbidities such as cardiovascular or infection risk.
- To evaluate the decision to prescribe a DMARD, its half-life, the route of elimination and interactions with other medications must be taken into account.



Resumo

Em Português

A doença renal crônica avançada e as diferentes modalidades de terapias renais substitutivas têm sido uma grande limitação na prescrição das diferentes terapias convencionais e biológicas utilizadas para o tratamento de diferentes doenças autoimunes. Muitos deles persistem com grande atividade, necessitando do uso de outros tipos de medicamentos como glicocorticóides ou anti-inflamatórios não esteroides, perpetuando ainda mais seus efeitos adversos. Além disso, a maioria dos estudos clínicos excluiu pacientes com doença renal crônica e as evidências para a continuação dos tratamentos biológicos neste cenário baseiam-se nas propriedades farmacocinéticas ou em relatos de casos onde os resultados foram favoráveis. A falta de conhecimento e a ausência de orientações claras para a tomada de decisão quanto ao início da terapia convencional ou biológica neste contexto geram uma falta de continuidade na prescrição dos tratamentos, o que diminui a resposta terapêutica e afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Por este motivo, é realizada uma revisão narrativa com o objetivo de estabelecer um consenso prático que unifique as recomendações para cada um dos tratamentos mais utilizados no controle de diversas doenças autoimunes em pacientes com doença renal crônica avançada.

Palavras-chave

Doença renal crônica, DMARDs, metotrexato, hidroxiquina, inibidores do fator de necrose tumoral, diálise, hemodiálise.

Mensagens-chave:

- A maioria dos DMARDs são contraindicados quando a TFG é inferior a 30ml/min ou requerem alguma modificação na sua dose.
- O cenário de cada DMARD dependerá das suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como de outras comorbidades relevantes, como risco cardiovascular ou de infecção.
- Para avaliar a decisão de prescrever um DMARD deve-se levar em consideração sua meia-vida, via de eliminação e interações com outros medicamentos.



Introducción

El riñón ha sido afectado con frecuencia por diversas enfermedades autoinmunes prevalentes, tales como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y la esclerosis sistémica (SSc) (1). Esto puede deberse tanto al daño asociado a la actividad de la enfermedad como al deterioro crónico vinculado al uso de ciertos fármacos inmunosupresores (2). Además, el uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) también ha sido identificado como un factor contribuyente a la progresión de la enfermedad renal asociado a otras comorbilidades como la diabetes y la hipertensión arterial (3). Históricamente, la enfermedad renal crónica ha representado una limitación significativa para la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), tanto sintéticos como biológicos, debido a que algunos confieren un mayor riesgo de toxicidad, haciéndolos inseguros en este contexto. Asimismo, es relevante destacar que hay una notable escasez de estudios clínicos que investiguen la eficacia y seguridad de los FARMES en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y sometidos a diálisis (4). Es bien sabido que la ERC se caracteriza por un estado inflamatorio crónico, respaldado por el aumento de varios factores de crecimiento y mediadores inflamatorios, tales como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (5). Esto sugiere que la inflamación sistémica

desempeña un papel crucial en el deterioro de la función renal, destacando la necesidad de bloquear estos mediadores para mitigar el daño renal (6). Este fenómeno se evidencia en casos de amiloidosis secundaria, especialmente en la AR y la espondilitis anquilosante, donde se requiere el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) a pesar de la existencia previa de daño renal establecido (7). Debido a que permanece esta paradoja, la prescripción de los FARMES en la ERC hoy en día se fundamenta en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada medicamento dejando a un lado la evidencia derivada de los estudios clínicos (8). Además de esto existen varios interrogantes como; la gran discordancia en cuanto a las recomendaciones referentes al ajuste de las dosis de varios FARMES según la tasa de filtración glomerular (TFG), el desconocimiento si los ajustes y el metabolismo de los FARMES difiere según cada enfermedad autoinmune, la incertidumbre de saber si existen variaciones en las concentraciones plasmáticas por interacciones farmacológicas frecuentes y el saber hasta qué punto se puede definir el beneficio de la continuidad de cada FARME si la enfermedad renal progresa (9).

