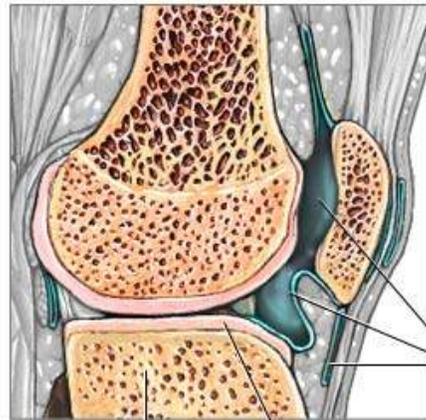


Articulación de la rodilla normal



En la artritis reumatoide, la sinovial se inflama y produce un exceso de fluidos; luego, el cartilago se vuelve tieso y agujereado

Sinovio

Hueso Cartilago

ADAM.

ARTRITIS REUMATOIDE FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

Elaborado por:

Dra. Marianela García Vargas
Farmacéutica Interna CIMED

Dra. Ma. Soledad Quesada M
Farmacéutica CIMED



Serie de Actualización Profesional

**ARTRITIS REUMATOIDE
FISIOLOGÍA Y TRATAMIENTO**

Elaborado por:

**Dra. María Soledad Quesada
Farmacéutica**

**Dra. Marianela García Vargas
Farmacéutica-interna**

**Centro Nacional de Información de Medicamentos
Instituto de Investigaciones Farmacéuticas
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica**

Marzo, 2004

ÍNDICE

ÍNDICE.....	0
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO I.....	2
GENERALIDADES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR).....	2
ETIOLOGÍA.....	3
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	4
DATOS DE LABORATORIO.....	5
EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.....	6
PATOGENESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	7
ARTRITIS CRONICA JUVENIL.....	13
CAPITULO II.....	15
GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA AR.....	15
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	19
CAPITULO III.....	22
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMERA LINEA.....	22
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE´s).....	22
ASPIRINA.....	23
OTROS AINE´s.....	24
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2.....	28
GLUCOCORTICOIDES.....	33
CAPITULO IV.....	39
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE SEGUNDA LINEA.....	39
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.....	39
CAPITULO V.....	49
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE TERCERA LINEA.....	49
DROGAS MODIFICADORAS DE LA AR (Nuevos DMARD´s).....	49
INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF).....	49
BLOQUEADORES DE LA INTERLEUCINA I (IL-1).....	56
NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS.....	58
CAPITULO VI.....	63
TRATAMIENTO ALTERNATIVO.....	63

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de causa desconocida, que afecta de modo principal las membranas sinoviales de múltiples articulaciones. Esta enfermedad tiene una gran cantidad de manifestaciones tanto articulares como extraarticulares. Suele iniciarse entre los 20 y 40 años, aunque puede comenzar a cualquier edad, la susceptibilidad a la artritis reumatoide está determinada de manera genética.

Esta enfermedad está ampliamente distribuida en el mundo. La prevalencia de la AR es aproximadamente del 1% de la población (oscila entre el 0.3 y el 2.1%); las mujeres se afectan aproximadamente con una frecuencia tres veces mayor a la de los varones. La prevalencia aumenta con la edad, manifestándose una incidencia de la AR en las mujeres de 60 a 64 años es más de seis veces mayor que en las de 18 a 29.

Los estudios familiares indican una predisposición genética. Los factores de riesgo no explican, en su totalidad, la incidencia de AR, lo que sugiere la participación de los factores ambientales en la etiología. El clima y la urbanización poseen un gran impacto en la incidencia y gravedad de AR en grupos con una base genética similar.

Este trabajo consta de dos secciones: la primera parte describe la fisiopatología de la AR, etiología, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, evolución, diagnóstico y artritis crónica juvenil. La segunda parte es específica del tratamiento, terapia no farmacológica y terapia fitofarmacológica, los medicamentos más comúnmente utilizados, los diferentes lineamientos para la evolución del tratamiento desde los AINEs hasta la adición a la terapia de otros medicamentos como inmunomoduladores y DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs) o medicamentos modificadores de la AR.

La terapia farmacológica empleada para la AR es en gran medida paliativa, y está destinada tanto al alivio del dolor como a la disminución de la inflamación de la articulación o articulaciones implicadas, sin embargo hasta el momento no hay ninguna medicación curativa.

La tendencia terapéutica que se proyecta para un futuro no muy lejano la representa una generación de fármacos llamados los inhibidores selectivos de la activación de las células T y proteínas de fusión CTLA4IG, los cuales proponen un nuevo blanco terapéutico para esta enfermedad. Esta clase de fármacos por el momento se encuentra en fase de estudio, sin embargo pronto podrían estar en el mercado brindando una nueva posibilidad y una mejor calidad de vida a pacientes que sufren de este mal.

Tanto el tratamiento farmacológico como las medidas no farmacológicas están orientados hacia una promoción de la calidad de vida del paciente.

CAPITULO I

GENERALIDADES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y multisistémica de etiología desconocida. Aunque existe una amplia gama de manifestaciones, la alteración característica de la AR es una sinovitis inflamatoria persistente que afecta habitualmente a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica. El signo clave de la enfermedad es el potencial de la inflamación sinovial para producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores. A pesar de su potencial destructor, la evolución de la AR puede ser muy variable (1,5,7,8).

La AR presenta una distribución universal, estimándose una prevalencia mundial en torno al 1% y una incidencia aproximada de 0.5 casos anuales por 1000 habitantes. Esta enfermedad conlleva además un importante costo económico, estimándose que supera los 1.2 millones de euros anuales, de los cuales unos 400 millones corresponderían al gasto sanitario. Las tasas más elevadas de prevalencia están entre los 40-60 años y es más frecuente en mujeres, aunque esta proporción no es tan acusada en la AR del anciano (4).

Se asocia a diversos factores de riesgo, entre los que cabe destacar: la edad avanzada (>65 años), la obesidad y los traumatismos y sobrecarga continuados de las articulaciones (por ejercicio físico intenso, determinados trabajos, etc.). Se manifiesta principalmente por la presencia de un dolor “sordo” en las articulaciones afectadas, que inicialmente puede ser leve e intermitente, pero que puede llegar a ser muy intenso y persistente; el dolor se asocia a otros síntomas como inflamación, rigidez y reducción de la movilidad y la funcionalidad de los pacientes (3).

El proceso inflamatorio pone en peligro tendones, ligamentos, aponeurosis, músculos y huesos. Los mediadores de la inflamación pueden trasladar el trastorno a diferentes estructuras orgánicas (1).

Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso inflamatorio en articulaciones pequeñas, de breve duración y con lesiones articulares mínimas, mientras que otros presentan una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes (5).

Ninguno de los signos o síntomas son privativos de la AR; dado que ningún hallazgo es específico, su diagnóstico no se efectúa sólo por la presencia de datos positivos de la AR, sino por la caracterización y suma de diferentes datos. Los criterios actuales del ACR (escala desarrollada por el *American College of Rheumatology* para la clasificación de la AR) reducidos a siete en la forma clásica, aportan una sensibilidad del 91% y una especificidad del 89%. Estos criterios se pueden ver en el cuadro 1 (4).

Cuadro #1. Criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide de la *American Rheumatism Association* (ARA) y del *American College of Rheumatology* (ACR)

- Rigidez matutina.
- Dolor al moverse o sensibilidad dolorosa a la presión por lo menos en una articulación.
- Hinchazón por lo menos en una articulación.
- Hinchazón en una segunda articulación (cualquier intervalo libre de síntomas articulares entre dos ataques articulares que no suele ser superior a tres meses).
- Afección simultánea de la misma articulación en ambos lados del cuerpo.
- Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, o superficies extensoras, o en regiones yuxtaarticulares.
- Signos radiográficos típicos de artritis.
- La prueba de aglutinación resulta positiva para el factor reumatoide.
- Se obtiene un precipitado deficiente de mucina (coágulo deshilachado en solución turbia) al añadir líquido sinovial a ácido acético diluido.
- Cambios histológicos característicos en la sinovial.
- Cambios histológicos característicos en nódulos subcutáneos.

Fuente: Bennet C, Plum F. *Cecil Textbook of Medicine*. 20^{va} ed. EEUU: W.B. Saunders Company. 1996

Entre estos criterios, únicamente el signo de rigidez matutina puede basarse en el informe del paciente. Los primeros cinco criterios deben estar presentes de manera constante durante por lo menos seis semanas. La forma clásica requiere de la presencia de siete de los once criterios, y la forma definida requiere de cinco de los once criterios (1).

ETIOLOGÍA

La causa de la AR se desconoce. Se ha sugerido que la AR es una manifestación de la respuesta del huésped con susceptibilidad genética a un agente infeccioso (5). Algunos autores sugieren que también podrían involucrarse factores ambientales y hormonales, interrelacionados en forma compleja. (9)

Dada la amplia distribución de la AR en todo el mundo, se piensa que el microorganismo infeccioso debe ser ubicuo. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola, **aunque no existe ninguna prueba concluyente de que estos u otros agentes infecciosos produzcan la AR**. El proceso por el que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica es también tema de controversia (5).

Una de las posibilidades es la infección persistente de las estructuras articulares o la retención de los productos microbianos en los tejidos sinoviales, que genera una respuesta inflamatoria crónica. Otra alternativa sería que los microorganismos o la respuesta a ellos indujera una reacción inmunitaria contra los componentes de la articulación, alterando su integridad (5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico clásico de la AR usualmente se manifiesta después de varios meses del establecimiento de la enfermedad. Por lo general se afectan las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas y las interfalángicas de ambas manos. (9)

El curso natural de la enfermedad en la mayoría de los pacientes involucra la inflamación crónica de varias articulaciones, con períodos de mayor intensidad. Si no se trata agresivamente a estos pacientes, se puede terminar en discapacidad y deformidad en ellos (9).

Típicamente, la AR es una poliartritis crónica. Aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes, comienza de forma insidiosa con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y sintomatología musculoesquelética vaga, hasta que se hace evidente la sinovitis (5).

Algunos pacientes con artritis reumatoide tienen un comienzo brusco en el inicio de la enfermedad, seguido de un período largo de remisión clínica; otros pacientes desarrollan la forma extraarticular de la enfermedad, con manifestaciones como nódulos inflamatorios subcutáneos o afectación pulmonar (9).

El inicio de los signos de inflamación articular suele ser insidioso, con síntomas prodrómicos de malestar, pérdida de peso, alteraciones vasomotoras y dolor periarticular vago o rigidez. Con menor frecuencia el inicio es agudo y al parecer estimulado por una situación agresora, como infección, cirugía, traumatismo, tensión emocional o posparto (6).

Este período prodrómico puede persistir durante semanas o meses, y no permite la realización del diagnóstico. La sintomatología específica aparece habitualmente de forma gradual con una afectación poliarticular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo general en forma simétrica (ver cuadro # 2). Aproximadamente sólo el 10% de los pacientes tienen un inicio agudo y con la aparición rápida de una poliartritis que se suele acompañar de sintomatología general que consiste en fiebre, linfadenopatía, y esplenomegalia (ver cuadro # 3) (5).

Aproximadamente en la tercera parte de los pacientes, los síntomas pueden estar limitados inicialmente a una o varias articulaciones; aunque en pocos casos la afectación articular puede permanecer asimétrica (5).

De manera típica existe tumefacción articular simétrica con rigidez, calor, hipersensibilidad y dolor. La rigidez es notable por la mañana y remite durante el día; su duración es un indicador útil de la actividad de la enfermedad. Puede reincidir después de inactividad durante el día y ser mucho más grave después de una actividad agotadora (6).

Cuadro #2. Signos y síntomas de la afectación articular

Inicialmente el dolor, la tumefacción y la sensibilidad pueden no estar específicamente localizados en las articulaciones. La manifestación más frecuente de la AR establecida es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento.
Este dolor tiene un patrón correspondiente a la afectación articular, aunque no siempre se correlaciona con el grado de inflamación.
La rigidez generalizada es habitualmente mayor tras los períodos de inactividad. La rigidez matutina superior a una hora de duración es una característica casi invariable de artritis inflamatoria y sirve para distinguir esta afectación de los diferentes trastornos articulares de carácter no inflamatorio.
La duración e intensidad de la rigidez.

Fuente: Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol I. 13^{va} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 1994

Cuadro #3. Manifestaciones extraarticulares de la AR

Nódulos reumatoides: aparecen en el 20 al 30% de los pacientes con AR. Habitualmente surgen sobre estructuras periarticulares, superficies extensoras u otras zonas sujetas a presión mecánica. Casi de forma invariable aparecen en pacientes con factor reumatoide circulante.
Vasculitis reumatoide: puede afectar a casi cualquier órgano o sistema, se observa en pacientes con AR grave y títulos elevados de factor reumatoide circulante. Es su forma más agresiva, la vasculitis reumatoide puede causar polineuropatía o mononeuritis múltiple, ulceración cutánea con necrosis dérmica.

Fuente: Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol I. 13^{va} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 1994

DATOS DE LABORATORIO

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de AR. No obstante, los factores reumatoides, que son anticuerpos que reaccionan con la porción Fc de la IgG, están presentes en más de las dos terceras partes de los pacientes adultos con esta enfermedad. Las pruebas más utilizadas detectan principalmente factores reumatoides IgM. **La presencia del factor reumatoide no es específica para la AR**, ya que los factores reumatoides se pueden detectar en el 5% de las personas sanas. La frecuencia del factor reumatoide en la población general aumenta con la edad, y el 10 al 20% de las personas mayores de 65 años presentan una prueba positiva para el factor reumatoide (5).

Aparte de la AR, existen diferentes trastornos que se asocian con positividad para el factor reumatoide. Entre ellos cabe citar el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, las hepatopatías crónicas, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar intersticial, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis B, la tuberculosis, la lepra, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda, la leishmaniasis visceral, la esquistosomiasis y el paludismo. El factor reumatoide puede aparecer de forma transitoria en personas normales tras una vacunación o una transfusión, y también se puede detectar en familiares de pacientes con AR (5).

Serie de Actualización Profesional 2004

CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 21 años a su servicio
INIFAR-Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

También están elevadas otras reactantes de fase aguda, como la ceruloplasmina y la proteína C reactiva (PCR), y habitualmente estas elevaciones se correlacionan con la actividad de la enfermedad y con la probabilidad de lesión articular progresiva (5).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución de la AR es muy variable y difícil de predecir en cada paciente. La mayoría de los pacientes presentan una actividad mantenida aunque de carácter fluctuante, acompañada por un grado variable de deformidad articular. Al cabo de 10 a 12 años, más del 20% de los pacientes presentan signos de incapacidad o deformidad articular (5).

El patrón de inicio de la enfermedad no predice el desarrollo de las discapacidades posteriores. Aproximadamente, el 15% de los pacientes con AR presentan un proceso inflamatorio de corta duración que remite sin causar deformidades importantes (5).

Por regla, se observan períodos repetidos de remisión de diferentes grados. Un comité de la American Rheumatism Association (ARA) elaboró y propuso criterios para la remisión clínica de la AR. Al menos cinco de los siguientes requisitos deberán cumplirse durante por lo menos dos meses consecutivos (1):

1. La duración de la rigidez matutina no debe ser superior a quince minutos.
2. No debe presentarse sensación de fatiga.
3. No hay dolor articular (en la historia clínica).
4. No se observa sensibilidad dolorosa o dolor en la articulación durante el movimiento.
5. No se descubre hinchazón en tejidos blandos, articulaciones o aponeurosis de los tendones.
6. La velocidad de eritrosedimentación medida con el método de Westergreen debe ser inferior a 30 mm por hora para las mujeres a 20 mm por hora para los varones (1).

Existen también varias características en los pacientes con AR que parecen tener importancia pronóstica (5):

- Las remisiones en la actividad de la enfermedad son más probables durante el primer año.
- Las personas que presentan títulos elevados de factor reumatoide, y de PCR tienen un pronóstico peor, la igual que los pacientes con nódulos subcutáneos o signos radiológicos de erosiones en el momento de la valoración inicial.
- La actividad mantenida durante más de un año implica una mala evolución, la tasa de progresión de las alteraciones articulares no es constante; la progresión más rápida

tiene lugar durante los primeros seis años de la enfermedad, y posteriormente el proceso evoluciona de forma mucho más lenta (5).

La esperanza de vida de los pacientes con AR parece acortarse en 3 a 18 años (2). El aumento en la tasa de mortalidad parece estar limitado a los pacientes con una afectación articular más grave, y puede atribuirse básicamente a la infección y a la hemorragia gastrointestinal (5).

Cuadro #4 - Clasificación de la AR según capacidad funcional

- Clase I. Ninguna limitación de la capacidad para realizar actividades normales.
- Clase II. Restricción moderada, aunque todavía suficiente para permitir actividades normales.
- Clase III. Restricción considerable, incapacidad de realizar la mayor parte de las tareas de la profesión o del autodesempeño del paciente.
- Clase IV. Paciente incapacitado o confinado a la cama o a la silla de ruedas.

Fuente: Bennet C, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20^{va} ed. EEUU: W.B. Saunders Company. 1996

PATOGÉNESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide se inician con la localización de los leucocitos en el líquido sinovial, que cuando son activados producen el dolor y la inflamación. Estos linfocitos producen mediadores proteicos (citoquinas) que inician la inflamación, atraen otras células inmunológicas al sitio, activan células residentes, y causan un exceso en la producción del líquido sinovial (9).

Las células T llegan a la articulación por un proceso complejo que media el paso de las células a través del endotelio vascular hasta el tejido sinovial. En este proceso, las células T se adhieren al lumen del vaso capilar por medio de moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales. Esto resulta en la traslocación de las células T hacia el líquido sinovial. Después que estas células han llegado al sinovio, pueden interactuar con los macrófagos tipo A de los sinoviocitos; como consecuencia de esta interacción, se activan otras células T y se producen varias citoquinas (9).

Estas alteraciones inmunológicas pueden llevar a la producción del factor reumatoideo. Este factor es una inmunoglobulina M (IgM) que funciona como un autoanticuerpo contra la IgG, formando complejos inmunitarios. Estos complejos aparecen en el suero de los pacientes generalmente al inicio de la enfermedad. Altos niveles del factor reumatoide se correlacionan con una mayor severidad de la enfermedad, lo que puede resultar en un aumento de la inflamación, al depositarse estos complejos en la articulación y activarse el complemento. También podría ser una respuesta autoinmune más acentuada (9).

El recubrimiento sinovial es un tejido bien vascularizado que sella la articulación, manteniendo una presión negativa y asegurando la presencia de fluidos lubricantes en el espacio articular. Las capas externas de la cápsula articular están formadas por una colección densa de fibras de colágeno. Hacia el espacio articular, se ven algunas células grasas, y finalmente, recubriendo el espacio articular, existe una membrana sinovial. Esta membrana consisten en sinoviocitos de tipo A y B. Estas células tienen funciones fagocíticas y pueden interactuar con las células presentadoras de antígenos. Estos sinoviocitos pueden sintetizar ácido hialurónico, el componente mayoritario del líquido sinovial. Esta fisiología única, y la falta de una membrana basal real alrededor de los capilares sinoviales, permiten que se acumule líquido; y contribuye con la localización de las células inflamatorias en el sinovio reumático (9).