Metodología

Se realizó una revisión narrativa no sistemática de la literatura desarrollada en idiomas inglés, francés, español y alemán. Es relevante destacar que no se identificaron estudios clínicos para la realización de una revisión sistemática o un metaanálisis. El propósito de esta revisión fue recopilar la información más representativa disponible para los artículos referenciados en bases de datos primarias como: Pubmed, Embase y Google Scholar. Los términos MESH (medical subject headings) utilizados fueron: "Enfermedad renal crónica", "Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales", "Inhibidores del factor de necrosis tumoral" "Inhibidores JAK" "Ciclofosfamida" "Rituximab"; se combinaron utilizando operadores booleanos (AND,OR). Se intentó ampliar la búsqueda para otros medicamentos frecuentemente utilizados como secukinumab, ixekizumab, guselkumab y abatacept sin obtener datos representativos para dar una recomendación. A continuación, se presenta un diagrama de flujo que detalla la estrategia de búsqueda (Diagrama 1).

Los datos se recogieron a través de Excel en donde se revisaron y analizaron en tablas 2x2 y gráficas. El método estadístico fue descriptivo. Se garantizó la confidencialidad de datos y se respetaron los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki, mediante consentimiento informado.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales

Metotrexate

El metotrexato (MTX) es un fármaco que se activa al poliglutamarse dentro de la célula. Este proceso ocurre de manera gradual, pudiendo tardar hasta 27.5 semanas en alcanzar su estado estable. Este lapso explica el tiempo necesario para lograr el efecto meseta de la respuesta terapéutica (10). La eliminación principal del medicamento ocurre a través de la vía renal, donde aproximadamente el 80-90% se excreta sin modificaciones a través de la orina. Esta característica explica por qué cualquier reducción en la TFG conlleva un aumento en los niveles séricos del medicamento y, por ende, un mayor riesgo de mielotoxicidad (11). El MTX está contraindicado cuando la TFG es menor a 30 ml/min, si la TFG se encuentra entre 30-59 ml/min se recomienda una dosis inicial más baja (7.5-10 mg semanales). Otros autores proponen que el medicamento se contraindique cuando la TFG sea menor a 45 ml/min, dado que la vida media de eliminación del medicamento se duplica de 11 a 22.4 horas con respecto a los pacientes con función renal normal, mientras que a una TFG de 45- 60 ml/min se duplica sólo hasta 13.5 horas (12). Se han informado casos de toxicidad por el metotrexate (incluso la muerte) en pacientes que lo han recibido en hemodiálisis a pesar su empleo a dosis bajas, y con dosis más altas se ha requerido la prescripción de leucovorina o diálisis extendida con membranas de alto flujo para facilitar su

eliminación (13) (14). También está contraindicado en pacientes con requerimiento de diálisis peritoneal, aunque se puede prescribir (con reducción del 50% de la dosis) cuando se requiera terapia de reemplazo renal continua (15).

Leflunomida

Se desconoce en gran medida la farmacocinética de leflunomida en ERC. Algunos estudios han demostrado que la teriflunomida (metabolito activo de leflunomida) fue similar posterior a la administración de 100 mg de leflunomida en 3 pacientes con diálisis peritoneal y reducida en pacientes con hemodiálisis comparándolos con controles sanos.

A pesar de esto, la fracción libre del fármaco en pacientes sometidos a diálisis fue mayor (1.51%) en comparación con el 0.62% observado en los controles. Este hallazgo sugiere la necesidad de una vigilancia más estrecha al considerar la administración de leflunomida en casos de insuficiencia renal avanzada (16).

La leflunomida se posiciona como el fármaco de primera elección en casos de insuficiencia renal avanzada gracias a sus propiedades farmacocinéticas favorables. Es importante considerar otros posibles efectos secundarios, como la falta de control de la hipertensión arterial, la demora en la cicatrización de heridas y un incremento en el riesgo de infecciones (17).

Sulfasalazina

La nefrotoxicidad asociada a la sulfasalazina (SSZ) se atribuye predominantemente a la nefritis intersticial, ya sea aguda o crónica. Esta complicación puede manifestarse en los primeros 12 meses de tratamiento o incluso después de varios años. Es importante señalar que la nefritis intersticial es idiosincrática y no suele tener relación directa con la dosis administrada (18). También se ha informado acerca de lesión renal aguda secundaria a cristaluria inducida por el fármaco, por lo que su suspensión en pacientes que presentan nefrotoxicidad se considera necesario.