Los leucocitos entran a los tejidos a través de varios procesos (9):

- Adhesión a las paredes de las células endoteliales
- Migración a través de esta pared
- Extravasación hacia los tejidos

En los procesos normales, la migración leucocitaria inicia con la expresión de moléculas de adhesión (L-selectina, CAM-1) en la superficie de los linfocitos. Esta adhesión es débil y permite que las células migren por la superficie interna de los capilares. Este movimiento hace que los leucocitos se adhieran cada vez más firmemente. Una vez que esto sucede, los leucocitos se adelgazan y migran hacia las uniones entre las células endoteliales, donde otros ligandos median la diapédesis hacia los tejidos. Los macrófagos también utilizan un sistema similar al de los linfocitos para llegar hasta la membrana sinovial. Las citoquinas también contribuyen a la extravasación de los linfocitos, al alterar la expresión de las moléculas de adhesión; numerosas citoquinas regulan la adhesión celular, incluyendo la interleucina-1 β , y el factor de necrosis tumoral, dos citoquinas abundantes en los pacientes con artritis reumatoide (9).

La membrana sinovial en pacientes con AR está caracterizada por una hiperplasia, aumento de la vascularidad y un infiltrado de células inflamatorias, principalmente células T CD4+, las cuales son las principales responsables de la respuesta inmune mediada por células. La principal función del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA-II) es la presentación de péptidos antigénicos a las células CD4+, con lo cual se propone fuertemente que la AR es causada por un antígeno artritogénico no identificado. El antígeno puede ser exógeno (como una proteína viral) o una proteína endógena (2).

Los marcadores de superficie (CD) identifican diferentes subtipos de linfocitos. Los linfocitos B se definen por la presencia de CD19 y CD20; los linfocitos T por la presencia de CD 3 y CD4 (linfocitos T colaboradores) o CD8 (linfocitos citotóxicos). Las células que pertenecen a los CD8⁺ han sido asociados con funciones supresoras, mientras que los del tipo CD4⁺ median las reacciones de hipersensibilidad retardada (9).

Las células T que se acumulan en el tejido sinovial son predominantemente CD4⁺, que expresan un fenotipo de *células de memoria*. Estas células de memoria se acumulan en el tejido sinovial ya que expresan moléculas de adhesión, permitiendo su unión al endotelio vascular y su movimiento hacia el sinovio. Estas células podrían estar involucradas en la patogénesis de la artritis reumatoide, al mediar reacciones de hipersensibilidad retardada, o ayudando a la producción de anticuerpos (incluyendo el factor reumatoide) y la diferenciación de células B, o ambas (9).

Los CD4⁺ se categorizan en dos tipos de funciones de acuerdo a las citoquinas que producen. Los T colaboradores tipo 1 (TH1) se caracterizan por producir una serie de citoquinas pro inflamatorias, tales como IL-2, interferón gama, FNT alfa, que median las reacciones de hipersensibilidad retardada. Los TH2 produce citoquinas (IL-4, IL-6, IL-10) que se encargan de la diferenciación y activación de los linfocitos B (9).

La inmunohistopatología del sinovio al comienzo de la enfermedad, representa una respuesta clásica de hipersensibilidad retardada. Se cree que en el transcurso de la enfermedad, los sinoviocitos A producen IL-1 β , FNT- α , e IL-8, los cuales median la destrucción del cartílago y otros tejidos relacionados con las articulaciones. La IL-8 podría ser la responsable de atraer neutrófilos, el tipo de células principalmente encontradas en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide (9).

La producción de IL-6 también contribuye a la patología de la enfermedad, ya que se relacionan los niveles de esta citoquina con los niveles elevados del factor reumatoide. Inclusive, la IL-6 aumenta la resorción ósea y puede jugar un papel importante en la osteoporosis periarticular característica de la artritis reumatoide temprana. Los niveles de IL-6 se correlacionan con los niveles de proteína C reactiva, un indicador de la actividad de la enfermedad (9).

La IL-1 β induce la producción de metaloproteinasas que se relacionan con la destrucción del cartílago. El FNT- α y la IL-1 son potentes estimuladores de las células mesenquimales, así como de fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos; éstas liberan metaloproteinasas de la matriz las cuales son destructoras tisulares (2,10). Además, la IL-1 y el FNT- α inhiben la producción de inhibidores de metaloproteinasas por los fibroblastos sinoviales. Esta acción dual es la que genera el daño en la articulación. Además de inducir la producción de IL-11, el FNT- α estimula el desarrollo de osteoclastos, los cuales son responsables de la degeneración del hueso (2,10).

Esta activación de macrófagos, linfocitos y fibroblastos, así como sus productos, pueden estimular la angiogénesis, lo cual podría explicar el aumento de la vascularidad encontrado en la sinovia de pacientes con AR (2).

Los mecanismos que protegen al organismo de infecciones o malignidades son los mismos que causan la destrucción del cartílago en la artritis reumatoide. En estos pacientes, estos

mecanismos de destrucción tisular atacan tejidos normales en lugar de microorganismos invasores o células malignas.

Estos procesos de destrucción están mediados por las células T, e incluyen la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la activación de células T citotóxicas, macrófagos, y otras células capaces de producir metaloproteinasas que digieren el cartílago (9).

Los neutrófilos son las células predominantes en el fluido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, que destruyen patógenos que causan la liberación de radicales libres del oxígeno. En el líquido sinovial de estos pacientes, los niveles de especies reactivas de oxígeno se encuentran elevados, sin embargo, no se conoce su papel en el daño tisular (9).

El óxido nítrico es un neurotransmisor que mantiene el tono vascular. Este transmisor liberado por la actividad de las enzimas inducibles media la destrucción de algunos patógenos extracelulares y células tumorales. El óxido nítrico causa la apoptosis de los condrocitos, afecta la proporción TH1/TH2, y juega un papel importante en otros procesos inflamatorios y destructivos. Este neurotransmisor se encuentra aumentado en el plasma y en los macrófagos sinoviales de los pacientes con artritis reumatoide (9).

Las células T y los macrófagos en el sinovio de los pacientes con artritis reumatoide también producen varias citoquinas que dañan el tejido directamente o por medio de una cascada de reacciones, tales como la inducción enzimática. Las citoquinas asociadas a TH1 y TH2 median la inflamación en el sinovio y el daño en los tejidos articulares (9).

El FNT- α y la IL-1 β están directamente relacionadas con la destrucción de los tejidos: la interleucina lo hace directamente por medio de metaloproteinasas, particularmente colagenasa; y el factor de necrosis tumoral por medio de sus efectos citotóxicos (9). Los niveles de IL-1 y FNT- α están elevados en casi la mitad de los pacientes artritis reumatoide (10).

La apoptosis aumenta en el tejido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide. Durante la respuesta inmune, la apoptosis elimina predominantemente a las *células activada*, es decir, aquellas células programadas para llevar a cabo un función específica, tales como una enzima o síntesis de citoquinas (9).

El entendimiento de la artritis reumatoide como una enfermedad autoinmune llevó al uso de drogas inmunosupresoras no específicas, tales como la hidroxicloroquina, la sulfasalazina, el metotrexate, la ciclosporina, leflunomida, y otras. Estas drogas han probado ser bastante efectivas para aminorar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide (9).

Recientemente, se ha dirigido la terapia hacia las moléculas que causan el daño tisular. Estas estrategias se basan en la inhibición de las citoquinas pro inflamatorias. Sobre todo FNT- α y la IL- β (9).

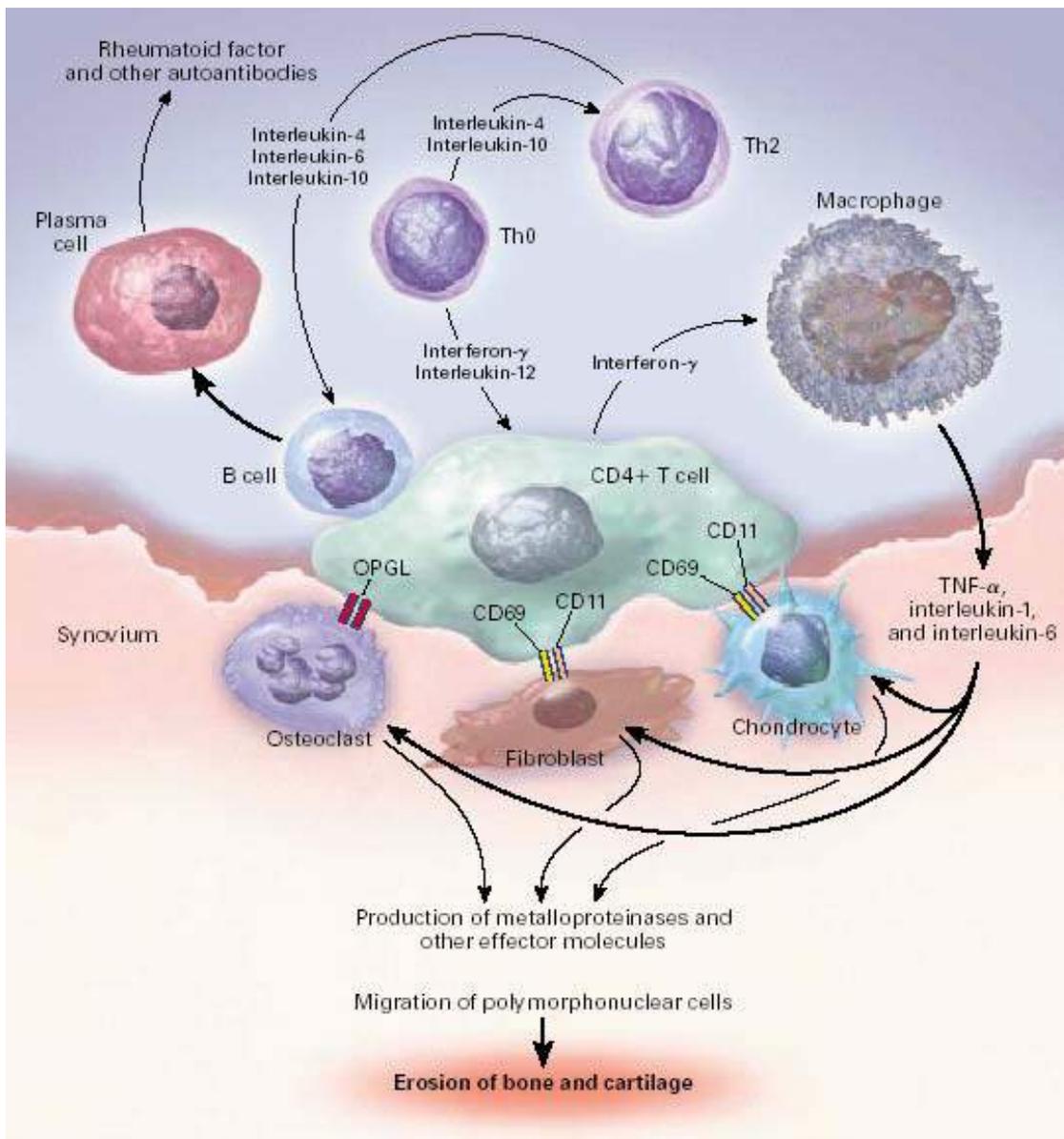


Figura 1. Cadenas de señales que se dan en la AR.

La mayor parte de las células y citoquinas que participan en la destrucción de la articulación están mediadas por el FNT- α y la IL-1. Th2: Célula T cooperadora tipo II. Th0: Precursor tipo I y tipo II de la célula T cooperadora. OPGL: Ligando de la osteoprotegerina

Fuente: Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 2001; 344:907-916.

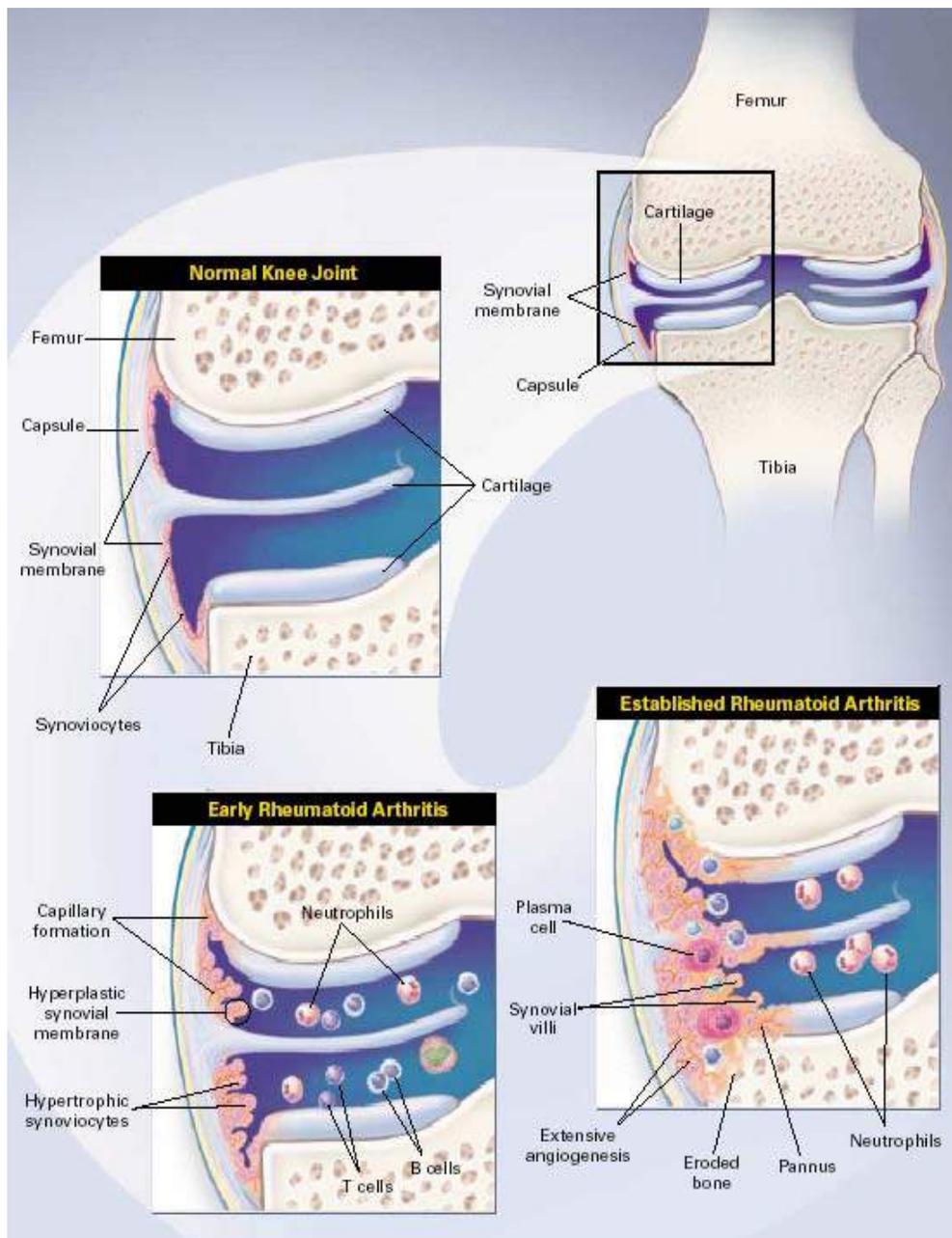


Figura 2. Patogénesis de la AR

En la articulación de la rodilla normal, la sinovia consiste en una membrana sinovial (usualmente de una o dos células de ancho) con la correspondiente pérdida del tejido conectivo. Las células del recubrimiento sinovial son designadas tipo A (sinoviositos tipo macrófagos) o tipo B (sinoviositos tipo fibroblastos). En la AR temprana, la membrana sinovial se vuelve delgada debido a hiperplasia e hipertrofia de las células de la membrana sinovial. Una extensa red de sangre nueva comienza a formarse en el espacio sinovial. Las células T (principalmente CD4+) y células B (algunas de las cuales son células plasmáticas) se infiltran en la membrana sinovial. Estas células se encuentran inclusive en el líquido sinovial, junto con un gran número de neutrófilos. En las etapas tempranas de la AR, la membrana sinovial comienza a invadir el cartilago. En la AR declarada, la membrana sinovial se comienza a transformar en un tejido inflamatorio “panus”. Este tejido invade y destruye el cartilago y el hueso adyacente. El “panus” consiste en sinoviositos tipo A y tipo B, y células plasmáticas.

Fuente: Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 2001; 344:907-916.

Serie de Actualización Profesional 2004

CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 21 años a su servicio
 INIFAR-Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

ARTRITIS CRONICA JUVENIL

Las enfermedades reumáticas no son raras en niños, pero difieren de manera considerable de la forma reumatoide. Por esta razón el término de *artritis crónica juvenil* (ACJ) se prefiere al de *artritis reumatoide juvenil* (1).

La artritis reumatoide idiopática representa varias condiciones caracterizadas por el comienzo temprano de la artritis (antes de los 16 años), que persiste en una o más articulaciones por lo menos 6 semanas; cuando se ha descartado la presencia de artritis de origen infecciosa u otras enfermedades bien definidas. La mayoría de estas condiciones se conocían anteriormente con el nombre de Artritis Reumatoide Juvenil o Artritis Crónica Juvenil (9).

La artritis reumatoide idiopática se asocia con incapacidad severa y complicaciones que ponen en peligro la vida, en especial en pacientes en los que se desarrolla poliartritis y no responden satisfactoriamente al tratamiento (9).

La artritis de comienzo sistémico o enfermedad de Still, afecta a casi el 20% de los enfermos. Puede empezar a cualquier edad y por lo general en estos pacientes no se encuentran ni el factor reumatoide ni los anticuerpos antinucleares. Entre las características clínicas cabe señalar la presencia de fiebre intermitente alta, exantema maculopapular, poliserositis, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, leucocitosis y anemia. Aunque no suele poner en peligro la vida del paciente, la enfermedad puede confundirse con leucemia o infección. Por lo general, los pacientes sufrirán poliartritis crónica desde los primeros meses del padecimiento, aunque en algunos casos, tardarán años en empeorar (1).

De acuerdo con la última clasificación de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología, se distinguen 7 tipos de artritis idiopática juvenil, según los siguientes criterios (9):

- El patrón de aparición de la enfermedad: sistémica, y oligoarticular, o poliarticular sin síntomas sistémicos
- Presencia o ausencia de factor reumatoide en la artritis idiopática juvenil poliarticular
- Historia personal o familiar de psoriasis
- Presencia de sacroilitis

El patrón de inicio es el mejor predictor de la eficacia del metotrexate. Los pacientes con un inicio sistémico de la artritis idiopática juvenil, por lo general responden pobremente al fármaco, mientras que los pacientes con un inicio oligoarticular, en los que se desarrolla la poliartritis tardíamente pueden responder mejor al medicamento (9).

Los pacientes con poliartritis son usualmente tratados con metotrexate, 02-1.0 mg/kg peso, semanalmente. Otros agentes modificadores de la enfermedad o fármacos inmunosupresores son menos efectivos o poco tolerados. El uso de corticosteroides sistémicos debe ser restringido debido a sus efectos adversos, particularmente sobre el crecimiento (9).

El etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, es efectivo y bien tolerado en los pacientes con artritis reumatoide. Resultados de un estudio pediátrico multicéntrico, realizado en Estados Unidos de Norteamérica, demostró que el etanercept es efectivo y bien tolerado en el 74% de los niños con artritis reumatoide juvenil y poliartritis, independientemente del patrón de inicio de la enfermedad (9).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennet C, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20^{va} ed. EEUU: W.B. Saunders Company. 1996.
2. Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 2001; 344:907-916.
3. Escuela Andaluza de Salud Pública. Glucosamina en artrosis: ¿previene la progresión de la enfermedad? Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) 2002; 18(5):17-18/1.
4. Escuela Andaluza de Salud Pública. Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos. Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) 2003; 19(4):13-16.
5. Isselbacher, K.J., Braunwald E., Wilson J. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol I. 13^{va} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 1994.
6. Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 34^a ed. México D.F.: Manual Moderno; 1999.
7. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2002. 10^a Edición. México,D.F., México.
8. Flores J. Farmacología Humana. 9^a Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana.
9. Smith J, Haynes M. Rheumatoid arthritis-a molecular understanding. An Intern Med. 2002; 136: 908-922
10. Louie S, Park B, Yoon H. Biological response modifiers in the management of rheumatoid arthritis. Am J Health-Syst Pharm. 2003; 60: 346-55. IDIS No. 496225

CAPITULO II

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA AR

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, impredecible y variable, que resulta en dolor e inflamación de las articulaciones. Con el tiempo hay un aumento en el daño articular, se presentan complicaciones extraarticulares, y aparece discapacidad a largo plazo (7).

La enfermedad no se cura, pero los tratamientos pueden reducir el dolor y la inflamación, así como alterar el curso de la enfermedad, al disminuir la progresión del daño articular (7).

Los objetivos del tratamiento de la AR son (3,7,11):

- Alivio del dolor
- Disminución de la inflamación
- Conservación de la capacidad funcional
- Resolución del proceso patológico
- Facilitación de la curación
- Resolución de complicaciones extraarticulares

El programa inicial básico que permite lograr estos objetivos en la gran mayoría de los pacientes consiste en (7):

- Prevención primaria; existe una gran evidencia de la predisposición genética de la artritis reumatoide, pero al presente no se reconoce que la prevención primaria tenga un papel importante
- Prevención secundaria; hay evidencia que la prevención secundaria de la discapacidad es beneficiosa, limitando la destrucción progresiva de las articulaciones
- Prevención terciaria; el reemplazo quirúrgico es altamente efectivo en el control del dolor y en el mejoramiento de la disfunción

El tratamiento comienza con la educación al paciente acerca de la enfermedad, los riesgos del daño articular y los beneficios de las modalidades de tratamiento existentes. Los AINEs, los glucocorticoides parenterales, y las dosis bajas de prednisolona pueden ser considerados para el control de los síntomas. La mayoría de los pacientes recién diagnosticados deben ser tratados con una nueva clase de fármacos llamados agentes modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés) (11).

El tratamiento incluye frecuentemente una o varias de las siguientes medidas (7):

- Analgésicos simples para reducir el dolor. Los AINEs reducen el dolor y la hipersensibilidad de la articulación, la rigidez matutina y la inflamación
- La aplicación local de esteroides, incluyendo inyecciones intraarticulares o periarticulares, pueden disminuir los síntomas de la sinoviositis a corto plazo
- Las drogas antirreumáticas de acción lenta (agentes modificadores de la enfermedad), como las sales de oro, el metotrexate, sulfasalazina, penicilamina, ciclosporina, y antimaláricos, reducen los síntomas de inflamación de la sinoviositis, tales como el número de articulaciones inflamadas y sensibles. Algunos de estos fármacos, como la sulfasalazina y la ciclosporina, pueden también disminuir la progresión del daño articular.
- Dosis altas de corticosteroides sistémicos mejoran los síntomas de la inflamación y disminuyen la progresión del daño, sin embargo, sus efectos secundarios son muchas veces extremadamente altos. Hay alguna evidencia que las dosis bajas de estos fármacos pueden reducir la progresión del daño articular en etapas tempranas de la enfermedad. Los esteroides de depósito pueden contribuir con la obtención de una mejoría clínica más rápida por parte de los agentes modificadores de la enfermedad, se usan conjuntamente
- Una serie de medidas no farmacológicas pueden mantener y promover la función de la articulación; estas medidas pueden incluir programas de ejercicio regular, uso de dispositivos que aumenten la movilidad

Los medicamentos existentes en la actualidad permiten un alivio del dolor y una disminución del grado de inflamación. Debido a que la etiología de la enfermedad es desconocida, y su patogenia permanece en el terreno de lo especulativo y se desconocen todavía los mecanismos de acción de muchos de los fármacos utilizados, el tratamiento es de tipo empírico. Ninguna de las intervenciones tienen carácter curativo y, por tanto, todas deben ser contempladas como medidas paliativas dirigidas hacia el alivio de los signos y síntomas de la enfermedad. Los diferentes tratamientos utilizados están dirigidos a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con la esperanza del alivio de la sintomatología, y a la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares (3).

Resulta indispensable establecer un diagnóstico acertado y oportuno, realizar una correcta evaluación de la situación del paciente y una estimación pronóstica individualizada. El tratamiento de la enfermedad debe ser precoz (dentro de los tres meses siguientes al diagnóstico) y agresivo, ya que cuanto antes se inicie éste, habrá una mayor posibilidad de remisión. En cualquier caso, la selección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada en función de las condiciones anteriores y -en la medida de lo posible- con el conocimiento y la implicación del propio paciente, lo que parece ser decisivo para facilitar el cumplimiento y maximizar los resultados del tratamiento (2).

El progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la AR y las nuevas técnicas de biotecnología en el desarrollo de los fármacos, han motivado un importante cambio en las estrategias de tratamiento de la AR, al producirse notables avances en cuanto a las opciones terapéuticas disponibles en sus pautas de tratamiento (2).

El tratamiento médico de la AR se basa en tres medidas generales. La primera es la utilización de aspirina y de otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos simples, y en los casos necesarios, glucocorticoides a dosis bajas para controlar la sintomatología y los signos del proceso inflamatorio local. Estos agentes actúan rápidamente a la hora de mitigar los signos y síntomas, aunque parecen tener un efecto muy escaso sobre la evolución de la enfermedad (3).

La segunda medida de tratamiento se basa en diversos preparados clasificados como antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad o de acción lenta. Estos preparados reducen los niveles elevados de los reactantes de fase aguda y, por tanto, posiblemente modifican la capacidad destructora del proceso. Otros preparados son los fármacos inmunosupresores y citostáticos, que mejoran la enfermedad en algunos pacientes (3).

Tradicionalmente, los AINEs han supuesto la base del tratamiento de la AR, mientras que los llamados fármacos DMARD's (agentes modificadores de la enfermedad) se introducían con posterioridad ante la evidencia de destrucción articular. Sin embargo, los protocolos actuales recomiendan de forma generalizada el tratamiento inicial con DMARD's, de forma independiente a la administración simultánea del tratamiento sintomático. Asimismo, se contempla la posibilidad de utilizar tratamientos combinados en los pacientes que presenten un pronóstico más desfavorable (2).

La tercera medida es la de los tratamientos experimentales como la irradiación linfática total, la linfoplasmaféresis, la administración del inmunosupresor ciclosporina y la administración de anticuerpos monoclonales contra las células T y determinados subgrupos de ellas (3).

Esfuerzos para desarrollar mejores y más efectivos tratamientos para la AR, están basados en un mejor entendimiento del papel que juegan los mediadores inflamatorios. Tratamientos tales como el *etanercept*, una proteína de fusión del FNT- α para el receptor de IgG1 tipo II, y el *infliximab*, un anticuerpo monoclonal quimérico contra el FNT- α , fueron aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMEA (European Medicine Evaluation Agency) para el tratamiento de AR. Estas terapias podrían cambiar dramáticamente el tratamiento y el futuro de la enfermedad (5).

ARTRITIS REUMATOIDE (a)

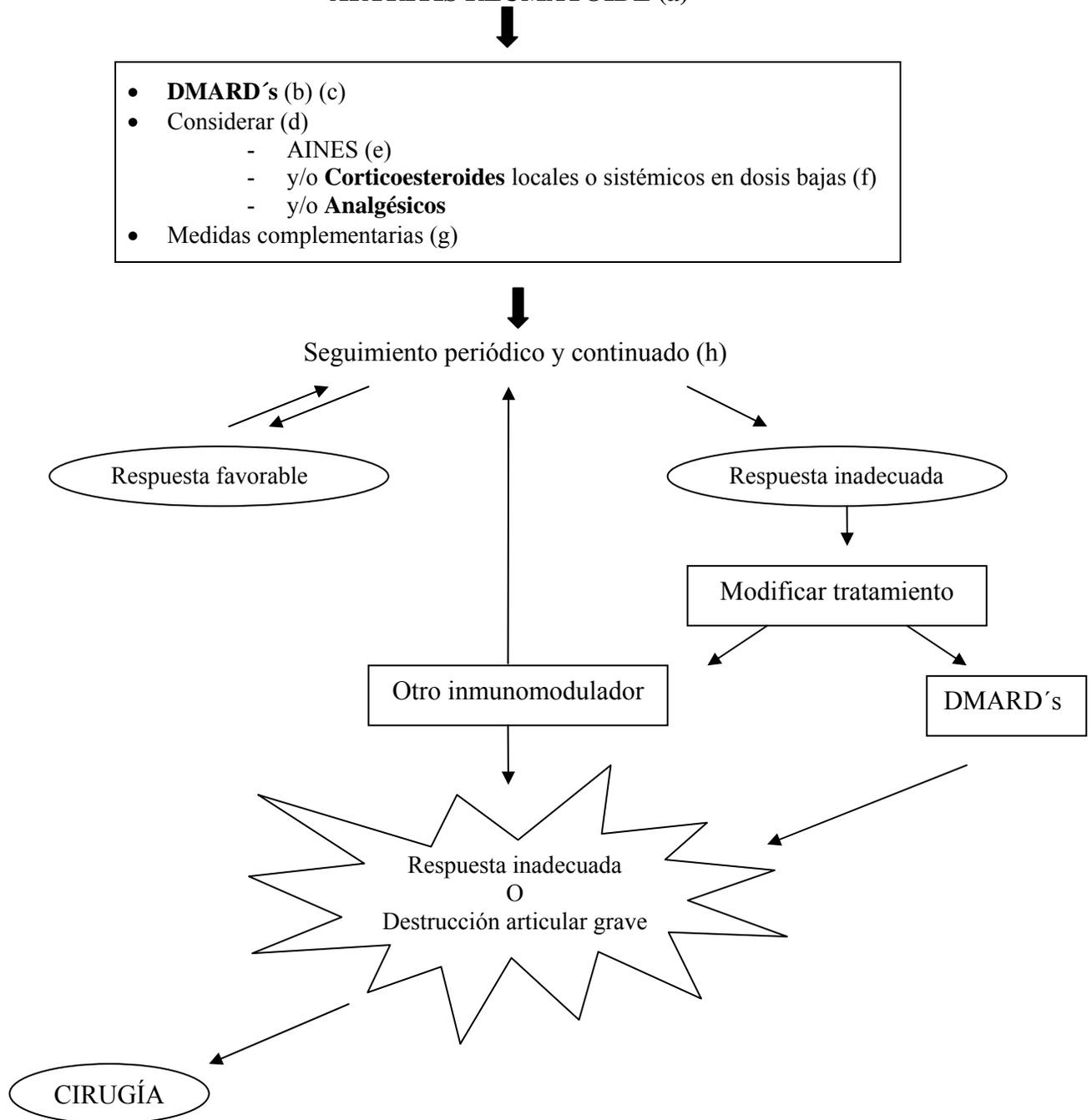


Figura 3. Estrategias de tratamiento de la AR en adultos (Sociedad Española de Reumatología y American College of Rheumatology)

(a) Diagnóstico precoz + evaluación y pronóstico individualizados; (b) Tan pronto como se establezca el diagnóstico; (c) Selección individualizada: monoterapia o asociación; (d) En función de la sintomatología (selección individualizada); (e) Considerar uso de gastroprotectores; (f) Considerar tratamiento preventivo de osteoporosis; (g) Información al paciente + fisioterapia + terapia ocupacional; (h) Evaluación de la respuesta y posible toxicidad al tratamiento.

Fuente: Escuela Andaluza de Salud Pública. Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos. Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) 2003; 19(4):13-16.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La AR no se puede prevenir, sin embargo hay una gran cantidad de medidas que se pueden tomar para prevenir el dolor, las cuales son especialmente importantes si ya se padece de la enfermedad (2).

1. **Factores educacionales y emocionales:** Las enfermedades crónicas, como la AR provocan un sentimiento de impotencia sobre los pacientes. Se debe informar muy bien al paciente de su enfermedad, describir sus fluctuaciones y las decisiones sobre el tratamiento. La educación de la familia y de los seres cercanos al paciente sirve como fuente de soporte emocional a largo plazo (6,11).
2. **Terapéutica física y ocupacional:** Comprenden los tratamientos no farmacológicos de la artritis. El terapeuta desarrolla un programa que el paciente puede seguir en su hogar, con sólo una vigilancia periódica (6).
3. **Descanso sistémico:** La cantidad de descanso sistémico requerido depende de la presencia y gravedad de la inflamación. Es conveniente el descanso total en pacientes con inflamaciones graves sistémicas y articulares. Cuando se presenta inflamación leve, dos horas de descanso al día pueden ser suficientes. El aumento de la actividad física debe hacerse de manera gradual (6).
4. **Descanso articular:** La disminución de la inflamación articular puede agilizarse mediante el descanso. La relajación y el estiramiento de la cadera y músculos de la rodilla, para evitar contracturas en flexión, pueden obtenerse al hacer que el paciente descanse en decúbito ventral durante 15 minutos (6).
5. **Ejercicio:** Los ejercicios terapéuticos se diseñan para conservar la movilidad articular, la fuerza muscular y la resistencia. Al inicio de la enfermedad, se toleran mejor los ejercicios pasivos; el flotar sobre el agua permite un ejercicio máximo isotónico e isométrico. Se debe eliminar cualquier ejercicio que produzca aumento del dolor una hora después de que se ha terminado de hacer (6).

Los ejercicios fuertes y repetitivos pueden aumentar el dolor articular, sin embargo el ejercicio es necesario para conservar el cartílago articular y remover los productos de desecho, al mismo tiempo que fortalece los músculos alrededor de la articulación (los músculos tonificados soportan la articulación y reducen el daño causado por la fatiga) (4).

Cantidades regulares y moderadas de ejercicio pueden aumentar la inmunidad (7).

Un estudio demostró que el número de articulaciones inflamadas disminuye en un 35% cuando se lleva a cabo un entrenamiento sobre los músculos que se encuentran en las articulaciones afectadas; otro grupo de estudio determinó una disminución en la destrucción articular (7).

Ha habido varias revisiones sobre el tema de los efectos del ejercicio en el curso de la artritis reumatoide. Todas estas revisiones concluyen que no hay efectos adversos en la actividad de la enfermedad o la destrucción articular al aumentar la actividad física. Se ha sugerido que el ejercicio aeróbico es superior al ejercicio anaeróbico; el ejercicio dinámico requiere el trabajo sobre los músculos y parece ser mejor que el ejercicio isométrico o estático (7).

Existe evidencia que el ejercicio sobre las articulaciones inflamadas puede resultar en lesiones hipóxicas que generan radicales libres que oxidan al factor reumatoide y al hialurón, resultando en productos de fragmentación que pueden alterar la función inmunológica y consecuentemente causar más daño articular (7).

6. **Frío y calor:** Se usan principalmente por sus efectos de relajación y analgesia del músculo. El calor radiante húmedo por lo general es más satisfactorio. El paciente ambulatorio encuentra muy convenientes los baños tibios de tina. El ejercicio puede llevarse a cabo mejor después de la exposición al calor. En algunos pacientes el dolor articular disminuye mediante la aplicación local de frío (6).
7. **Aparatos de ayuda:** El paciente con artritis importante de cadera o rodilla puede beneficiarse con un asiento elevado en el inodoro, barra para asirse o bastón (6).
8. **Férulas:** Las férulas pueden proporcionar alivio articular, reducir el dolor y evitar la contracción (6).
9. **Pérdida de peso:** Para los pacientes obesos, obtener el peso ideal reduce la tensión colocada sobre las articulaciones artríticas de las extremidades inferiores (6).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennet C, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. EEUU: W.B. Saunders Company. 1996.
2. Escuela Andaluza de Salud Pública. Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos. Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) 2003; 19(4):13-16.
3. Isselbacher, K.J., Braunwald E., Wilson J. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol I. 13^a ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 1994.
4. Kemper D. Healthwise Handbook. A self-care manual for you. 13th ed. Idaho:Healthwise; 1997.
5. Kremer J. M., Westhovens R., Leon M. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4Ig. N Engl J Med; 349:1907-1915, Nov 13, 2003.
6. Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 34^a ed. México D.F.: Manual Moderno; 1999.
7. Pool A, Axford J. The effects of exercise on the hormonal and immune systems in the rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2001; 40: 610-614

CAPITULO III

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMERA LINEA ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE´s)

Los AINEs son considerados como parte del tratamiento inicial de la AR y se utilizan a lo largo de la enfermedad como alivio sintomático (2), sin embargo, debido a la capacidad que tienen estos agentes para bloquear la actividad de la enzima ciclooxigenasa, poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Estos agentes se asocian a un amplio espectro de efectos adversos de tipo tóxico. Algunos de ellos, como la irritación gástrica, la hiperazoemia, la disfunción plaquetaria y la exacerbación de la rinitis alérgica y/o asma (4).

Ninguno de los diversos AINEs disponibles ha mostrado ser más eficaz que los restantes en el tratamiento sintomático de la AR. Dada además la variabilidad interindividual que existe en la respuesta a los mismos, la selección del agente más adecuado debería realizarse de forma individualizada, valorando en cada paciente su relación beneficio/riesgo, además de su conveniencia y costo (2).

La siguiente tabla muestra algunas características de los AINEs convencionales.

Tabla # 1. Características de los AINES (10).

Reducen la activación y sensibilidad de los nociceptores periféricos
Atenúan la respuesta inflamatoria
Pueden tener efecto central
No tienen potencial adictivo/ no causan dependencia
Presentan sinergia con los opioides (reducen la dosis de éstos últimos)
Se usan como parte de la analgesia multimodal
Útiles en la profilaxis del dolor
No causan depresión respiratoria
Causan menos náusea y vómitos que los opiáceos
No provocan cambios cognitivos

Fuente: Gajraj N. Cyclooxygenase-2 inhibitors. Anesth Analg. 2003; 96: 1720-38. IDIS No. 500661

ASPIRINA

El tratamiento con salicilato es de importancia decisiva para el programa terapéutico básico. Los salicilatos son fármacos baratos, bien tolerados, y está comprobada su eficacia para controlar la inflamación. El paciente debe comprender que esto requiere una dosis mayor que la utilizada para fines analgésicos únicamente. La mayor parte de los pacientes tendrá que tomar entre 3 y 6 g de aspirina al día. Todos los pacientes deben someterse a vigilancia para detectar signos de toxicidad mediante pruebas sanguíneas e información en caso de aparición de sordera, campanilleo en los oídos o intolerancia gastrointestinal. Gracias a la venta de aspirina amortiguada o con capa entérica, es posible encontrar preparaciones de salicilatos convenientes para casi todos los tipos de enfermos (1).

El ácido salicílico alivia dolor de poca intensidad, nacido de estructuras intergumentarias y no de vísceras y, en particular, cefalalgia, mialgia y artralgia. Los salicilatos se utilizan sobretodo para aliviar el dolor, más que cualquier otro tipo de fármacos. Su consumo a largo plazo no ocasiona tolerancia ni adicción y es menor su toxicidad que la de analgésicos opioides. Los compuestos de esta categoría alivian el dolor gracias a su acción periférica, aunque quizá también intervengan sobre el sistema nervioso central (3).