Dependiendo del mecanismo causante de la lesión renal aguda dependen las medidas de soporte adicionales como la hidratación o la prescripción de glucocorticoides (19). Es importante destacar que los preparados de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), como la SSZ y la mesalazina, raramente pueden inducir nefritis intersticial alérgica. Esta condición muestra una recuperación en hasta el 85% de los casos tras la suspensión del medicamento. Un estudio realizado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal reveló una disminución de la TFG en aquellos tratados con preparados de 5-ASA. En este sentido, la pérdida fue más pronunciada en el grupo que recibió SSZ ($-19,5 \pm 24,3$ ml/min) en comparación con la mesalazina ($-7,5 \pm 24,7$ ml/min), posiblemente atribuible a una mayor duración del tratamiento en el primer grupo (20). En pacientes con enfermedades autoinmunes y ERC, se recomienda

iniciar el tratamiento con la dosis más baja dentro del rango habitual cuando la TFG sea inferior a 60 ml/min. Aunque existen datos limitados sobre la seguridad del uso de SSZ en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, se sabe que la SSZ no es dializable, ya que se une en más del 99% a proteínas plasmáticas. La dosis de 1 gramo al día ha demostrado ser bien tolerada en pacientes que requieren hemodiálisis. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes sobre la eficacia o seguridad de dosis superiores. Se subraya la necesidad de recopilar más información para evaluar la idoneidad del tratamiento con SSZ en esta población específica (21).

Antimaláricos (Cloroquina/Hidroxicloroquina)

Después de la administración oral, la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) se absorben rápidamente y casi por completo. Se distribuyen en los tejidos en concentraciones variables dado que tienen un gran volumen de distribución. El nivel sanguíneo máximo se alcanza después de aproximadamente 4 horas para la CQ y después de 2 a 6 horas para la HCQ. En la sangre, alrededor del 50 % de CQ/HCQ se une a proteínas plasmáticas. En órganos sólidos como el corazón, pulmones, riñones e hígado, se encuentran niveles tisulares significativamente más altos (10 veces mayores) en comparación con el plasma. El ingrediente activo tiene una alta afinidad por los tejidos que contienen melanina (principalmente la piel y los ojos) (22). La vida media de la CQ y HCQ oscila entre 40 y 50 días, siendo sus principales metabolitos el mono

desmetil cloroquina y el mono desmetil hidroxicloroquina. Se aconseja reducir la dosis de HCQ y CQ en un 50% cuando la TFG es inferior a 30 ml/min. La incidencia de efectos adversos oculares tiende a aumentar con la disminución de la función renal. En situaciones de insuficiencia renal, se recomienda priorizar la HCQ debido a su menor eliminación renal, ya que el mono desmetil hidroxicloroquina se excreta principalmente a través de las heces, con una eliminación renal en menor medida. Algunos autores sugieren la reducción de la dosis al 50% solo en casos de TFG inferiores a 10 ml/min y cuando se prevé un uso prolongado. Este ajuste también se aconseja para pacientes sometidos a hemodiálisis y diálisis peritoneal. No obstante, en el caso de pacientes en terapia de reemplazo renal continua, no es necesario disminuir la dosis (23).

Azatioprina

La azatioprina se convierte en el metabolito activo 6-mercaptopurina en el hígado y los eritrocitos. La mayoría de sus metabolitos son biológicamente inactivos con la excepción de la 6-mercaptopurina, que se excreta parcialmente por vía renal y el ácido 6-tioinósico, que se forma a partir de la 6-mercaptopurina, y permanece de forma intracelular (24). Por este motivo, cuando la TFG se sitúa en el rango de 10- 50 ml/min, se debe reducir la dosis de azatioprina al 75% de la dosis estándar.

Otros autores sugieren administrar el 75% de la dosis en situaciones donde la TFG oscila entre 10-30 ml/min (24). En casos de TFG inferiores a

10 ml/min o cuando el paciente está sometido a hemodiálisis, se recomienda disminuir la dosis al 50% y se aconseja tomarla después de cada sesión, ya que aproximadamente el 48% del fármaco se elimina mediante diálisis en un lapso de 8 horas (25).

A continuación, se muestra una tabla que presenta las modificaciones de las dosis de los fármacos sintéticos convencionales, sugeridas según los niveles de evidencia (Tabla 1).

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Etanercept

Se desconoce el mecanismo exacto del aclaramiento del etanercept, aunque se cree que el metabolismo se produce a través de vías peptídicas, probablemente mediado a través de la unión Fc en el sistema reticuloendotelial (26). Los aminoácidos resultantes, productos del metabolismo, se reciclan o se eliminan por la bilis o la orina. La estructura de inmunoglobulina proporciona al medicamento una semivida de 3 a 4,8 días. En un reporte de caso con insuficiencia renal se demostró que la vida media del etanercept se prolongó levemente, mientras que otro estudio donde se incluyeron 6 pacientes en hemodiálisis, la farmacocinética no cambió con respecto a los controles (27). Las pequeñas series de casos que abordan el tratamiento con etanercept a una dosis de 25 mg, una o dos veces por semana, en la enfermedad renal terminal no han documentado efectos adversos (28) (29).