Desde hace casi 100 años, los salicilatos ocupan una posición sobresaliente en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Suprimen los signos clínicos e incluso mejoran el cuadro histológico en la fiebre reumática aguda, pero no modifican el daño tisular ulterior, como las lesiones cardíacas y otras alteraciones viscerales. Además de su efecto en la síntesis de prostaglandinas, el mecanismo de acción de los salicilatos en enfermedades reumáticas quizá también incluya efectos en otros procesos celulares e inmunitarios en el mesénquima y en tejidos conectivos (3).

Por la relación entre la fiebre reumática y los procesos inmunes, se ha orientado la atención a la capacidad de los salicilatos para suprimir diversas reacciones de antígeno-anticuerpo que incluyen la inhibición de la producción de anticuerpos, de la agregación antígeno-anticuerpo y de la liberación de histamina inducida por antígenos. Los salicilatos también influyen en el metabolismo del tejido conectivo y dichas manifestaciones pueden intervenir en su efecto antiinflamatorio (3).

En el caso del ácido acetilsalicílico o aspirina, su uso aprobado por la FDA es en el mantenimiento de la AR, fiebre reumática. La dosis máxima como analgésico y antipirético para adultos: 4 g/día (5).

OTROS AINE´s

Diclofenac

Es un antiinflamatorio que ha sido aprobado para diversos usos en Estados Unidos, dentro de los cuales se encuentran artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno y otros medicamentos. La dosis diaria corriente contra dichas enfermedades es de 100 a 200 mg en varias fracciones (3).

Uso aprobado por FDA: Tratamiento agudo u crónico de artritis reumatoide (5).

Dosis: (Drug)

Artritis reumatoide:

150-200 mg/día dosis divididas de 2, 3 ó 4 veces al día (100 mg/día del producto en liberación prolongada).

• ***Flurbiprofeno***

Las propiedades farmacológicas, indicaciones terapéuticas y efectos adversos de este medicamento son similares a las de los otros derivados antiinflamatorios de su grupo, como el ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno (3).

Uso aprobado por FDA: Tratamiento agudo o a largo plazo de los signos y síntomas de artritis reumatoide (5).

Dosis: (Drug)

Adultos: 200-300 mg/día dividido en 2 dosis.

• ***Ibuprofeno***

Su potencia analgésica es muy semejante a la de la aspirina. En artritis reumatoide y osteoartritis pueden administrarse dosis diarias incluso de 3200 mg en fracciones, aunque la dosis total habitual es de 1200 a 1800 mg también es posible su disminución (3).

Es posible administrar el ibuprofeno con leche o alimentos para reducir al mínimo los efectos adversos en el tubo digestivo (3).

Uso aprobado por FDA: Desórdenes reumáticos inclusive artritis reumatoide juvenil (5).

Dosis: (5)

En artritis reumatoide juvenil: 30-70mg/Kg/día dividido cada 6 ú 8 horas.

En niños:

<20 kg: Máximo: 400mg/d

20-30 kg: Máximo: 600mg/d

30-40 kg: Máximo: 800mg/d

>40 kg: dosis de adulto

En adultos:

400-800 mg/dosis 3-4 veces al día. Dosis máxima: 3.2 g/día.

- ***Indometacina***

La indometacina posee notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, que son semejantes a las de los salicilatos. Los efectos antiinflamatorios de la indometacina se manifiestan en sujetos con artritis reumatoide y otros tipos de estas enfermedades que incluyen gota aguda (3).

Este fármaco es más potente que la aspirina, pero las dosis que toleran los sujetos con artritis reumatoide no producen efectos que sean superiores a los de los salicilatos. La indometacina posee propiedades analgésicas diferentes de sus efectos antiinflamatorios, y hay datos de que actúa a nivel del sistema nervioso central y periférico (3).

Hay investigaciones en las que se utiliza la indometacina como antiinflamatorio en seres humanos, en las que se demostró que reduce el dolor, disminuye la hinchazón y la hipersensibilidad articulares, incrementa la potencia de prensión manual y reduce la duración de la rigidez matinal. El cálculo de su potencia en relación con los salicilatos señala que es de 10 a 40 veces mayor (3).

De manera general se inicia tratamiento con una dosis de 25 mg dos o tres veces al día, sin embargo, si con 75 a 100 mg de indometacina no se logra alivio en término de dos a cuatro semanas, habrá que considerar otro tratamiento. La incidencia y gravedad de los efectos adversos de la indometacina limitan su utilidad terapéutica; no obstante, dado que los efectos mencionados al parecer son mejor tolerados si se ingiere por la noche, una forma adecuada de aprovechar la eficacia de este fármaco y reducir al mínimo sus efectos adversos e indeseables es consumir una sola dosis alta (incluso 100 mg) a la hora de acostarse y dejar para la terapéutica diurna la combinación con otros AINEs mejor tolerados duración de la rigidez matinal, así como lograr analgesia satisfactoria hasta media mañana (3).

Uso aprobado por FDA: Mantenimiento de enfermedades inflamatorias, y desórdenes reumáticos, artritis gotosa aguda (5).

Dosis: (5)

Antiinflamatorio/ Desórdenes reumáticos:

Niños: 1-2 mg/kg/día en 2-4 dosis divididas.

Dosis máxima: 4 mg/kg/día; no exceder de 150-200 mg/día.

Adultos: 25-50 mg/dosis 2-3 veces al día. Dosis máxima: 200 mg/día.

• ***Ketoprofeno***

El ketoprofeno comparte las propiedades farmacológicas de otros derivados similares como el ibuprofeno, flurbiprofeno y naproxeno (3).

Uso aprobado por FDA: Tratamiento agudo o a largo plazo de artritis reumatoide (5).

Dosis: (5)

Niños mayores de 12 años y adultos:

Artritis Reumatoide: 50-75 mg de 3-4 veces al día hasta un máximo de 300 mg/día.

• ***Naproxeno***

El naproxeno tiene una vida media más larga que los demás fármacos con los que guarda semejanza estructural y funcional, por la misma razón puede proporcionarse dos veces al día (3).

Uso aprobado por FDA: Mantenimiento de enfermedad inflamatoria y desórdenes reumáticos, incluyendo artritis reumatoide juvenil (5).

Dosis: (5)

Niños mayores de 2 años

Artritis juvenil: 10mg/kg/día dividido en dos dosis.

Adultos:

Artritis reumatoide: 500-1000 mg/día dividido en dos dosis; se puede aumentar hasta 1.5 g/día de naproxeno base por un período de tiempo limitado.

• ***Piroxicam***

Es equivalente a la aspirina, indometacina o naproxeno en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide o la osteoartritis. Puede ser mejor tolerado que la aspirina o la indometacina. La ventaja principal del piroxicam es su vida media larga que permite administrar una sola dosis al día (3). El piroxicam ha sido aprobado en Estados Unidos para usarlo contra artritis reumatoide y osteoartritis. La dosis diaria usual es de 20 mg, a veces en dos fracciones. Dado que se necesita un período prolongado para alcanzar el estado de

equilibrio no han de esperarse respuestas terapéuticas máximas en un lapso de dos semanas (3).

Uso aprobado por FDA: Mantenimiento de enfermedad inflamatoria, tratamiento sintomático de artritis reumatoide aguda o crónica (5).

Dosis: (5)

Niños: 0.2-0.3 mg/kg/día en una dosis diaria.

Dosis máxima: 15mg/día.

Adultos: 10-20 mg/día en una dosis diaria.

Dosis superiores a 20 mg/día han sido usadas. No sobrepasar de 30-40 mg/día.

- ***Sulindac***

El sulindac posee las actividades clásicas de los AINES, y a pesar de que guarda relación estructural estrecha con la indometacina ha presentado menos de la mitad de la potencia de la indometacina (3).

Se ha utilizado más bien para tratar artritis reumatoide, osteoartrosis y espondilitis anquilosante. Los efectos analgésicos y antiinflamatorios del sulindac (400 mg/día) son similares a los que se logran con 4 g de aspirina al día; con 1200 mg de ibuprofeno/día y con 125 mg de indometacina/día. La dosis debe optimarse para cada enfermo pero la cantidad más común en adultos es de 150 a 200 mg dos veces al día (3).

Este fármaco casi siempre se administra con alimentos para reducir las molestias gástricas, y ello puede retrasar la absorción y disminuir su concentración en plasma (3).

Uso aprobado por FDA: Mantenimiento de enfermedad inflamatoria, desórdenes reumáticos, artritis gotosa aguda (5).

Dosis: (5)

La respuesta terapéutica máxima puede no alcanzarse antes de las tres semanas de tratamiento.

Niños: no se ha establecido.

Adultos: 150-200 mg cada 12 horas ó 300-400 mg/día. No se debe exceder los 400 mg/día.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

La ciclooxigenasa (COX) es una enzima que cataliza el metabolismo del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas. La actividad de la COX se asocia con sus dos isoformas distintas, COX-1 y COX-2. Se propone que la COX-1 tiene que el mantenimiento de la homeostasis. La COX-2 podría estar involucrada en los procesos fisiopatológicos como la inflamación, el dolor y la fiebre. Esta hipótesis ha dado paso al desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2, celecoxib, rofecoxib, y valdecoxib, por el momento. Estos medicamentos tienen una eficacia analgésica comparable con la de los AINEs convencionales. (10)

Usualmente, los inhibidores selectivos de la COX-2 se unen a las dos isoformas de la enzima de manera reversible, sin embargo, la cadena larga de estos inhibidores crea un fuerte complejo con la isoforma 2, atrasando la disociación, aumentando la potencia y la selectividad de la inhibición. (11)

Teóricamente, la utilización de AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 representa un menor riesgo de toxicidad gastrointestinal frente a los AINEs clásicos. Sin embargo, recientemente se ha generado una amplia controversia sobre esta hipótesis, al describirse ciertas irregularidades en la publicación de algunos estudios que la apoyaban, cuestionándose por tanto el supuesto beneficio de estos medicamentos sobre los AINEs convencionales. Por otra parte, la eficacia analgésica y antiinflamatoria de estos medicamentos resulta comparable la de los otros AINEs, (2,10) siendo su costo considerablemente más elevado. Además, carecen de efecto antiagregante (muchas veces necesario en estos pacientes) (2,10) y parece que podrían asociarse a un mayor riesgo de aparición de manifestaciones de toxicidad cardiovascular y renal, particularmente cuando se asocian con otros fármacos nefrotóxicos (2).

A continuación se describen brevemente algunos miembros de este grupo de fármacos.

- ***Celecoxib***

Es una sulfonamida que se distribuye ampliamente por los tejidos, ya que tiene un volumen de distribución de 400 L para una dosis de 200 mg. (10,12)

Es metabolizado por el citocromo P450, por lo que se pueden esperar interacciones con otros fármacos que usen este mismo sistema de metabolismo. (10)

Tiene una vida media de 11 horas. (10)

La dosis recomendada en la artritis reumatoide es de 100 a 200 mg cada 12 horas. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg. Dosis superiores a la máxima aconsejada aumentan las reacciones adversas (edema, retención hidrosalina, etc) (10,13).

En pacientes de raza negra, debe utilizarse inicialmente la dosis más baja (200 mg al día). Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 400 mg al día (13).

En ancianos (más de 65 años), se debe utilizar inicialmente la dosis más baja (200 mg al día). Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 400 mg al día (13).

Algunas interacciones del celecoxib son (13):

- Warfarina: puede elevar el índice del tiempo de protrombina (INR), por lo que se aconseja monitorizaciones periódicas, especialmente si se elevan las dosis.
- Ciclosporina, tacrolimus: Se ha indicado que la administración conjunta de AINES y ciclosporina o tacrolimus aumenta el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y del tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando se asocie celecoxib con cualquiera de estos medicamentos.
- Metotrexato: En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética (aclaramiento plasmático o renal) del metotrexato (en dosis reumatológicas). Sin embargo, se debe considerar una adecuada monitorización de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se asocien estos dos fármacos.

No está indicado el uso de celecoxib en niños (13).

Está aprobado por el FDA para el alivio de los síntomas de la artritis reumatoide, la osteoartritis (OA) y la poliposis adenomatosa familiar. (12)

A las dosis recomendadas, no se ha demostrado relación entre el medicamento y síntomas gastrointestinales, sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de sangrado gastrointestinal con el uso del celecoxib. (12)

- ***Rofecoxib***

Es una sulfona que se diferencia del celecoxib en que presenta una absorción rápida y completa, tiene un volumen de distribución menor (90 L) y es metabolizado más lentamente en el hígado. (12) Por lo general, sufre una reducción citosólica, independiente del citocromo P450 (10,12).

Tiene una selectividad 5 veces mayor por la COX-2 que el celecoxib, lo que supone una gran ventaja para su seguridad gastrointestinal. (12)

Su vida media es de 17 horas. (10,12)

Su eficacia es semejante a los inhibidores no selectivos de la COX. La dosis inicial recomendada para la artritis reumatoide es de 50 mg una vez al día (12).

La dosis para adultos, es inicialmente de 12,5 mg/24 h. Algunos pacientes pueden obtener beneficio adicional aumentando la dosis a 25 mg/24 h. Dosis máxima aconsejada, 25 mg/24h. Dosis superiores a 25 mg/día, aumentan el riesgo de síntomas gastrointestinales, edema o hipertensión (13).

En ancianos se aconseja vigilancia clínica al aumentar la dosis diaria de 12,5 mg a 25 mg.

En la insuficiencia renal no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min (13).

Está aprobado por el FDA para el tratamiento del dolor agudo, la dismenorrea primaria, y la osteoartritis. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la AR, sin embargo, todavía no tiene la aprobación del FDA para esta indicación (12).

Algunas interacciones del rofecoxib son (13):

- Warfarina: el rofecoxib puede aumentar el INR en un 8-12% aproximadamente, ya que puede desplazar a la warfarina de su unión a las proteínas plasmáticas. Cuando se debe usar un AINE y warfarina conjuntamente, se prefiere elegir el rofecoxib o celecoxib ya que no afectan la inhibición plaquetaria, siempre y cuando se realice el ajuste de dosis pertinente (12).
- Inhibidores de la angiotensina-convertasa (benzaprilo): observada ligera disminución del efecto antihipertensivo (promedio de aumento de la presión arterial media de 2,8 mm Hg). Al igual que con otros agentes que inhiben la ciclooxigenasa, en algunos pacientes con función renal comprometida, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA y rofecoxib puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible.
- Ciclosporina o tacrolimo: los AINEs puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando rofecoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.
- Metotrexato: ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato (23% de la ABC) tras dosis de rofecoxib de 75 mg/día (dosis 3 a 6 veces superior a la recomendada para la artrosis) administrado en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato 7,5 mg a 15 mg/semana. Considerar una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato.

Su uso no está indicado en niños (13).

- ***Valdecoxib y parecoxib***

Es una benzensulfonamida administrada por vía oral; es el metabolito activo del parecoxib, una prodroga que se administra vía intravenosa (11,12). Su volumen de distribución es igual que para el rofecoxib (~86 L). Valdecoxib, pero no parecoxib, se distribuye ampliamente en los eritrocitos (13). Se metaboliza en el citocromo P450. (11)

A dosis terapéuticas, el valdecoxib no inhibe a la COX-1. Su vida media es de 8 horas (11)

La dosis usada en la artritis reumatoide es de 10 mg por día. (10)

Tienen una selectividad 5 veces mayor por la COX-2 que el celecoxib (12).

Esta aprobado por el FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis y dismenorrea. (11)

No se debe administrar el valdecoxib en pacientes alérgicos a la aspirina. Este medicamento puede causar serios efectos adversos en la piel. Se ha reportado la aparición de casos del síndrome Steven-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme, con el uso del valdecoxib. Los pacientes que sean alérgicos a las sulfas no deben tomar este medicamento. (11)

El parecoxib se convierte rápidamente en valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa, por hidrólisis enzimática en el hígado, tras su inyección im o iv. Tiene una vida media plasmática de aproximadamente 22 minutos. (13)

El parecoxib está indicado para el alivio del dolor postoperatorio (13).

Algunas interacciones del parecoxib son (13):

- Warfarina: se recomienda precaución, en especial durante los primeros días de tratamiento ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas
- Ciclosporina o tacrolimus: Se ha sugerido que la administración simultánea de AINES y ciclosporina o tacrolimus incrementa el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y el tacrolimus. Cuando se administren simultáneamente parecoxib sódico y cualquiera de estos medicamentos, debería monitorizarse la función renal.
- Metotrexato: en estudios de interacción en pacientes con artritis reumatoide que recibían semanalmente metotrexato por vía intramuscular, valdecoxib administrado por vía oral (40 mg/12 h) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Sin embargo, debe considerarse una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administren conjuntamente estos medicamentos.

La seguridad y eficacia no han sido establecidas en niños menores de 18 años. Uso no recomendado.

• ***Etoricoxib***

Este fármaco tiene la más alta selectividad por la COX-2 conocida. Es aproximadamente 3 veces más específico que el rofecoxib, valdecoxib y parecoxib, y es casi 15 veces más selectivo que el celecoxib (12).

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. El volumen de distribución es de unos 120 litros. El etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica es la catalizada por las enzimas del CYP. El fármaco tiene una semivida de unas 22 horas (13).

El etoricoxib se encuentra autorizado en Europa el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR) y el dolor; y los signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos (13).

La dosis recomendada es la siguiente (13):

- Artrosis: dosis recomendada es de 60 mg/24 h.
- Artritis reumatoide: dosis recomendada es de 90 mg/24 h.
- Artritis gotosa aguda: dosis recomendada es de 120 mg/24 h. Etoricoxib 120 mg solo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.

El etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad (13).

En la insuficiencia renal no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de > 30 ml/min. El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min .

En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días cuando la terapia con etoricoxib se inicie o la dosis de etoricoxib se cambie.

Algunas interacciones del etoricoxib son (13):

- Ciclosporina y tacrolimo: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.
- Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg
- Aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda la adecuada monitorización por toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.
- Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

- **Meloxicam**

El meloxicam presenta un cierto grado de selectividad hacia la COX-2 (inducible), en relación a la COX-1 (constitucional) (13).

El meloxicam se indica en el tratamiento sintomático de corta duración de las crisis agudas de osteoartritis: tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide (poliartritis crónica); y en la espondilitis anquilosante (13).

La dosis por vía oral, rectal puede ser la siguiente (13):

- Osteoartritis: 7,5 mg/24 h, incrementando en caso necesario a 15 mg/24 h.
- Artritis reumatoide: 15 mg/24 h. En ancianos, la dosis recomendada para el tratamiento a largo plazo es de 7,5 mg/24 h. En pacientes con riesgo aumentado de reacciones adversas, dosis inicial, 7,5 mg/24 h.

Al administrar por vía oral la dosis total diaria se debe dar en una sola toma, con agua u otro líquido, durante las comidas. Por vía rectal se recomienda realizar la administración rectal durante el tiempo más corto posible, debido al riesgo de toxicidad local (13).

Algunas interacciones del meloxicam son (13):

- Anticoagulantes orales: se ha observado que algunos antiinflamatorios no esteroídicos (ácido mefenámico, fenilbutazona, piroxicam, sulindac) pueden dar lugar a un incremento del efecto anticoagulante con riesgo de hemorragias, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.
- Antihipertensivos: se ha observado que algunos antiinflamatorios no esteroídicos (flurbiprofeno, indometacina), pueden dar lugar a una disminución de la acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Metotrexato: se ha observado que algunos antiinflamatorios no esteroídicos (indometacina, naproxeno), pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad, por inhibición competitiva del mecanismo de excreción renal.

No se recomienda el empleo de AINEs en niños menores de 14 años (13).

GLUCOCORTICOIDES

Hay dos aspectos en la artritis reumatoide importantes de recordar para entender el uso de los glucocorticoides en esta enfermedad. Primero, los síntomas de inflamación, debidos en parte al infiltrado de linfocitos en el tejido sinovial, pueden aliviarse con el uso de AINEs; y segundo, la erosión progresiva, puede ser inhibida por los DMARDs, tales como el metotrexate y los bloqueadores del TNF- α . Este proceso es generado por la infiltración sinovial de macrófagos. Ambos procesos se relacionan íntimamente, pero son independientes uno del otro y pueden responder diferente frente a distintas intervenciones. Los glucocorticoides tienen influencia sobre el proceso inflamatorio, especialmente durante los primeros meses de tratamiento; sobre el proceso erosivo, el efecto se hace evidente después de un período más prolongado de tiempo. (6)

Los glucocorticoides tienen un marcado efecto en el sistema inmunológico, interfiriendo con la red de citoquinas y enzimas inflamatorias, con moléculas de adhesión, factores de permeabilidad, y con la función y supervivencia celular. (6)

El mecanismo de acción primario de los glucocorticoides involucra la difusión pasiva de los glucocorticoides circulantes a través de la membrana plasmática; posteriormente éstos unen a receptores intracelulares específicos presentes en todos los tipos celulares y modifican la expresión de ciertos genes, incluyendo los de la IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-10, ciclooxigenasa 2, y otros. (7,9)

Los glucocorticoides son efectivos para reducir los síntomas de la inflamación en la AR. En regímenes de corta duración (< de 1 año), los glucocorticoides se utilizan para controlar los síntomas en períodos en los que la enfermedad no se encuentra controlada, ya sea con la misma terapia antirreumática de base o mientras se observan los efectos de algún otro DMARD. Este tipo de uso por lo general se denomina terapia de puente. En los pacientes a los que no se les han podido controlar los síntomas efectivamente, ya sea por falla terapéutica o por efectos adversos, los glucocorticoides se utilizan por largos períodos de tiempo. Estos medicamentos también pueden ser prescritos para la prevenir la progresión del daño articular, medido por medios radiológicos. (7)

Después de un tiempo, los efectos sintomáticos disminuyen cuando los glucocorticoides se usan como coayuvantes de otros DMARDs , aunque la necesidad de estos últimos se ve disminuida cuando la terapia con GC se continúa. Aparte del efecto sintomático, se ha venido haciendo evidente que el uso de los GC puede reducir la progresión de las erosiones en pacientes con AR, efecto que parece persistir inclusive cuando se han suspendido los glucocorticoides. (6)

Las guías del American College of Rheumatism para el 2002, establecen que las dosis bajas de glucocorticoides (≤ 10 mg diarios de prednisolona) son altamente efectivas para el alivio de los síntomas en pacientes con AR. (4,6)

La dosis inicial típica es de 5 a 10 mg de prednisona al día. En casos de exacerbación aguda cabe recurrir a dosis mayores (típicamente 20 a 40 mg/día) (3).

Para trastornos más graves, la dosis inicial de glucocorticoides debe ser suficiente para suprimir la enfermedad con rapidez y minimizar el daño místico resultante. Algunos expertos recomiendan glucocorticoides sólo para ganar tiempo ante la enfermedad progresiva que no muestra respuesta a tratamientos de primera elección. En este caso, los glucocorticoides proporcionan alivio hasta que otros antirreumáticos de acción más lenta como el metotrexate u oro, surtan efecto (3).

La dosis de mantenimiento aceptadas según la FDA van de 5 a 7.5 mg/día, sin embargo se puede ajustar la dosis de ser necesario (5).

Los efectos secundarios pueden dividirse en: aquellos que son inmediatos, tardíos e idiosincráticos. Los inmediatos incluyen la retención de líquidos, el aumento de peso, hipertensión, aumento de la presión ocular y alteraciones en el estado de ánimo. Los efectos tardíos comprenden cambios óseos (osteoporosis por ejemplo), hipertensión, alteraciones lipídicas, supresión adrenal, entre otras. Ejemplos de reacciones idiosincráticas son la osteonecrosis y desarrollo de cataratas. (9)

Muchas de estas reacciones tardan varios meses o años para ser clínicamente relevantes, y por lo tanto, los pacientes no descontinúan la terapia sino después de un tiempo prolongado. (9)

Se han relacionado las dosis altas de los GC con el desarrollo de infecciones severas, sin embargo, el riesgo con dosis bajas diarias no ha sido probado aún. Los GC son generalmente utilizados concomitantemente con otros inmunosupresores (metotrexate y otros), por lo que no se ha podido establecer relación entre el uso de dosis bajas de GC y las complicaciones infecciosas de éstos medicamentos. (9)

La intolerancia a la glucosa o la diabetes mellitus se pueden presentar, aunque no son comunes. (6,9) Estas alteraciones metabólicas son consecuencia del uso prolongado de la

terapia con GC. La supresión adrenal del eje hipotálamo-hipófisis es una complicación de la terapia a largo plazo con dosis altas de glucocorticoides. (9)

Por lo general, unos de los primeros efectos adversos que se presentan son la equimosis y el adelgazamiento y atrofia de la piel. La equimosis podría deberse a la disminución en la integridad de la estructura vascular. (6,9) Otros efectos dermatológicos incluyen el acné, hirsutismo, alteración en la curación de heridas, y *cara de luna*. (9)

Aunque no son comunes, los efectos gastrointestinales con el uso de dosis bajas de glucocorticoides incluyen úlceras, pancreatitis, y perforaciones intestinales. En la AR, los GC son utilizado junto con los AINEs, por lo que es difícil determinar el papel de cada uno de estos medicamentos en la patología gastrointestinal. La combinación de los AINEs con los GC aumentan de 2 a 4 veces el riesgo de los efectos gastrointestinales adversos. (9)

Muchos de los pacientes presentan síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo depresión e insomnio. Es difícil determinar si estas alteraciones son consecuencia del uso de estos medicamentos o si se deben a la enfermedad en sí. (9)

El uso prolongado de GC sistémicos (orales o inhalados) puede llevar al desarrollo de cataratas subcapsulares, aumento de la presión intraocular, y raramente glaucoma. Las cataratas podrían ser el resultado de la formación de partículas, y la inhibición de la bomba de sodio/potasio, aumentando el contenido de agua en el lente. (6) No está claro que dosificación o duración de la terapia con estos medicamentos es crítica para la aparición de estos efectos adversos. (9)

La retención de líquidos y la hipertensión se asocian frecuentemente con el uso de dosis bajas de GC. No se ha determinado la implicación del uso de los glucocorticoides en el desarrollo de la aterosclerosis prematura. (9) La asociación de la artritis con un aumento en el riesgo cardiovascular podría relacionarse con el estado de inflamación prolongada. (6)

Los mecanismos de la osteoporosis inducida por glucocorticoides incluyen el aumento de la función de los osteoclastos (hay disminución en la absorción del calcio, y un aumento de la pérdida renal de este mineral), y una inhibición directa de la función de los osteoblastos, así como la promoción de la sobrevivencia de los osteoclastos. Aunque no se conoce la prevalencia exacta, se estima que más de la mitad de los pacientes que usan glucocorticoides pierden suficiente cantidad de hueso como para provocar fracturas óseas. En el primer año se puede perder hasta el 15% de masa ósea en pacientes que requieren de al menos 10 mg/día de prednisolona. Existe controversia con respecto a la pérdida ósea, ya que algunos autores afirman que los glucocorticoides podrían prevenir la misma. Un mecanismo por el cual estos medicamentos pueden prevenir esta pérdida podría ser por medio de la inhibición de las citoquinas inflamatorias (TNF, IL-1), al aumentar la actividad de los osteoclastos en los pacientes con AR con inflamación sistémica activa. También podría influir el hecho que los corticosteroides pueden mejorar la movilidad de estos pacientes. Algunas medidas farmacológicas preventivas para la osteoporosis podrían ser: administración de vitamina D, calcio, terapia de reemplazo hormonal para hombres y mujeres si fuera necesario, y terapia

con bifosfonatos. La terapia con bifosfonatos ha demostrado mejorar la densidad ósea y disminuir el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis inducida por GC, sin embargo, no curan la osteoporosis inducida por GC. (6,9)

La osteonecrosis es una complicación ósea poco común entre pacientes tratados con dosis bajas de glucocorticoides, menores a 20 mg/día. (6)

Lamentablemente, debido a sus efectos adversos, los GC no son utilizados como monoterapia para el tratamiento de la AR, sino en conjunto con otros DMARDs para aumentar la efectividad de éstos últimos. (9)

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los efectos adversos de los glucocorticoides según la probabilidad de que ocurran. (7)

Tabla # 1. Toxicidad de los glucocorticoides. (7)

Sistema afectado	Dosis altas	Dosis altas y bajas
General	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones 	Definitiva: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • Redistribución de la grasa corporal • Cara de luna
Musculoesqueléticos	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Osteonecrosis 	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis • Miopatías • Síntomas de abstinencia
Gastrointestinales	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis • Ruptura intestinal • Ruptura de divertículos 	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Úlcera péptica
Cardiovasculares	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Anormalidades en los lípidos • Aterosclerosis 	
Reproductivas	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades fetales 	
Neurológicas	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Psicosis 	
Oculares		Definitiva: <ul style="list-style-type: none"> • Cataratas • Glaucoma

Cutáneas	Probable: <ul style="list-style-type: none"> • Retraso en la curación de heridas 	Definitiva: <ul style="list-style-type: none"> • Acné • Hirsutismo • Púrpura • Atrofia cutánea
Endocrinas		Definitiva: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus

Fuente: Laan R, Jansen T, van Riel P. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999; 38: 6-12

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennet C, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. EEUU: W.B. Saunders Company. 1996.
2. Escuela Andaluza de Salud Pública. Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos. Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) 2003; 19(4):13-16.
3. Hardman J, Limbird L. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Volumen I. 10^a ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
4. Isselbacher, K.J., Braunwald E., Wilson J. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol I. 13^a ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 1994.
5. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook 2003-2004. 11th ed. Canadá: Lexi-Comp; 2003.
6. Bijlsma J, Boers M, Saag K, Furst D. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis. 2003; 62(11): 1033-1037. IDIS No. 506228
7. Laan R, Jansen T, van Riel P. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1999; 38: 6-12
8. Harburz M, Jessop D. Is there a defect in cortisol production in rheumatoid arthritis?. Rheumatology. 1999; 38: 298-302
9. Moreland L, O'Dell J. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002; 46(10): 2553-2563. IDIS No. 488161
10. Gajraj N. Cyclooxygenase-2 inhibitors. Anesth Analg. 2003; 96: 1720-38. IDIS No. 500661
11. Chavez M, Dekorte C. Valdecoxib: a review. Clin Ther. 2003; 25(3): 817-851. IDIS No. 496360
12. McMurray R, Hardy K. Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. Am J Med Sci. 2002; 323(8): 181-89. IDIS No. 479383
13. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Base de datos de medicamentos para farmacia. Versión CD-ROOM. 2003

CAPITULO IV

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE SEGUNDA LINEA TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Los agentes modificadores de la enfermedad, llamados en inglés DMARDs (disease modifying arthritis rheumatoid drugs) incluyen, entre otros, a la azatioprina, el metotrexato, las sales de oro, la ciclofosfamida, y la penicilamina.

La azatioprina, el metotrexato y la ciclofosfamida fueron usados por primera vez en el tratamiento de la artritis reumatoide hacia 1950. Su uso se restringía a los pacientes con enfermedad refractaria, debido los problemas de toxicidad. Actualmente, se introducen estos compuestos más temprano en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide (15).

Los mecanismos de acción de estas drogas de segunda línea que son responsables de la mejoría en la AR no están claramente identificados. Probablemente estos medicamentos actúan en diferentes etapas del proceso patológico de la enfermedad (2).

El uso del **metotrexate** como la primera opción de los medicamentos de segunda línea ha aumentado a nivel mundial, debido a su rápido pico de acción y a su eficacia y tolerabilidad superior. Los beneficios clínicos de la terapia con metotrexate se ven en menos de tres semanas de iniciado el tratamiento, y su mejoría máxima se ve en promedio a los seis meses de tratamiento (2).

En la última década el metotrexate en dosis bajas dadas semanalmente, se ha convertido en el medicamento más empleado de esta línea de tratamiento, se cree que el metotrexate en dosis bajas tiene un inicio de acción muy rápido, lo cual resulta en una considerable reducción en el grado de sinovitis con un mínimo de toxicidad (2).

Las drogas antimaláricas aparecieron al descubrirse que eran útiles en el tratamiento de AR a largo plazo. Posteriormente los estudios indicaron que el sistema inmune cumple un papel muy importante en la patogénesis de la enfermedad, por lo que se introdujeron medicamentos que modificaran las funciones del sistema inmune, como la penicilamina, azatioprina, agentes alquilantes como la ciclofosfamida y el clorambucil, y más recientemente la ciclosporina (2).

Los medicamentos antimaláricos y las sales de oro se reservan para los pacientes con una artritis agresiva que avanza a paso muy lento. La azatioprina es usada principalmente en pacientes con enfermedad progresiva que ha sido refractaria al tratamiento con metotrexate o sales de oro. La sulfasalazina ha sido uno de los fármacos más utilizados en Europa, al

contrario de la penicilamina cuyo uso ha caído considerablemente. La toxicidad de la ciclofosfamida y del clorambucil, ha limitado mucho su uso, sin embargo han probado su efectividad en pacientes cuyos síntomas han sido totalmente resistente a todos los otros fármacos. Finalmente, la **ciclosporina**, es el fármaco más recientemente introducido a esta amplia gama de medicamentos de segunda línea, y es comúnmente utilizado en pacientes con una AR severa y progresiva en la que otras medicaciones han fallado. Hasta el momento estos medicamentos toman un papel fundamental en el tratamiento de la AR, sin embargo su utilización en el futuro dependerá de los resultados de estudios acerca de su seguridad y eficacia en tratamientos a largo plazo (2).

La efectividad de un agente modificador se mide por medio de (15):

- Supresión de la inflamación articular, que lleva a la reducción del dolor y rigidez
- Reducción del daño radiológico
- Toxicidad inherente

El progreso clínico durante el tratamiento con estos fármacos de segunda línea, es monitorizado en términos de disminución del dolor, el progreso funcional del paciente, la evidencia de inflamación sinovial durante la oscultación física, y datos de reactantes de inflamación en fase aguda como lo son la eritrosedimentación y concentración en plasma de la proteína C reactiva (PCR). Por lo general la mejoría a estos casos no ocurre sino varias semanas después de haber iniciado el tratamiento, y la respuesta máxima no se logra sino en varios meses. Si no ocurre mejoría en un plazo de cuatro a seis meses de tratamiento, se sugiere un cambio en la terapia, tales como modificaciones en los regímenes de AINES o corticoesteroides, aumento de dosis o adición de algún fármaco de segunda línea o disminución de la dosis de algún fármaco de segunda línea para aumentar la dosis de otro (2).

El riesgo de efectos tóxicos es una importante consideración en la escogencia de una terapia u otra, estos efectos tóxicos difieren en cuanto a frecuencia, tipo y severidad. En cuanto a tratamientos cortos se ha visto que el oro intramuscular es el fármaco con mayor toxicidad y que los fármacos antimaláricos y el metotrexate son los menos tóxicos. La toxicidad de la sulfasalazina, azatioprina y penicilamina es intermedia. En cuanto a tratamientos a largo plazo, los fármacos antimaláricos y el oro intramuscular fueron los menos tóxicos de todos los medicamentos de segunda línea. El índice de toxicidad del metotrexate, azatioprina y penicilamina es similar entre ellos y comparable con muchos de los fármacos AINES (2).

Estos medicamentos de segunda línea son comúnmente adicionados a la terapia de AINES y/o de corticoesteroides que el paciente esté tomando en ese momento (2).

A continuación se describirán las características de algunos DMARDs.

Sales de oro

Las sales de oro se han utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide desde 1929. Posteriormente, el valor terapéutico de estos compuestos se confirmó por medio de estudios controlados, confirmando la reducción en la actividad de la enfermedad, y la disminución del daño al cartílago. Se conocen numerosos compuestos de oro para el tratamiento de la AR, siendo el más utilizado el tiomalato sódico de oro, por la vía parenteral (12).

Las sales de oro se utilizan para tratar la artritis reumatoide y casi siempre se les reserva para sujetos con enfermedad progresiva que no han obtenido alivio satisfactorio con antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, los compuestos de oro son sustancias utilizadas en intentos de detener la evolución de la enfermedad e inducir remisiones que se prolongan por varios meses después de terminado el tratamiento. Las sales de oro quizá sean los únicos agentes modificadores de la enfermedad en conseguir tales remisiones. Sin embargo, también sean los únicos en provocar efectos secundarios más comúnmente que otros DMARDs (11,12).

Cerca de la tercera parte de los pacientes experimentan reacciones tóxicas a la terapéutica con oro; el índice de mortalidad es inferior al 0.4%. Las manifestaciones de toxicidad son similares a las del envenenamiento por otros metales pesados e incluyen dermatitis (leve a exfoliativa y pruriginosa), estomatitis, neutropenia, nefritis y reacciones nitritoides. Los efectos secundarios de la terapia oral son menos frecuentes que con las sales de oro por vía intramuscular, aunque es común que haya diarrea (6).

La toxicidad grave quizá requiera corticosteroides para controlarla y la falta de respuesta puede ser indicación para el uso cuidadoso de penicilamina o dimercaprol (BAL) como agentes quelantes del oro (6).

El mecanismo de acción de estas sales no se conoce todavía, aunque se han hecho varias propuestas. Estudios *in vitro* han demostrado las propiedades supresoras de estos compuestos. El tiomalato sódico de oro podría reducir la actividad quimiotáctica de los monocitos *in vitro*, e inhibir la proliferación inducida por mitógenos o interleucina 2 (IL-2). Con base en su potencial para causar dermatitis, se ha sugerido que el oro podría alterar el balance de citoquinas a favor de reacciones alérgicas de tipo inmunitario. El oro podría actuar como un inmunoestimulador *in vivo*, ya que se observa un aumento en la cantidad de células productoras de IL-10, IL-6, e IFN gama; así como un aumento en la concentración de IL-10 al principio de la terapia (12).

En resumen, el oro podría actuar tanto como inmunosupresor de células inflamatorias, así como estimulador de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y el INF gama (12).

El tiomalato sódico de oro, se puede administrar por vía intramuscular profunda y sus dosis varían (5):

Niños

Inicio: Se recomienda una dosis de prueba de 10 mg, seguido de 1mg/kg/semana por 20 semanas.

Mantenimiento: 1 mg/kg/dosis con intervalos de tratamiento de 2 a 4 semanas a lo largo del tratamiento en el que se obtenga mejoras clínicas y no aparezcan efectos tóxicos.

Adultos

10 mg la primera semana, 25 mg la segunda semana, y luego una dosis de 25 a 50 mg-semana hasta una dosis acumulada de 1 g. Si se da mejoría sin efectos tóxicos, administrar 25 a 50 mg cada 2 ó 3 semanas por intervalos de 2 a 20 semanas, luego cada 3 a 4 semanas por tiempo indefinido.

El efecto antirreumático del oro se obtiene no antes de 12 semanas de tratamiento. Se ha observado que las concentraciones séricas del oro no se correlacionan con los efectos clínicos del mismo (12).

Metotrexato

En la actualidad el metotrexato podría ser el tratamiento preferido para los pacientes con AR grave que no responden a los AINES. Por lo general este fármaco se tolera bien y a menudo produce un efecto benéfico en 2 a 6 semanas, en comparación con los 2 a 6 meses que demora el inicio de la acción de medicamentos del tipo del oro, penicilamina y antipalúdicos (6), sin embargo, raramente se alcanzan verdaderas remisiones en los pacientes que lo usan (16).