Golimumab, Adalimumab y Certolizumab

No existen datos farmacocinéticos sobre el uso de golimumab, adalimumab o certolizumab en la insuficiencia renal avanzada, pero se ha planteado que los anticuerpos son hidrolizados por lisosomas teniendo un catabolismo intracelular sin requerir la participación renal. Sólo existen datos clínicos para adalimumab de un estudio retrospectivo que no mostró infecciones graves ni otros efectos secundarios en pacientes con una TFG de 41,6 ml/min (n=39) frente al control de 83 ml/min (n=26), incluidos 2 pacientes en diálisis (30).

Inhibidores de la Janus Kinasa

Tofacitinib

Tofacitinib es un inhibidor de la Janus Kinasa (JAK) que se metaboliza principalmente en el hígado a través del citocromo 3A4 y 2C19. El 70% del aclaramiento se hace por vía hepática, el 30% restante se excreta por vía renal (31). En los estudios de AR se excluyeron pacientes con TFG < 40 o 50 ml/min. Hay pocos datos sobre el uso de tofacitinib con una TFG < 40 ml/min, por lo que no debe emplearse en insuficiencia renal avanzada y en caso de ser necesario se deberá disminuir al 50% de la dosis estándar. Adicionalmente en caso de continuarlo de forma absoluta en enfermedad renal en etapa terminal se indica administrarlo después de cada sesión dado que una parte es dializable (31).



Baricitinib

La dosis de baricitinib que se recomienda es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg al día está recomendada para pacientes mayores de 75 años y en los que han tenido antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes (32). El aclaramiento corporal de baricitinib es de 8,9 L/h, con una vida media de casi 12 horas. La ficha técnica del medicamento recomienda la dosis de 2mg en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (33).

Upadacitinib

El Upadacitinib es un inhibidor JAK que tiene mayor selectividad por JAK1 que por JAK2, JAK3 o TYK (34). El peso, el sexo, la raza, la edad, la insuficiencia renal (leve, moderada o grave) y la insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) no tienen implicaciones que afecten su seguridad (35). En un estudio se demostró que el aclaramiento renal de upadacitinib disminuyó en orden creciente de acuerdo a la gravedad de la insuficiencia renal (5,6 l/h en sujetos con función renal normal y 1,06 l/h en sujetos con insuficiencia renal grave). Los análisis farmacocinéticos poblacionales de upadacitinib en pacientes con AR demostraron que aquellos con insuficiencia renal leve a moderada (con un aclaramiento de creatinina promedio de 40 mL/min) experimentaron un aumento del 16 al 32% en sus concentraciones plasmáticas en comparación con los controles

(36).

A pesar de esto, el aclaramiento global renal del medicamento es muy bajo y no es necesario realizar ajustes, salvo exista una TFG menor a 30 ml/min donde estaría contraindicado (37).

Ciclofosfamida y Rituximab

La ciclofosfamida, que en sí misma es inactiva, se convierte en el hígado en los metabolitos activos 4-hidroxi ciclofosfamida y aldofosfamida a través de CYP2B6 y CYP3A4. Cerca del 20-25% de la ciclofosfamida se excreta sin cambios a través de la orina. En presencia de insuficiencia renal, su aclaramiento disminuye de manera significativa. La ciclofosfamida se une ligeramente a las proteínas plasmáticas, mientras que sus metabolitos se unen hasta en un 50%. Los metabolitos también se excretan principalmente por vía renal (38). Por este motivo, es necesario realizar un ajuste del 75% de la dosis habitual cuando la TFG se encuentra entre 10-30 ml/min, y reducirlo al 50% en casos de TFG inferior a 10 ml/min. La ciclofosfamida muestra una moderada dializabilidad (20-50%), por lo que se recomienda mantener el ajuste de la dosis al 50% en situaciones de hemodiálisis intermitente.

En estos casos, se aconseja administrar la próxima dosis durante la siguiente sesión, dejando transcurrir al menos 12 horas antes de la aplicación posterior (39). El rituximab no se elimina durante la hemodiálisis, por lo que se puede administrar en las dosis estándar en pacientes con enfermedad renal avanzada en etapa terminal sin requerir ningún ajuste (40).