La dosis inicial ordinaria es de 7.5 mg de metotrexato por vía oral una vez a la semana. Si el paciente ha tolerado el medicamento, pero no hay respuesta en un mes, la dosis puede aumentarse a 15 mg por semana (5). Muchos de los pacientes no tolerar las dosis necesarias para alcanzar los beneficios terapéuticos óptimos, aún cuando se utilizan suplementos de folatos simultáneamente (16).

Los efectos adversos más frecuentes son la irritación gástrica y la estomatitis (6). No exceder de 20 mg/semana (5).

No puede usarse en pacientes con enfermedad hepática, pulmonar o renal preexistente, o en pacientes que quieren continuar con el consumo de alcohol, aunque sea socialmente (16).

Se ha reportado el uso de metotrexate y ciclosporina conjuntamente en pacientes que no respondían a la dosis máxima del primero. La ciclosporina aumenta el área bajo la curva del metotrexate en un 29%, aproximadamente. Se observa una mejoría notable, pero se asocia con daño renal (16).

Serie de Actualización Profesional 2004

CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 21 años a su servicio
INIFAR-Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

Con la combinación de metotrexate, sulfasalazina e hidrocloroquina la respuesta clínica ha sido favorable y la toxicidad menor que en pacientes tratados solo con metotrexate. La combinación de metotrexate y sulfasalazina es tan efectiva como el uso de metotrexate y hidroxiclороquina. Sin embargo, esta triple terapia no es muy utilizada en pacientes refractarios (16).

Sulfasalazina

La sulfasalazina fue desarrollada sintéticamente en los años 40. La idea fue combinar un antibiótico, la sulfapiridina, con un antiinflamatorio, el ácido salicílico, por medio de un enlace azo (14).

La sulfasalazina es descompuesta en el intestino grueso por medio de enzimas bacterianas en ácido aminosalicílico y sulfapiridina. Ambas sustancias alcanzan el líquido sinovial a concentraciones ligeramente menores que las plasmáticas (14).

La sulfasalazina ejerce sus efectos sobre la flora normal del intestino, en la función de las células inflamatorias, en la producción de anticuerpos, la neovascularización sinovial, y por medio de un aumento en la acción antirradicales libres (14).

Este medicamento se ha establecido como un agente de segunda línea para la AR, con un efecto similar al del oro, la penicilamina y el metotrexate (6,14). La sulfasalazina suele introducirse a dosis de 0.5g por día, y se aumenta luego cada semana en 0.5g hasta que el paciente mejora o hasta que la dosis diaria alcanza 3 g (6).

Existe escasa evidencia del uso de la sulfasalazina en combinación con otros medicamentos, en el tratamiento de la artritis reumatoide (14).

La toxicidad de la sulfasalazina está bien definida, y por lo general, incluye alteraciones leves en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central; así como reacciones hematológicas y hepáticas. Se ha reportado la aparición de agranulocitosis y pancitopenia (14).

Azatioprina

La azatioprina es un derivado imidazol de la 6 mercaptopurina; antagoniza el metabolismo de las purinas y puede inhibir la síntesis de DNA y RNA, y proteínas; puede también interferir con el metabolismo celular y inhibe la mitosis. (5,15)

El mecanismo de acción en artritis reumatoide y otras enfermedades inmunológicas es desconocido, pero se relaciona a inmunosupresión. (8)

La dosis para adultos y niños es la siguiente (7):

En artritis reumatoide, en adultos, pueden ser efectivas dosis mas bajas, 1 mg/Kg/día durante 6-8 semanas; incrementando en 0.5 mg/Kg cada 4 semanas hasta observar respuesta o hasta 2.5 mg/Kg/día. (5) Se ha reportado que la azatioprina es menos efectiva para la artritis reumatoide que el metotrexate, sin embargo es muy útil en pacientes con enfermedad severa que no responde a otros tratamientos. (9) La duración del tratamiento variara según la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica (puede que no se evidencie hasta después de varios días o semanas del inicio del tratamiento). Si no aparece mejoría en 3 meses, considerar la interrupción del tratamiento. (7)

Se hace un ajuste de dosis en caso de alteración renal (7):

Clcr 10-50ml/min: administrar 75% de la dosis normal diaria

Clcr < 10ml/min: administrar 50% de la dosis diaria normal

Algunas interacciones de la azatioprina

- Anticoagulantes orales: disminución del efecto anticoagulante por posible antagonismo de su efecto.

-IECA (captoprilo, enalaprilo): puede producirse una potenciación de la toxicidad. No se ha establecido el mecanismo.

La respuesta en artritis reumatoide puede no ocurrir hasta los 4-6 meses de tratamiento, y es efectiva por largos períodos de tiempo (15).

Los efectos adversos dominantes son tres: la supresión de la médula ósea, la intolerancia gastrointestinal, y las infecciones. Los efectos más comúnmente reportados son las náuseas, vómitos y la leucopenia (15).

Nota: La inmunosupresión crónica con azatioprina incrementa el riesgo de neoplasias. El médico que utiliza esta droga debe estar familiarizado con los riesgos que conlleva así como con el potencial mutagénico en hombres y mujeres y los posibles efectos hematológicos. (10)

Penicilamina

Puede usarse en la AR grave con actividad reumática continua, a pesar del tratamiento con los fármacos descritos. Es posible que sea eficaz en algunos de estos pacientes, aunque la toxicidad es importante. No se conoce su mecanismo de acción. Hasta un 50% de los enfermos presentan ciertos efectos secundarios como úlceras bucales, pérdida del gusto, fiebre, exantemas, trombocitopenia, leucopenia y anemia aplásica; puede haber proteinuria y síndrome nefrótico. Al parecer este medicamento induce enfermedades autoinmunes (miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, síndrome de Goodpasture). No debe de usarse en embarazo (6).

Si se utiliza la penicilamina, debe comenzarse con dosis pequeñas: 250 mg/día, con aumentos de 125 mg cada 2 a 3 meses hasta un máximo de 0.75 a 1 g/día. Se administra entre las comidas para aumentar su absorción (6).

Medicamentos antimaláricos

El antipalúdico de uso más frecuente en la AR es el sulfato de hidroxiclороquina, que debe reservarse para enfermos con afección leve, ya que sólo 25 a 50% responde y en algunos de esos casos, hasta después de 3 a 6 meses de tratamiento. La ventaja de la hidroxiclороquina es su toxicidad comparativamente baja (6).

Una dosis de 200 a 400 mg/día reduce al mínimo la posibilidad de reacciones tóxicas. La más importante, la retinitis pigmentaria que causa pérdida de la visión, por fortuna es rara cuando la dosis se mantiene baja; si se utiliza para tratamiento prolongado se debe hacer una revisión oftalmológica dos veces al año. Otras reacciones incluyen neuropatías y miopatías de los músculos esquelético y cardíaco, que suelen disminuir cuando se suprime el fármaco (6).

En la siguiente tabla se hace un resumen de la dosificación de los agentes modificadores de la enfermedad.

Tabla 1. Fármacos de segunda línea en el tratamiento de la AR con su dosificación.

Tipo de droga	Dosis recomendada
Compuestos de oro	
<ul style="list-style-type: none"> • Tiomalato sódico de oro 	IM: dosis única de 10 mg, seguido de 25 mg una vez a la semana realizar antes una prueba de sensibilidad. Dosis de mantenimiento: 50 mg una vez a la semana.
<ul style="list-style-type: none"> • Aurotioglucosa 	IM: dosis única de 10 mg, seguido de 25 mg una vez a la semana realizar antes una prueba de sensibilidad. Dosis de mantenimiento: 50 mg una vez a la semana.
<ul style="list-style-type: none"> • Aronofin 	VO: 3 – 6 mg por día.
Fármacos antimaláricos	
<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina 	VO: 400 – 600 mg por día por un período de 4 a 6 semanas y luego de 200 – 400 mg por día.
Penicilamina	VO: 125 – 250 mg por día, luego se incrementa la dosis hasta un máximo de 750 – 1000 mg por día.
Metotrexate	VO: 7.5 – 15 mg por semana, la presentación IM se utiliza muy poco.
Azatioprina	VO: 50 -100 mg por día, hasta una dosis máxima de 2.5 mg por Kg de peso por día.
Sulfasalazina*	VO: 500 mg por día, luego se aumenta la dosis hasta un máximo de 3000 mg por día.
Agentes alquilantes	
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida* 	VO: 50 – 100 mg por día, hasta una dosis máxima de 2.5 mg/Kg/día.
<ul style="list-style-type: none"> • Clorambucil 	VO: 0.1 – 0.2 mg/Kg/día.
Ciclosporina	VO: 2.5 – 5 mg/Kg/día.

* No están aprobados por la FDA para su uso en pacientes con AR.

Fuente: Cash J, Klippel J. Second-Line Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 1994; 330:1368-1375

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennet C, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20^{va} ed. EEUU: W.B. Saunders Company. 1996.
2. Cash J, Klippel J. Second-Line Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 1994; 330:1368-1375.
3. Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 2001; 344:907-916.
4. Isselbacher, K.J., Braunwald E., Wilson J. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol I. 13^{va} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 1994.
5. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook 2003-2004. 11th ed. Canadá: Lexi-Comp; 2003.
6. Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 34^a ed. México D.F.: Manual Moderno; 1999.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos del Medicamento y Parafarmacia (BOT). Versión CD- ROM. Página oficial: www.portalfarma.com
8. Drug Information for the Health Care Professional (USP.DI). Volumen I. 2003. 23th Edition. Massachusetts, USA. Rand Mc Nally.
9. The Royal Pharmaceutical Society. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 1999. 32st Edition. Edited by Reynolds. London, England.
10. Hebel S, Bell W, Jones L, et al. Drug Facts and Comparisons. Pocket Version. Sexta Edición. Editorial Facts and Comparisons, Missouri, USA. 2002
11. Hardman J, Limbird L. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Volumen I. 10^a ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
12. Ernestam S, Lampa J, Rogberg S, et al. Evidence for immunostimulatory effects of intramuscular gold in patients with rheumatoid arthritis: correlation with skin reactions. J Rheumatol. 2003; 30: 1748-55. IDIS No. 503398

13. Ransford R, Langman M. Sulphasalazine and mesalazine : serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reactions reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4): 536-539. IDIS No. 488013
14. Box S, Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1997; 36: 382-86
15. Gaffney K, Scott D. Azathioprine and cyclofosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1998; 37: 824-836
16. Kremer J. Rationale use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 695-706.

CAPITULO V

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE TERCERA LINEA DROGAS MODIFICADORAS DE LA AR (Nuevos DMARD´s)

Existen muchos blancos terapéuticos, tales como el factor de necrosis tumoral, moléculas del complemento mayor de histocompatibilidad, linfocitos CD4+, e IL-1 (20).

Los mediadores de la inflamación, en la base de la cascada inflamatoria, son responsables más directamente de los signos y síntomas de la inflamación. Los agentes que inhiben estos mediadores pueden constituir terapias antiinflamatorias efectivas que lleven a mejoras significativas. Aunque estos tratamiento no son específicos para una enfermedad determinada, sus efectos son transitorios y podrían llevar a una inmunosupresión general (20).

Los anticuerpos/inmunoglobulinas forman parte de la respuesta adaptativa que protege al organismo de las infecciones. Estructuralmente, las inmunoglobulinas están formadas de cadenas pesadas y cadenas ligeras unidas por puentes disulfuro. Están compuestas de dos partes: una región variable a la que se une el antígeno, y una región constante, la cual determina las diferentes funciones de la inmunoglobulina (Fc) (20).

Los anticuerpos monoclonales se pueden dividir en varios grupos principales (20):

- Inhibidores de citoquinas (inhibidores de factor de necrosis tumoral e IL-1)
- Aquellos que se unen a moléculas de adhesión
- Aquellos que actúan sobre las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor y células T

A continuación se detallarán algunos de estos anticuerpos monoclonales.

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

El factor de necrosis tumoral (FNT) es una citoquina involucrada en las respuestas inflamatorias e inmunológicas. Los pacientes con artritis reumatoide activa tienen niveles elevados del FNT en el líquido sinovial, lo que produce parte de la inflamación patológica y la destrucción de la articulación (6).

El TNF estimula la producción de múltiples mediadores del proceso inflamatorio (IL-1, IL-6, otros) y se une a dos receptores de la membrana celular (p75 y p55) para provocar los efectos celulares (4,20).

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral se recomiendan para el tratamiento de la artritis reumatoide activa después de haber usado otros DMARDs (8,10). Estos compuestos pueden ser adicionados a la terapia, o cuando sea apropiado, pueden reemplazar los fármacos

modificadores de la enfermedad u otros modificadores biológicos preexistentes. Estos inhibidores son eficaces en pacientes que nunca han sido tratados con metotrexate (10).

No existe evidencia que un inhibidor del factor de necrosis tumoral deba ser usado a antes que otro, ni se conoce si algunos es más efectivo. Si el paciente no responde a estos agentes, el tratamiento se debe discontinuar. Si ocurre una respuesta incompleta, se puede aumentar la dosis o disminuir el intervalo de dosificación, aunque se necesitan más estudios clínicos que comprueben lo anterior (10).

Pueden ocurrir efectos adversos raros como infecciones serias, malignidades (linfomas), rash cutáneos y desarrollo de autoanticuerpos (8,20). Con estos fármacos, puede ocurrir reactivación de la tuberculosis latente (10).

Infliximab

Este medicamento es un anticuerpo monoclonal contra FNT- α , de forma quimérica, que contiene una región humana constante y otra murina variable (2). Debido a la naturaleza quimérica del anticuerpo, debería presentar menos reacciones inmunológicas que una molécula constituida solamente por murina (4). Se liga ávidamente al FNT- α y evita que las citocinas se unan a sus receptores (2).

El infliximab se usa por vía intravenosa (4).

Las personas con AR muestran conteos mayores de FNT- α en sus articulaciones. Una investigación en seres humanos demostró que los pacientes tratados con la combinación de infliximab y metotrexato mostraron una disminución en los signos y síntomas de la AR que en pacientes tratados solo con metotrexato. En Estados Unidos se ha aprobado el infliximab para tratar los síntomas de AR en combinación con metotrexato en personas que no mejoran con el metotrexato como monoterapia (2,19).

En pacientes pediátricos, no se ha realizado estudios suficientes que comprueben la eficacia del infliximab. Un estudio preliminar del uso de este fármaco por 6 meses con artritis idiopática juvenil, se reporta que el infliximab podría ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad (5).

Se sabe que uno de cada seis pacientes que recibe infliximab, ha tenido una reacción al goteo intravenoso al término de una o dos horas de haber administrado el anticuerpo. La reacción incluyó fiebre, urticaria, hipotensión y disnea (2,4). También han aparecido infecciones graves en pacientes que reciben infliximab, muy a menudo en las vías respiratorias y urinarias superiores. La aparición de anticuerpos antinucleares y, en raras ocasiones, un síndrome similar al lupus, se observan después del uso de infliximab (2).

En un estudio placebo controlado con 73 pacientes con AR, con una sola dosis IV de 10 mg de infliximab por kilogramo, rápidamente redujo el número de articulaciones inflamadas y la concentración de CPR. Una mejoría clínicamente significativa fue evidente a la semana de

inicio del tratamiento. Una biopsia sinovial obtenida antes de las cuatro semanas de iniciado el tratamiento, mostró una reducción significativa en el número de células T (3).

Al ser este medicamento relativamente nuevo en el mercado, no se cuenta con datos lo suficientemente concluyentes en cuanto a muchos aspectos de seguridad para el paciente; sin embargo su uso en el embarazo y lactancia no se recomienda, excluyendo los casos en los que sea estrictamente necesario. En cuanto a la toxicidad, se han dado dosis superiores a los 20mg/kg sin tener efectos tóxicos, en caso de sobre dosis se tratan directamente los síntomas y se dan medidas de soporte (1).

Dosificación IV:

Adultos:

AR (en combinación con metotrexate): 3 mg/kg seguido por una dosis adicional de 3 mg/kg a las 2 ó 6 semanas de la primer dosis; luego se cada 8 semanas. Las dosis oscilan en un rango de 3 a 10 mg/kg IV en infusión y se repite cada 4 ú 8 semanas (1,19). La dosis de metotrexate usada es de 7.5 mg/semana (16).

Etanercept

El etanercept es una molécula de origen humano, obtenida artificialmente por medio de la unión de dos receptores p75 para FNT a una IgG (1,2,4,14).

El etanercept es un inhibidor competitivo del FNT, que imita las acciones del factor de necrosis tumoral presente en el cuerpo; y evita éste que interactúe con sus receptores (19). Se ha aprobado en Estados Unidos para tratar los síntomas de AR en personas que no han mejorado con otros tratamientos (1,2,19).

El etanercept ha sido probado en niños con artritis reumatoide idiopática con buenos resultados clínicos y buena tolerabilidad por parte de los pacientes (5,13).

El medicamento se administra por la vía subcutánea, dos veces al día (tiene una vida media de 3 días aproximadamente), y es capaz de disminuir significativamente los niveles circulantes de FNT (4).

La respuesta clínica se empieza a observar en las primeras dos semanas de tratamiento y se ha logrado mantener hasta por cinco años, según estudios clínicos (14).

En dos estudios placebo-controlado de 168 y 234 pacientes de AR, en los que se administró el medicamento dos veces a la semana, vía SC en inyecciones de 25 mg de etanercept, el número de articulaciones inflamadas disminuyó en aproximadamente 50% de la línea base después de seis meses de tratamiento (3).

El etanercept puede utilizarse en combinación con metotrexate en sujetos que no han mejorado de manera adecuada con este último fármaco solo. Como ocurre con el infliximab, se han observado infecciones graves después del uso de etanercept. (2)

Serie de Actualización Profesional 2004

CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 21 años a su servicio
INIFAR-Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

Al ser este medicamento relativamente nuevo en el mercado, no se cuenta con datos lo suficientemente concluyentes en cuanto a muchos aspectos de seguridad para el paciente; sin embargo su uso en el embarazo y lactancia no se recomienda, excluyendo los casos en los que sea estrictamente necesario. En cuanto a la toxicidad, no se ha observado un límite tóxico en los estudios clínicos realizados. Dosis única IV de hasta 60 mg/m² a voluntarios sanos, sin tener efectos tóxicos (1).

Sin embargo, se reportan algunos efectos secundarios comunes. Entre éstos se tienen el eritema y prurito en el sitio de inyección, reacciones que usualmente desaparecen después de tres meses de aplicación regular (2,4,14). La aplicación de compresas frías e hidrocortisona en ungüento al 1% puede ayuda al alivio de estas reacciones (14).

Algunos pacientes han desarrollado lupus sistémicos (4).

Estudios de postmarketing han reportado el desarrollo de infecciones graves y sepsis (14)

El etanercept presenta una tasa de inmunogenicidad menor al 2% (14).

El FNT es importante para mantener la vigilancia inmunológica sobre las malignidades, pero no se ha observado una mayor incidencia de tumores en pacientes con inhibición del FNT durante dos años de tratamiento (4,14).

Dosificación SC (1):

Niños:

De 4 a 17 años: Indicado en Artritis Reumatoide Juvenil: 0.4 mg/kg (Hasta un máximo de 25mg por dosis) dos veces por semana, las dosis deben de estar separadas por un período de 72 a 96 horas.

Adultos:

AR: 25 mg dos veces s.c, por semana, con un período de 72 a 96 horas entre dosis (1,19).

El etanercept es categoría B durante el embarazo. Aunque no ha habido evidencia de daños fetales en ratas y conejos, estos estudios no han sido realizados en mujeres embarazadas, por lo que su uso en este período debe ser reservado para casos que realmente lo necesiten. No se conoce si el etanercept se excreta por leche materna o si se absorbe sistémicamente después de ingerido (14).

Adalimumab

El adalimumab es un agente antirreumático que se usa en la artritis reumatoide modera o severa. Se indica para el alivio de los signos y síntomas, y para inhibir la progresión del daño estructural en pacientes que no han respondido bien a otros DMARDs (1,6,7).

El adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal compuesto por cadenas de secuencias humanas completamente, lo que lo hace estructural y funcionalmente indistinguible de la IgG humana. Por esta razón, se cree que su potencial antigénico es muy bajo (6,7).

Es un anticuerpo recombinante monoclonal que se une a los receptores del FNT, interfiriendo con su actividad (1).

La dosis de este medicamento es de 40 mg de semana de por medio para adultos, por vía subcutánea (1,6). La dosis puede aumentarse hasta 40 mg/ semana si no se está bajo tratamiento con metotrexate; puede ser administrado junto con otros DMARDs, como el metotrexate, glucocorticoides, salicilatos, AINEs y otros (1,6). Se recomienda la rotación del sitio de inyección (7).

Algunas interacciones de los medicamentos son (6):

- El metotrexate puede disminuir el aclaramiento del adalimumab. Sin embargo, no se recomienda el ajuste de dosis para ninguno de los dos fármacos (7).
- No se conoce el efecto de la vacunación en pacientes que reciben el adalimumab. Vacunas de virus vivos no deben ser administradas en estos pacientes

Algunos efectos adversos con el uso de adalimumab son las reacciones en el sitio de inyección (eritema, escozor, hemorragia, dolor y edema), infecciones del tracto respiratorio superior, rash, cefaleas y sinusitis (6,7).

El adalimumab es categoría B durante el embarazo. Aunque no ha habido evidencia de daños fetales en ratas y conejos, estos estudios no han sido realizados en mujeres embarazadas, por lo que su uso en este período debe ser reservado para casos que realmente lo necesiten. No se conoce si el adalimumab se excreta por leche materna o si se absorbe sistémicamente después de ingerido (6,7). Puede aumentar el riesgo de infecciones, y se ha reportado la activación de tuberculosis latentes. Podría causar malignidades, particularmente linfomas (7).

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo quimérico monoclonal, específico para linfocitos CD20. Esta compuesto de una región de murina y otra región de IgG humana (9).

El rituximab se une al antígeno CD 20 de los linfocitos B activando la citotoxicidad dependiente del complemento; también media la muerte celular por medio de la toxicidad dependiente de anticuerpos (1).

Los resultados parciales de estudios clínicos controlados en AR, indican que la respuesta clínica del rituximab parece ser prometedora. En estos estudios, el rituximab se ha usado junto con ciclofosfamida, metotrexate, o prednisolona oral (9).

Algunos efectos adversos reportados en más del 10% de los pacientes son cefaleas, náusea, leucopenia, fiebre, astenia, escalofríos, angioedema, y depleción de linfocitos B. Las reacciones en el sitio de inyección son muy comunes, pero pueden disminuir con las infusiones siguientes (1).

Leflunomida

Este medicamento es el único DMARD aprobado últimamente para su administración por vía oral. Se desarrolló específicamente como un inmunosupresor y fue probado en diferentes modelos de animales con enfermedades autoinmunes (4).

Se cree que la leflunomida actúa inhibiendo la dihidrofolato deshidrogenasa (4,15,16), lo que resulta en una disminución de la síntesis de nucleótidos pirimídicos. Las células en división necesitan aumentar la reserva de estos nucleótidos ocho veces para pasar de la fase G1 del ciclo celular a la fase S de crecimiento celular; en presencia de leflunomida, esta reserva solo se aumenta al doble (4,15). Se cree que el aumento en el número de células T en pacientes con artritis reumatoide, podría ser inhibido, contribuyendo con el mecanismo de acción del medicamento (4).

Recientemente, se ha demostrado que la leflunomida puede inhibir también la activación del factor de necrosis (NFκβ) (4).

Este fármaco se une completamente a las proteínas plasmáticas y sufre circulación enterohepática. Tiene una vida media de 15 días aproximadamente (4,15,16), lo que significa que los niveles de antimetabolitos permanecen por muchos meses después de discontinuar con la terapia. La vida media prolongada es a causa del nivel de enlace a proteínas del fármaco y de la recirculación hepatobiliar (15,16). El medicamento puede ser eliminado del organismo con colestiramina, si fuera necesario (4).

La leflunomida es una prodroga (4,15) que se metaboliza en hígado, que se excreta por heces la mayoría, y una tercera parte por riñón. Este medicamento no se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, pero debe ser utilizado con precaución en este grupo (4). La terapia con leflunomida puede elevar la alanina y aspartato aminotransferasas al doble de su valor normal. Estos valores regresan a su nivel basal si se interrumpe el tratamiento o se administra colestiramina (4). La administración de colestiramina (8g tid por 48 horas) ha logrado disminuir los niveles plasmáticos en un 40% en 24 horas y en 49-65% luego de 48 horas (15).

Debido a su prolongada vida media y a la rapidez con que logra el estado estacionario a nivel sanguíneo, la FDA aprobó una dosis oral inicial de 100 mg diarios por tres días seguidos de 10-20 mg diariamente (16). Sin embargo, estudios suponen que la leflunomida es una droga relativamente segura en la práctica clínica y una disminución de la dosis de 100 mg diarios por tres días es mejor tolerada (16).

La leflunomida y sus metabolitos son teratogénicos (15).

Serie de Actualización Profesional 2004

CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 21 años a su servicio
INIFAR-Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

Su uso concomitante con AINES en ensayos clínicos no han reportado efectos adversos. Sin embargo, mientras estudios *in vitro* han mostrado que el fármaco en un rango de concentraciones clínicas puede elevar la fracción libre del diclofenaco e ibuprofeno, la significancia clínica de este hecho no es clara (15). Además, debe manejarse con precaución en aquellos pacientes que toman leflunomida y rifampicina, ya que una dosis simple de leflunomida en pacientes que reciben dosis múltiples de rifampicina se ha observado que incrementa el pico de concentración plasmático el fármaco en un 40%. Su uso en conjunto con el metotrexate no ha reportado interacciones significativas (15).

Los síntomas gastrointestinales de anorexia, dolor abdominal, diarrea, náuseas, gastritis y gastroenteritis fueron reportados frecuentemente en los pacientes que recibieron leflunomida. Por otra parte, no ocurrieron infecciones oportunistas (15).

En cuanto a la eficacia de este medicamento, varios estudios han demostrado que la leflunomida es efectiva y segura (15,16) y que además es numéricamente mejor que el metotrexato en los ensayos placebo controlados, efectuados por 12 meses (15). Por otra parte, la leflunomida ha mostrado que retarda la progresión radiográfica en todos los ensayos practicados comparado con la velocidad de progresión predicha y fue estadísticamente superior al placebo (15,16). Con respecto a la seguridad del medicamento, los principales efectos adversos reportados fueron gastrointestinales (principalmente diarrea, la cual suele asociarse con la dosis de 100 mg por día por tres días), alopecia reversible (15,16,17), dermatitis, hipertensión y anormalidades en los exámenes de la función hepática (hay una alteración principalmente de las enzimas ALT y AST) (15,16,17). No obstante, estos efectos son generalmente fáciles de manejar. La hipertensión fue manejada en los estudios modificando la terapia antihipertensiva o reduciendo la dosis de leflunomida. Además, las anormalidades en la función hepática ocurren más frecuentemente en los primeros meses del tratamiento pero pueden también ser reportadas en el segundo año de seguimiento aunque es menos frecuente. El hecho de la toxicidad hepática suele ocurrir más tempranamente con la leflunomida que con otros DMARD (17). Por otra parte, la diarrea es más común en los primeros meses de haber comenzado el tratamiento y se mejora con el transcurso del tratamiento (15). Con respecto a este efecto adverso, algunos médicos reumatólogos omiten la dosis inicial o prescriben dosis alternativas para evitar la toxicidad gastrointestinal. Aunque estos regímenes alternativos pueden comprometer la eficacia clínica, se ha visto que son mejor tolerados y ayudan a la continuación de la terapia (16).

El uso de la leflunomida se ha dispuesto generalmente para pacientes con algunas particularidades o en aquellos que no responden a la terapia con metotrexato debido al costo del tratamiento y a la posible hepatotoxicidad. La leflunomida se ha usado en combinación con metotrexato y otros DMARD, aunque dichas combinaciones no han sido todavía aprobadas por agencias reguladoras del tema. Esta combinación se ha asociado con niveles particularmente altos de toxicidad hepática (15,16). La combinación de leflunomida e infliximab ha reportado ser segura y efectiva. Otras indicaciones que tiene este medicamento son la artritis psoriática, el lupus eritematoso sistémico, las miopatías inflamatorias y las vasculitis (15).

BLOQUEADORES DE LA INTERLEUCINA I (IL-1)

Anakinra

Después de tres años de experiencia clínica con los inhibidores del factor de necrosis tumoral, el 25% de los pacientes tratados no muestra una respuesta satisfactoria (12).

El desarrollo de antagonistas de citoquinas de la familia de las interleucinas podría aumentar las opciones terapéuticas (12).

En cuanto a la inflamación, las citoquinas se pueden dividir en citoquinas proinflamatorias o antiinflamatorias, las cuales están muy bien balanceadas en un individuo sano. En los pacientes con AR, hay una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias en la membrana sinovial. Adicionalmente, el FNT α y la IL-1 son reconocidos como los agentes más importantes en la promoción de la inflamación sinovial. La IL-1 juega un papel importante en la destrucción ósea, por lo que su inhibición podría resultar en la reparación de las articulaciones erosionadas (11). Ambas citoquinas están estrechamente relacionadas, inclusive la liberación de IL-1 podría ser iniciada por el FNT. Sin embargo, también pueden ser estimuladas por diferentes vías, por lo que pueden ser blancos independientes de la terapéutica (12).

Los bloqueadores de IL-1 pueden usarse como monoterapia o en combinación con metotrexate, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa (10). En Europa, solo está autorizado el uso de este medicamento en conjunto con el metotrexate (12). Este fármaco no debe usarse en combinación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral, por el mayor riesgo de efectos secundarios (12).

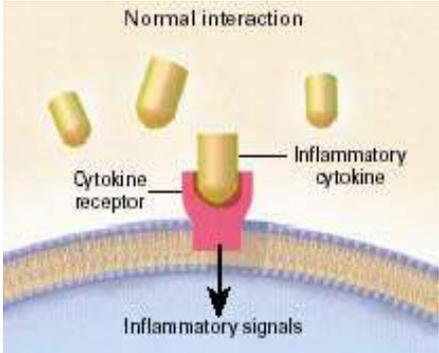
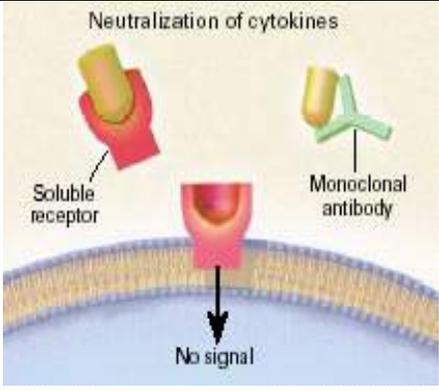
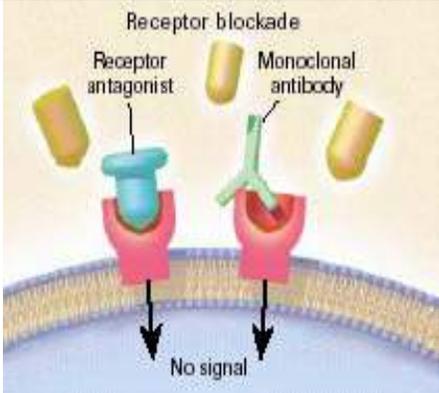
El anakinra se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a severa, cuando el tratamiento con otros DMARDs no ha sido efectivo (12).

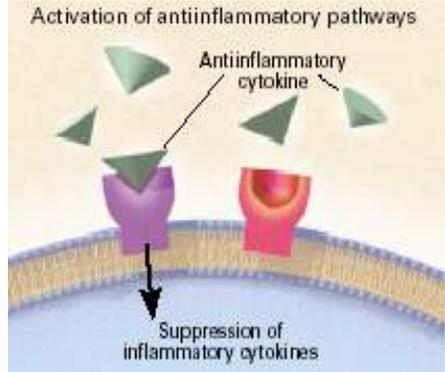
El anakinra se administra por vía subcutánea, en el abdomen o el muslo. Es un medicamento que se elimina principalmente por vía renal; en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} 50-80 ml/min) se puede usar la dosis normal del fármaco, pero no se debe usar en los casos graves de insuficiencia (12).

Se ha documentado una mejoría notable de los síntomas, signos y/o de los parámetros clínicos, con el uso de anakinra por 12 semanas (10).

Entre los efectos adversos más comunes se encuentran las reacciones en el sitio de inyección, en un 70% de los pacientes bajo tratamiento con anakinra. Por lo general, estas reacciones no requieren de tratamiento y disminuyen con el uso continuado del medicamento (10). Se presentan cefaleas en un 30% de los pacientes. Otros efectos adversos son: náusea, diarrea, y síntomas de gripe (12). Hay un pequeño aumento en el riesgo de infecciones con el uso de anakinra (10).

Tabla #2 - Métodos de bloqueo de la actividad inflamatoria por una citoquina antiinflamatoria.

Interacción citoquina-receptor	Descripción	Ejemplos
 <p>Normal interaction</p> <p>Cytokine receptor</p> <p>Inflammatory cytokine</p> <p>Inflammatory signals</p>	<p>La unión del receptor con una citoquina antiinflamatoria, genera la producción de moléculas con actividad antiinflamatoria.</p>	<p>FNT-α IL-1 IL-6</p>
 <p>Neutralization of cytokines</p> <p>Soluble receptor</p> <p>Monoclonal antibody</p> <p>No signal</p>	<p>La citoquina previene la unión de este receptor de membrana con un receptor soluble, con un antagonista natural o con un anticuerpo monoclonal.</p>	<p>Un FNT-Receptor para proteínas de fusión (etanercept), receptor para IL-1 soluble, anticuerpo monoclonal contra FNT (infliximab, D2E7), y anticuerpo monoclonal contra IL-6.</p>
 <p>Receptor blockade</p> <p>Receptor antagonist</p> <p>Monoclonal antibody</p> <p>No signal</p>	<p>La citoquina es incapaz de unirse al receptor debido a las interacciones con un receptor antagonista o un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la citoquina.</p>	<p>Antagonista del receptor recombinante de la interleuquina-1 y un anticuerpo monoclonal contra del receptor de la interleuquina-6</p>

 <p>Activation of anti-inflammatory pathways</p> <p>Anti-inflammatory cytokine</p> <p>Suppression of inflammatory cytokines</p>	<p>Las citoquinas antiinflamatorias inhiben la expresión de citoquinas inflamatorias.</p>	<p>Interleuquina-4 e interleuquina-10</p>
--	---	---

Fuente: Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Eng J Med* 2001; 344:907-916

NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de la artritis reumatoide con inhibidores selectivos de la activación de las células T y proteínas de fusión CTLA4IG

La AR es una enfermedad que causa un daño progresivo: el macrófago es un mediador patogénico importante en la AR, y las citoquinas como el TNF- α y la IL-1 son blancos terapéuticos de la enfermedad. Fármacos que bloqueen el TNF- α , disminuyen la inflamación y hacen más lenta la progresión radiológica de la enfermedad (18).

La sinovia reumatoide contiene células T activadas, las cuales juegan un papel muy importante en el proceso de la enfermedad. Células semejantes a monocitos y macrófagos, y a células dendríticas están presentes en la sinovia reumatoide. Estas células presentadoras de antígenos cuando se activan expresan ambas clases de HLA tipo II y coestimulan moléculas como CD80 y CD86. Estas observaciones sugieren que las células T sinoviales, macrófagos, células dendríticas y células B podrían tener una relación directa en el proceso de la enfermedad (18).

Las células T requieren de al menos dos señales para poder activarse completamente. La señal 1 es antígeno-específica y se libera por medio del receptor de la célula T con un péptido con un HLA compatible de una célula presentadora de antígenos. La otra señal se da por medio de la interacción de células T CD28 con células presentadoras de antígenos CD80 o CD86 (18).

En la presencia de un receptor en óptimas condiciones de la célula T y de las señales de la célula presentadora de antígenos CD86, las células T proliferan y producen citoquinas que podrían activar otras células inflamatorias como los macrófagos. Pero únicamente con la señal del receptor de la célula T y sin la señal de los CD28, la activación de la célula T no es óptima, y puede que genere una pobre señal a todas las otras células, con la consecuente activación deficiente o también puede que se induzca la apoptosis de la misma (18).

El antígeno citotóxico asociado a los linfocitos 4 (CTLA4) es expresado en la membrana de las células T, horas o días después de ser activadas. Este CTLA4 tiene una alta avidéz para el receptor de los CD80 y CD86, se une aproximadamente de unas 250 a 500 veces más fuerte que los ligandos de los CD28 (18).

Los CTLA4Ig son construidos por ingeniería genética fusionando el dominio externo de la CTLA4 humana a la cadena pesada de la región constante de la IgG1 humana. La CTLA4Ig se une a ambas células presentadoras de antígeno CD80 o CD86, por lo tanto se presenta esta porción a las células T CD28. De esta manera bloqueando el receptor de los CD28, la CTLA4Ig previene la entrada de un segundo coestimulador de señales que se requiera para una activación completa de las células T. Bloquear la segunda señal de activación es un novedoso blanco terapéutico. Los estudios preclínicos demostraron la eficacia de los CTLA4Ig en muchos modelos animales de enfermedades autoinmunes (18).

En los primeros tres meses de un estudio piloto en pacientes con AR con edades de 18 a 65 años, se dio 0.5, 2, ó 10 mg de CTLA4Ig por kilogramo de peso como monoterapia en los días 1, 15, 29 y 57; el 53% (una respuesta según ACR de 20) de los pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg tuvieron un 20% de mejoría después de 85 días, y un 16% tuvo un 50% de mejoría (una respuesta según ACR de 50), según con el criterio ACR (American College of Rheumatology). Este estudio fue hecho a seis meses, doble ciego, randomizado, placebo-controlado, para demostrar la eficacia de la terapia de los CTLA4Ig en pacientes con AR que no tuvieron una respuesta adecuada a la terapia con metotrexate (18).

Dentro de la tendencia actual hacia las nuevas terapias, se necesitaba una que fuera efectiva para la AR. El blanco terapéutico de los productos convencionales son los macrófagos, sin embargo, las células T tienen también un papel importante en la AR. Una proteína de fusión –linfocito T citotóxico-asociado al antígeno 4-IgG1- (CTLA4Ig)- es el primero de una nueva clase de medicamentos conocidos como bloqueadores de la coestimulación, han venido siendo evaluados para el tratamiento de la AR (18).

Estos CTLA4Ig se unen con los CD80 y CD86 de la célula presentadora de antígeno, bloqueando el acoplamiento de los CD28 de la célula T y previniendo la activación de esa célula T. Un estudio preliminar mostró que la CTLA4Ig podría ser efectiva para el tratamiento de la AR (18).