Tocilizumab

Se identificó un reporte de caso de una paciente japonesa de 64 años con AR que logró el objetivo de baja actividad de la enfermedad por DAS28-PCR y disminuir la dosis de glucocorticoides con la administración de tocilizumab estando en hemodiálisis a dosis de 8mg/kg cada 4 semanas sin describir efectos adversos con su aplicación (41).

A continuación, se presenta una tabla donde se presentan las modificaciones de las dosis de los iFNT y FARMES sintéticos dirigidos sugerida según los niveles de evidencia (Tabla 2).

Conclusiones

A pesar de que se conocen aspectos farmacológicos relevantes con respecto a los FARMES en la práctica clínica diaria, la información aún sigue siendo insuficiente para emitir grados de recomendación con mayores niveles de evidencia en pacientes con ERC. A pesar de esto, se logró unificar la evidencia hasta el momento disponible, con el fin de emitir recomendaciones seguras y prácticas, fundamentadas en sus propiedades farmacológicas y en algunos casos basados en reportes de caso donde los resultados han sido satisfactorios. La leflunomida es el fármaco sintético convencional que muestra mayor seguridad en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio avanzado, y la mayoría de estos medicamentos requieren ajuste según la

TFG. Los iFNT, al experimentar un catabolismo intracelular sin depender de la participación renal para su aclaramiento, podrían ser seguros en este contexto. Sin embargo, los casos reportados con desenlaces satisfactorios se han asociado principalmente con etanercept y adalimumab. En cuanto a los inhibidores JAK, el upadacitinib no requiere ajuste de dosis con TFG mayor a 30 ml/min, mientras que tofacitinib y baricitinib requieren ajustes en enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3. Tofacitinib es el único inhibidor JAK que se ha prescrito en algunos casos de pacientes sometidos a hemodiálisis. Es importante tener en cuenta el ajuste de la ciclofosfamida cuando la TFG desciende por debajo de 30 ml/min, debido al mayor riesgo de eventos adversos, que incluyen supresión de la médula ósea, infecciones, mayor propensión a la malignidad e hiponatremia. El rituximab, por otro lado, puede administrarse sin contraindicaciones en cualquier estadio de la ERC.

Conflictos de interés

Como autor de este artículo, certifico que ninguno de los materiales del manuscrito (incluyendo tablas y figuras) ha sido publicado previamente, ni están incluidas en ningún otro documento.



Responsabilidades éticas

No se realizó ninguna investigación con animales o humanos. Se respeta el derecho a la privacidad y el consentimiento informado. Los autores declaran que no aparecen datos de pacientes en este documento.

Financiación

Este artículo no ha recibido financiación específica del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.



Referencias

1. Castro LL, Lanna CCD, Rocha MP, Ribeiro ALP, Telles RW. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018 Aug 15;38(8):1437–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-018-4084-3>
2. Hernández-Negrín H, Ricci M, Mancebo-Sevilla JJ, Sanz-Cánovas J, López Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Risk Burden in Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Knowledge Gaps—A Rapid Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Nov 10;19(22):14768. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/22/14768>
3. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H, Chen H-A, Yeh C-L, Chiu S-H, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. Burdmann EA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Sep 25;10(9):e0136508. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0136508>
4. Freitas RV de, Godinho F. Rheumatoid Arthritis and Chronic Kidney Disease Under Dialysis – Are Anti-TNF an Option? *Reumatol Clínica (English Ed)* [Internet]. 2022 Dec;18(10):623. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173574322001629>
5. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Jun;41(6):1212–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638603003536>
6. Oberg BP, McMennamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TALP, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2004 Mar;65(3):1009–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815497947>
7. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Jul;68(1):237–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815508314>
8. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Quiroga B, Verdalles U, Barraca D, Yuste C, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *J Nephrol* [Internet]. 2012;25(6):969–75. Available from: <http://www.jnephrol.com/Navigator.action?cmd=navigate&urlkey=Abstract&t=JN&UIdArticle=6B9C4C23-2D91-456E-AF06-B80B7190908E>
9. Kim HW, Lee C-K, Cha H-S, Choe J-Y, Park E-J, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int* [Internet]. 2015 Apr 8;35(4):727–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-014-3146-4>
10. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Nov;53(11):3299–308. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24034>



11. Dhillon GS, Chauhan S, Jalal Y, Ghobrial Y, Ahmed B. Low-Dose Methotrexate Toxicity Presenting as Pancytopenia. *Cureus* [Internet]. 2022 Dec 13; Available from: <https://www.cureus.com/articles/126975-low-dose-methotrexate-toxicity-presenting-as-pancytopenia>
12. Basile C, Montanaro A, Semeraro A. Should low-dose methotrexate therapy be prescribed to dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2002 Mar 1;17(3):530–1. Available from: <http://academic.oup.com/ndt/article/17/3/530/1807745>
13. Murashima M, Adamski J, Milone MC, Shaw L, Tsai DE, Bloom RD. Methotrexate Clearance by High-Flux Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Case Report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 May;53(5):871–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638609000821>
14. Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G, Golper TA, Pulliam J, Wolfson M, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1983 Nov;3(3):155–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638683800602>
15. Beaman JM, Hackett LP, Luxton G, Illett KF. Effect of Hemodialysis on Leflunomide Plasma Concentrations. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2002 Jan 28;36(1):75–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1A127>
16. Bergner R, Peters L, Schmitt V, Löffler C. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis—a pharmacokinetic study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013 Feb 22;32(2):267–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-012-2122-1>
17. Russo PA, Wiese MD, Smith MD, Ahern MJ, Barbara JA, Shanahan EM. Leflunomide for Inflammatory Arthritis in End-Stage Renal Disease on Peritoneal Dialysis: A Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Study. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2013 Mar 21;47(3):e15–e15. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1R542>
18. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HGM, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: A large British epidemiologic study. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Jun;126(7):1733–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508504003828>
19. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007 May;13(5):629–38. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/13/5/629-638/4644696>
20. Patel H, Barr A, Jeejeebhoy KN. Renal Effects of Long-Term Treatment with 5-Aminosalicylic Acid. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2009;23(3):170–6. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/cjgh/2009/501345/>
21. Akiyama Y, Sakurai Y, Kato Y, Furuta E, Mimura T. Retrospective study of salazosulfapyridine in eight patients with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2014 Mar 4;24(2):285–90. Available from: <https://academic.oup.com/mr/article/24/2/285-290/6315752>
22. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, et al. Determinants of Hydroxychloroquine Blood Concentration Variations in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 May;67(8):2176–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39194>
23. Chiowchanwisawakit P, Srinonprasert V, Nilganuwong S, Katchamart W, Koolvisoot A, Arromdee E, et al. Antimalarial-induced maculopathy: accuracy of Amsler grid as a diagnostic tool and risk factors. *J*



- Med Assoc Thai [Internet]. 2012 Feb;95 Suppl 2(2):S218-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574553>
24. Bach J-F, Dardenne M. THE METABOLISM OF AZATHIOPRINE IN RENAL FAILURE. *Transplantation* [Internet]. 1971 Oct;12(4):253–9. Available from: <http://journals.lww.com/00007890-197110000-00003>
25. Schusziarra V, Ziekursch V, Schlamp R, Siemensen HC. Pharmacokinetics of azathioprine under haemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* [Internet]. 1976 Dec;14(4):298–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1002367>
26. De Groot AS, Scott DW. Immunogenicity of protein therapeutics. *Trends Immunol* [Internet]. 2007 Nov;28(11):482–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147149060700230X>
27. Don BR, Spin G, Rose A, Nestorov I, Hutmacher M, Kaysen GA. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2010 Feb 18;57(11):1407–13. Available from: <https://academic.oup.com/jpp/article/57/11/1407/6147630>
28. Mahmoud I, Gafsi L, Tekaya R, Saidane O, Sahli H, Abdelmoula L, et al. Inocuité et efficacité de l'étanercept lors d'une polyarthrite rhumatoïde compliquée d'insuffisance rénale terminale à propos d'un cas. *Therapies* [Internet]. 2015 May;70(3):311–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595716310733>
29. Senel S, Kisacik B, Ugan Y, Kasifoglu T, Tunc E, Cobankara V. The efficacy and safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis on hemodialysis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 Oct 28;30(10):1369–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-011-1782-6>
30. Sumida K, Ubara Y, Suwabe T, Hayami N, Hiramatsu R, Hasegawa E, et al. Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013 Mar;65(3):471–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21800>
31. Bannwarth B, Kostine M, Poursac N. A pharmacokinetic and clinical assessment of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2013 Jun 9;9(6):753–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2013.789500>
32. Assadiasl S, Fatahi Y, Mosharmovahed B, Mohebbi B, Nicknam MH. Baricitinib: From Rheumatoid Arthritis to COVID-19. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 Oct 12;61(10):1274–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1874>
33. Markham A. Baricitinib: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2017 Apr 13;77(6):697–704. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-017-0723-3>
34. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol* [Internet]. 2018 Dec 28;2(1):23. Available from: <https://bmcrrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-018-0031-x>
35. Duggan S, Keam SJ. Upadacitinib: First Approval. *Drugs* [Internet]. 2019 Nov 22;79(16):1819–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-019-01211-z>
36. Klünder B, Mohamed M-EF, Othman AA. Population Pharmacokinetics of Upadacitinib in Healthy Subjects and Subjects with Rheumatoid Arthritis: Analyses of Phase I and II Clinical Trials. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2018 Aug 26;57(8):977–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-017-0605-6>



37. Mohamed MF, Trueman S, Feng T, Anderson J, Marbury TC, Othman AA. Characterization of the Effect of Renal Impairment on Upadacitinib Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Jun 11;59(6):856–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1375>

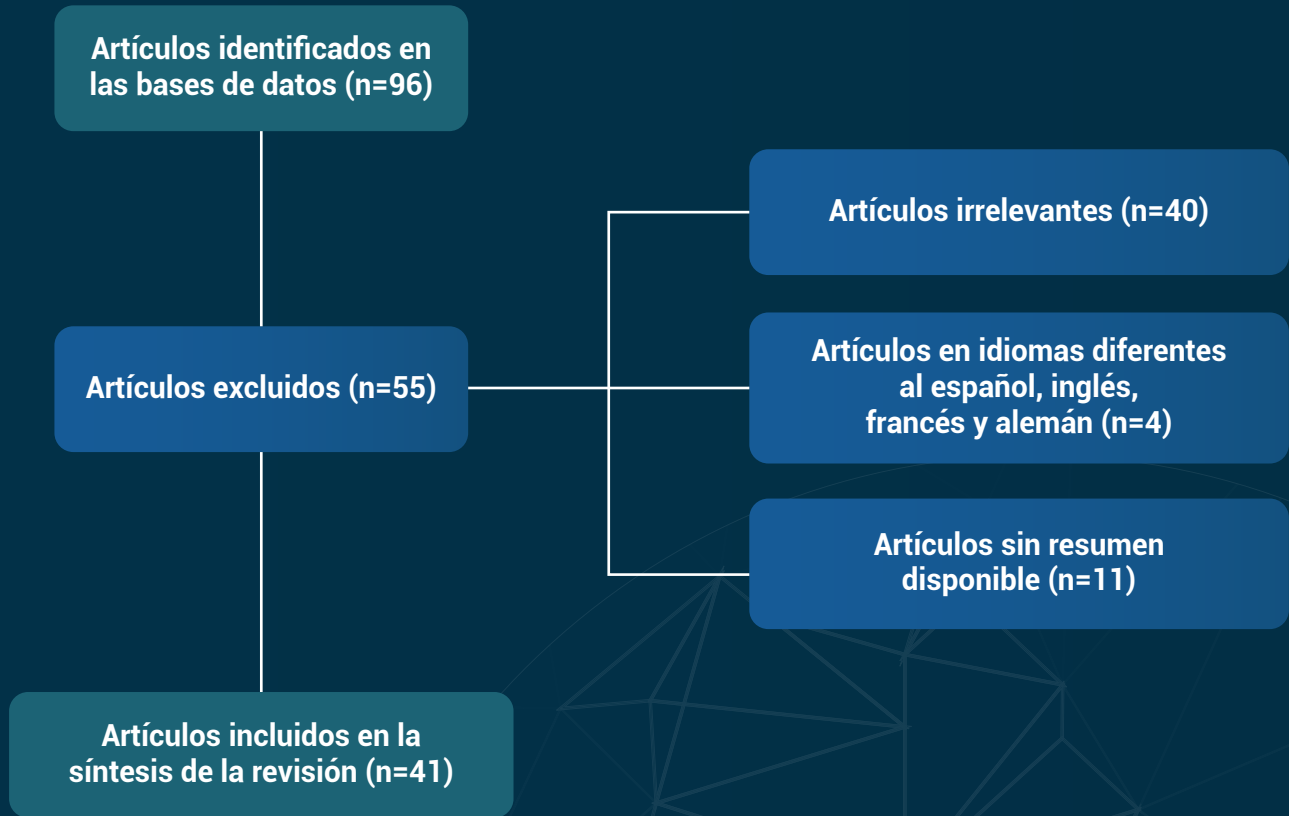
38. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* [Internet]. 2002 Apr;61(4):1495–501. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815483723>

39. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Apr;20(4):e200–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30942181>

40. Nadri QJ. Rituximab to treat active SLE in a hemodialysis patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2009 Nov;20(6):1085–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861879>

41. Iwamoto M, Honma S, Asano Y, Minota S. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2011 Apr 25;31(4):559–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-010-1430-5>

Diagrama de flujo 1. Diagrama de búsqueda



Cite as: Santacruz Devia JC, Mantilla MJ, Pulido S, Varela DC, Agudelo CA, Londoño J. Medicamentos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y biológicos en enfermedad renal crónica y hemodiálisis. Global Rheumatology. Vol 5 / Ene - Jun [2024] Available from: <https://doi.org/10.46856/grp.10.e181>



Tabla 1. Modificaciones de las dosis de los FARMES sintéticos convencionales sugerida según los niveles de evidencia

Medicamento	Ajuste de dosis según la TFG	Comentario	Referencia
Metotrexate	Contraindicado a una TFG menor a 30 ml/min, si la TFG está entre 30-59 ml/min se recomienda una dosis inicial más baja (7.5-10 mg semanales)	Se debe considerar suspender el medicamento si se espera deterioro de la función renal atribuida a otra comorbilidad con una TFG entre 30-59 (Se prolonga el tiempo de vida media)	12, 13, 15
leflunomida	No requiere ajuste de la dosis. Debe continuar con precaución en pacientes con diálisis dado que la fracción libre del fármaco aumenta	FARME de primera elección en insuficiencia renal avanzada	16
Sulfasalazina	Se sugiere una dosis de 1.5 gramos al día cuando la TFG es <60 ml/min	La dosis de 1 gramo al día, ha sido bien tolerada en pacientes con hemodiálisis (no hay datos de seguridad con dosis mayores)	21
Cloroquina /Hidroxicloroquina	Se sugiere reducir un 50% la dosis si la TFG es <30 ml/min y de forma absoluta cuando la TFG es <10 ml/min	Los efectos adversos oculares se favorecen cuando la función renal se reduce	
Azatioprina	Reducir al 75% de la dosis habitual cuando la TFG cae entre 10 - 30 ml/min. Reducir al 50% cuando la TFG sea <10 ml/min o en hemodiálisis	Se recomienda la toma posterior a cada sesión de hemodiálisis	

FARME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; TFG: tasa de filtración glomerular

Cite as: Santacruz Devia JC, Mantilla MJ, Pulido S, Varela DC, Agudelo CA, Londoño J. Medicamentos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y biológicos en enfermedad renal crónica y hemodiálisis. Global Rheumatology. Vol 5 / Ene - Jun [2024] Available from: <https://doi.org/10.46856/grp.10.e181>



Tabla 2. Modificaciones de las dosis de los FARMES sintéticos convencionales dirigidos y biológicos sugerida según los niveles de evidencia

Medicamento	Ajuste de dosis según la TFG	Comentario	Referencia
Etanercept	Se sugiere una dosis de 25 mg SC una o dos veces por semana en enfermedad renal terminal y diálisis	Tiene una vida media corta de 3 a 4,8 días. No tiene metabolismo renal	27, 28, 29
Adalimumab	No requiere ajuste de la dosis	No favorece las infecciones u otros eventos adversos en pacientes con enfermedad renal avanzada	30
Tofacitinib	No debe emplearse en insuficiencia renal avanzada	En caso de ser necesario en TFG <40 ml/min se deberá disminuir al 50% de la dosis	31
Baricitinib	Se sugiere la dosis de 2mg en pacientes con TFG entre 30-60 ml/min	No se recomienda cuando la TFG <30 ml/min	32, 33
Upadacitinib	No es necesario realizar ajustes con una TFG > a 30	Cuando la TFG es < 30 ml/min está contraindicado	36, 37

SC: subcutáneo; TFG: tasa de filtración glomerular

Cite as: Santacruz Devia JC, Mantilla MJ, Pulido S, Varela DC, Agudelo CA, Londoño J. Medicamentos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y biológicos en enfermedad renal crónica y hemodiálisis. Global Rheumatology. Vol 5 / Ene - Jun [2024] Available from: <https://doi.org/10.46856/grp.10.e181>



**GLOBAL
RHEUMATOLOGY**

BY PANLAR

globalrheumpanlar.org