Método: Aleatoriamente se seleccionaron pacientes con AR para recibir 2mg de CTLA4Ig por kilogramo de peso (105 pacientes), 10mg de CTLA4Ig por kilogramo de peso (115 pacientes), o placebo (119 pacientes) por seis meses. Todos los pacientes al mismo tiempo recibieron terapia con metotrexate durante el estudio. La respuesta clínica fue evaluada a los seis meses utilizando el criterio del ACR, los cuales definían su respuesta de acuerdo con estos términos: 20% (ACR 20, 50% (ACR 50), o 70% (ACR 70) (18).

Resultados: Los pacientes tratados con 10 mg de CTLA4Ig por kilogramo, tuvieron una tendencia a tener un ACR 20 dentro de los cuales hubo pacientes que recibieron placebo

(60% vrs 35%, $P < 0.001$). Se obtuvieron datos significativamente altos de ACR 50 y ACR 70 de respuesta en ambos grupos, tanto en el grupo al que se le dio CTLA4Ig como en el grupo al que se le dio placebo. El grupo al que se le dio 10 mg de CTLA4Ig por kilogramo tuvo una mejoría clínica significativa y satisfactoria. El CTLA4Ig fue muy bien tolerado, con un perfil de seguridad similar a placebo (18).

Conclusiones: En pacientes con AR activa que habían recibido tratamiento con metotrexate, el tratamiento con CTLA4Ig mejoró significativamente los signos y síntomas de la AR y aumentó la calidad de vida de los pacientes. El CTLA4Ig se una prometedora nueva terapia para la AR (18).

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria producida por linfocitos, monocitos, sinoviositos y células endoteliales, en la artritis reumatoide. Los niveles plasmáticos de la IL-6 se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Una alternativa al tratamiento de la artritis reumatoide es la inhibición de esta interleucina, aunque todavía son necesarios más estudios clínicos que comprueben su eficacia (20).

La migración de los leucocitos en la articulación es un mecanismo importante que perpetúa la sinoviositis. La circulación de los leucocitos hacia diferentes tejidos es regulada por moléculas de adhesión que se expresan en la superficie de los leucocitos y las células endoteliales (20).

Durante el proceso inflamatorio, los leucocitos ruedan por la superficie de las células endoteliales, en un proceso mediado por las moléculas de adhesión. Seguidamente, la unión firme de los leucocitos a las células endoteliales está mediada por el ICAM-1 y el antígeno asociado a los leucocitos-1 (LFA-1). La interrupción de la interacción del ICAM-1 y el LFA-1 con los leucocitos podría inhibir la migración de los mismos hacia el líquido sinovial, suprimiendo la inflamación de la artritis reumatoide (20).

Los anticuerpos monoclonales anti-ICAM-1 han sido utilizados en estudios clínicos abiertos en Estados Unidos. Treinta y tres pacientes refractarios a otros tratamientos fueron tratados con tres dosis diferentes del anti-ICAM-1 por 5 días. Después del tratamiento, la mayoría de los pacientes desarrollaron leucocitosis periférica, interpretada como una reducción en la migración de los leucocitos hacia las articulaciones (20).

Los efectos secundarios después de la administración fueron moderados y transitorios; entre los más comunes son las reacciones alérgicas (20).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook 2003-2004. 11th ed. Canadá: Lexi-Comp; 2003.
2. Hardman J, Limbird L. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Volumen I. 10^a ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
3. Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Eng J Med* 2001; 344:907-916.
4. Kremer J. Rationale use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 695-706.
5. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis.* 2003 ; 62 : 245-247. IDIS No. 494493
6. Gada D, Levien T, Baker D. Adalimumab. *Hospital Pharmacy.* 2003; 38(6): 568-576. IDIS No. 500054
7. Edwards L. Adalimumab. *Formulary.* 2003; 38: 272-89. IDIS No. 500382
8. Hochberg M, Tracy J, Hawkins-Holt M, Flores R. Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 ; 62(S II) : ii13-ii16. IDIS No. 507646
9. Silverman G, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders. Prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis and Rheumatism.* 2003; 48(6): 1484-1492. IDIS No. 498768
10. Furst D, Kalden J, Breedveld F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2002 ; 41(S II) : 112-117. IDIS No. 489158
11. Rau R, Wassenberg S. Erosion healing in rheumatoid arthritis after anakinra treatment. *Ann Rheum Dis.* 2003 ; 62 : 671-673. IDIS No. 500787
12. Kary S, Burmester G. Anakinra: the first interleukin-1 inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract.* 2003;57(3): 231-234. IDIS No. 496360

13. Quartier O, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I , et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(4): 1093-1101. IDIS No. 495834
14. Goffe B, Clay J. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: S105-111. IDIS No. 503047
15. Cohen, S. Leflunomide. *Int J Clin Pract.* 2003. 57 (2): 115-120. IDIS N. 496195.
16. Siva. C, Eisen. S, Shepherd. R, et al. Leflunomide use during the first 33 months after food and drug administration approval: Experience with a national cohort of 3325 patients. *Arthritis & Rheumatism. Arthritis Care and Research.*2003. 49(6): 745-751. IDIS No. 508261.
17. Aletaha D, Stamm L, Kapral T, Eberl G, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis.*2003. 62(10): 944-951. IDIS No. 504641
18. Kremer J. M., Westhovens R., Leon M. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*; 349:1907-1915, Nov 13, 2003.
19. Stan L, Park B, Yoon H. Biological response modifiers in the management of rheumatoid arthritis. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003; 60: 346-55. IDIS No. 496225

CAPITULO VI

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

Existen varios fármacos que podrían ser de utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide

SULFATO DE GLUCOSAMINA

La glucosamina (GL) en su forma de sulfato y como molécula individual (no en cadena) se ha usado para el tratamiento de desórdenes reumáticos (11). Es un aminoazúcar que se encuentra en las mucoproteínas y en los mucopolisacáridos. Esta molécula, después de sufrir una acetilación, se convierte en N-acetil-D-glucosamina (NAG) y es usada como antiartrítico (15).

- **Generalidades:**

La glucosamina es un precursor molecular importante para mantener la elasticidad y vigor del cartílago en la articulación móvil. El cartílago distribuye la fuerza del impacto a través de la superficie del hueso y sostiene estructuras, disminuyendo el daño sobre la articulación. Además, el cartílago facilita que haya poca fricción entre las superficies de la articulación. Junto con el soporte al cartílago y otros tejidos conectivos, la glucosamina posee propiedades antiinflamatorias. Ha sido empleada ampliamente para colaborar con el mantenimiento de la función articular y para disminuir el dolor en pacientes con osteoartritis.

Este principio activo actúa de manera sinérgica con la condroitina sulfato (9).

- **Formas activas:**

Sulfato de glucosamina, clorhidrato de glucosamina (9).

- **Usos reportados:**

Osteoartritis (9).

- **Posible mecanismo de acción**

En un estudio se demostró que la glucosamina es tomada por los condroicitos e incorporada selectivamente dentro de la hexosamina, pero no en las fracciones del ácido hexurónico (3).

La glucosamina es un sustrato de elección para la síntesis de la galactosamina, la cual es un componente de la cadena de glicosaminoglicanos del cartílago articular, llamados también proteoglicanos, que lo que hacen es ayudar en la reconstrucción del tejido conectivo y en la lubricación de la articulación (3).

En la mayoría de los individuos *jóvenes y saludables* la glucosamina, como material de la matriz, está adecuadamente disponible para la incorporación en la síntesis de los proteoglicanos; esto porque el cuerpo está sintetizando cantidades normales de la glucosamina. En pacientes *de mayor edad y después de experimentar un trauma o un proceso degenerativo*, el cuerpo de este paciente no sintetiza las cantidades normales de glucosamina, por lo cual este nutriente se vuelve esencial (3) y por tanto el cuerpo necesita aumentar los niveles por medio de la ingesta de fuentes externas.

- **Farmacología:**

La glucosamina es un amino-azúcar que es producido en condiciones naturales en nuestro organismo. Es el sustrato fundamental empleado en la síntesis de macromoléculas importantes en el tejido conectivo. Está involucrado en la síntesis de glicolípidos, glicoproteínas, ácido hialurónico, proteoglicanos y glicosaminoglicanos (9,12).

Es uno de los mayores componentes estructurales del cartílago. Además del soporte estructural, facilita la producción de ácido hialurónico incrementando el efecto antiinflamatorio de esta molécula (9).

La glucosamina es importante en el metabolismo de las glicoproteínas, incluyendo las presentes en los cartílagos, lugar donde juegan un papel importante en la formación de agregados de cadenas de glicosaminoglicanos. Esos agregados le confieren al cartílago hidrofiliidad, además de que le confiere cierta elasticidad que es regulada por las fuerzas tensoras de las fibras de colágeno. Este balance de fuerzas le da al cartílago una resistencia deformadora necesaria para la función del mismo (1).

En los **cartílagos afectados por la osteoartritis**, por lo menos hasta que el desorden está avanzado, el metabolismo incrementa con un aumento de la síntesis de colágeno y otras proteínas estructurales. El catabolismo también se ve aumentado, con la elaboración de proteasas y citoquinas catalíticas. Los condrocitos en combinación con la glucosamina elaboran más agregados. Por tanto si una síntesis adicional de agregados es requerida, la glucosamina es beneficiosa para el tratamiento de la osteoartritis, así como para detener su avance. Aún se desconoce si la glucosamina actúa de esta forma o si tiene que ver con los radicales libres o con otras sustancias (1).

La glucosamina es también muy importante en lo que a metabolismo de la glucosa se refiere; aumenta la resistencia a la insulina, aunque el mecanismo no está del todo claro. De hecho la glucosamina en dosis de 0.1 mg/Kg/min administrado vía intravenosa (IV) puede resultar en la reducción de un 50% de la tasa de recaptura de glucosa por el músculo esquelético en animales de laboratorio. Para un hombre de 70Kg de peso esto puede equivaler a 7mg/min, un nivel que puede ser alcanzado in vivo con dosis orales de 500 mg (1).

- **Parámetros farmacocinéticos:**

La vida media de la glucosamina es de 60-70 horas y su biodisponibilidad es del 26%. Existe un período de latencia de 2 semanas o más entre el inicio de la terapia y el alivio del dolor (2).

- **Toxicidad, precauciones e interacciones:**

No se conoce toxicidad o serios efectos colaterales (9). Como la glucosamina puede ser producida en el laboratorio de forma sintética o extraída de los exoesqueletos marinos, los pacientes con historia de alergia a los mariscos, deben primero confirmar de donde proviene la glucosamina que van a consumir, antes de ingerirla (2).

No existen datos del uso de la glucosamina en embarazo o en período de lactancia. No ha sido evaluado el uso por más de 14 semanas (2). Aquellos pacientes que sufran de **diabetes** deben usar el producto con precaución. (12)

- **Interacciones reportadas:**

**Droga-nutriente*: teóricamente, puede disminuir la efectividad de la insulina u otros hipoglicemiantes orales.

**Nutriente-nutriente*: ninguna conocida (9).

- **Posología:**

Oral: rango de dosificación: 500mg de tres a cuatro veces al día (2,9). Dosis mayores no han sido estudiadas, y por tanto no puede ser recomendadas (2).

- **Estudios:**

Un estudio doble ciego, con placebo como control demostró que la glucosamina es medianamente efectiva en el alivio de los síntomas de la osteoartritis. Dichos experimentos tuvieron de 4-6 semanas de duración. Uno de los estudios comparó a la glucosamina con la mitad de la dosis máxima recomendada de ibuprofeno y el primero mostró menos eficacia a la primera semana e igual eficacia a la cuarta semana, resultado que fue interpretado como que la glucosamina es una "droga de acción lenta" para la patología. Sin embargo, estos estudios no son del todo satisfactorios para la *Osteoarthritis Research Society* pues se necesita un seguimiento de 3-12 meses de duración en estudios de este tipo (1). Estudios publicados evidencian que la glucosamina es superior al placebo e igualmente efectivo como los AINE's, como el ibuprofeno, pero con mayor tolerabilidad (2,7).

La publicación de un reciente ensayo clínico, controlado frente a placebo realizado en 212 pacientes con artrosis de rodilla en grado leve-moderado, y diseñado para valorar el posible efecto de la glucosamina sobre la progresión de la enfermedad a largo plazo, ha generado una amplia controversia sobre su papel en el tratamiento de la artrosis. En dicho estudio se observó que, pasados tres años de tratamiento, los pacientes incluidos en el grupo placebo presentaban un estrechamiento del espacio intraarticular medio (medido radiológicamente) de aproximadamente 0.3 mm, mientras que, los tratados con sulfato de glucosamina (1.5 g/día) no mostraron modificaciones significativas en cuanto a la mejoría de la sintomatología -dolor y funcionalidad- en el grupo tratado con glucosamina frente a su empeoramiento en el

grupo placebo (índice de WOMAC); si bien, no se aprecian diferencias sustanciales en lo referente al consumo de otros analgésicos por parte de los pacientes. Adicionalmente, el perfil de efectos adversos asociado a ambos grupos de tratamiento, fue semejante (7).

El autor del estudio anterior señala la posibilidad de que la glucosamina ejerza un efecto favorable sobre la evolución de la artrosis a largo plazo, además de haber mostrado su capacidad para mejorar la sintomatología de los pacientes. A la vista de los resultados obtenidos en este estudio y, teniendo en cuenta además la seguridad y el bajo costo de la glucosamina, algunos autores consideran que su uso podría representar un importante avance en el tratamiento a largo plazo de la artrosis en determinados pacientes; otros en cambio discrepan señalando que, a pesar de la abundante bibliografía publicada sobre este medicamento. Por otra parte, se plantean una serie de cuestiones que permanecen aún pendientes de resolver, tales como: su eficacia en los casos más avanzados y en diferentes tipos de artrosis, las características de los pacientes en los que su uso podría ser de utilidad, su eficacia comparativa frente a otros tratamientos y la dosis y vía de administración más adecuadas; cuyo conocimiento permitiría establecer con mayor exactitud su papel en el tratamiento de este proceso (7).

Por todas las razones anteriormente expuestas, diversos autores y organismos como la Asociación Americana de Reumatología consideran prematuro establecer recomendaciones definitivas sobre el papel de la glucosamina en la terapia de la artrogénesis. Proponiéndose realizar una investigación más amplia que permita ratificar los resultados de los estudios realizados hasta la fecha. Actualmente, se desarrolla en Estados Unidos un estudio multicéntrico, randomizado, a instancias del National Institute of Health, en el que se analiza la eficacia de la glucosamina (sola o asociada a condroitina) frente a placebo y a celecoxib, cuyos resultados se espera que sean publicados durante este año (7).

En 202 pacientes se utilizaron aleatoriamente 1500mg/día de sulfato de glucosamina o de placebo, durante 3 años. Se utilizó como medicación de rescate tabletas de 500mg de acetaminofén y como terapias físicas fueron permitidas la hidroterapia, el ejercicio y los ultrasonidos (13).

Del total de pacientes, en el grupo control o placebo 55 pacientes terminaron el estudio, mientras que en grupo glucosamina lo finalizaron 66 de ellos (13).

Los resultados de este estudio demostraron que la administración de glucosamina puede retrasar la progresión natural de la osteoartritis en la rodilla. Los síntomas en la articulación mejoraron significativamente en el grupo con glucosamina en comparación con el grupo placebo (13).

Se demostró que la glucosamina es *el primer agente* que cumple con los requerimientos para ser clasificado como una droga modificadora de los síntomas y de estructura en la osteoartritis; es decir es la primera intervención farmacológica que retarda la progresión de la osteoartritis durante un tratamiento a largo plazo (13).

Ningún tratamiento para la osteoartritis ha probado que afecte estructuralmente la articulación. Dado que la osteoartritis es una enfermedad crónica, con un período de 10 a 30 años de duración, se necesitan más estudios (1).

El 8 de junio de 1998, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos propuso un estudio para evaluar la eficacia y la seguridad de la glucosamina y los glicosaminoglicanos en la osteoartritis. (1). Para junio del 2000, este estudio multicéntrico, de fase III, a doble ciego y con placebo se estaba llevando a cabo para evaluar la eficacia de la glucosamina cuando es utilizada como monoterapia o en combinación con la condroitina por un período de 16 semanas. Los puntos de observación para evaluar dicha eficacia son la mejoría en el funcionamiento y el alivio del dolor. El estudio planea involucrar 1124 pacientes en un período de 4 años y está financiado en parte por el American National Institute of Health (NIH). Los resultados de dicho estudio deberán ayudar a definir el rol de la glucosamina en la osteoartritis (2).

SULFATO DE CONDROITINA

El sulfato de condroitina es un glicosaminoglicano polianiónico que forma parte integral del cartílago. Su concentración en el líquido o fluido sinovial está disminuida en pacientes con osteoartritis (16).

- **Generalidades:**

Es un componente natural de nuestro organismo, uno de los compuestos importantes en el tejido conectivo (incluyendo las paredes de los vasos sanguíneos) y del cartílago de las articulaciones. Absorbe agua, se adhiere al grosor del cartílago y tiene capacidad para absorber y distribuir las fuerzas de compresión. La habilidad del cartílago para comprimir y expandir, facilita la distribución hacia los condrocitos y tejidos adyacentes al cartílago. Los suplementos que contienen este principio activo son necesarios cuando se requiere de un soporte para mantener la fuerza, salud del cartílago y mantener la función articular (9).

- **Usos reportados:**

Osteoartritis (9).

- **Farmacología:**

El tejido del cartílago es una mezcla de glicosaminoglicanos (GAGs). Uno de los principales GAGs es el sulfato de condroitina. Además inhibe enzimas sinoviales (elastasa, hialuronidasa) las cuales pueden contribuir a la destrucción del cartílago y a la pérdida del funcionamiento de las articulaciones. Mediante estudios no concluyentes, se ha reportado que el sulfato de condroitina actúa de manera sinérgica con la GL para apoyar el mantenimiento del cartílago de la articulación en la osteoartritis (9).

- **Síntomas de la deficiencia:**

Sintetizado en el organismo, dicho proceso tiende a decrecer con la edad y también disminuye la habilidad para mantener normal la estructura y función del cartílago articular (9).

- **Posología:**

Oral: rango de dosificación: 300-1500 mg/día (9).

- **Toxicidad, precauciones e interacciones:**

No se conoce toxicidad o serios efectos colaterales (9).

- **Interacciones reportadas:** ninguna conocida (9).

ÁCIDO HIALURONICO / HIALURONATO DE SODIO (HA)

- **Generalidades:**

El hialuronato de sodio (HA) es un glicosaminoglicano linear, largo, compuesto de unidades repetidas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina (4,10), unidas por puentes β , responsables de la viscoelasticidad del líquido sinovial, en lo que influye tanto su peso molecular como su concentración (8). Los sinoviocitos, fibroblastos y los condrocitos sintetizan HA. El líquido sinovial es un ultrafiltrado plasmático modificado por la presencia de altas concentraciones de HA (4).

El HA se encuentra ampliamente distribuido en el organismo formando parte de diversos tejidos, principalmente del conectivo blando y humor vítreo, así como de la matriz extracelular de la piel, cordón umbilical, cartílago, líquido sinovial y humor acuoso (8).

- **Farmacología:**

Debido al contenido de HA en el líquido sinovial, éste actúa como un lubricante viscoso durante los movimientos lentos de las articulaciones, como caminar, mientras que es un amortiguador del shock elástico durante el movimiento rápido como correr. Al HA del líquido sinovial se le han atribuido numerosas funciones, incluyendo la lubricación de los tejidos blandos (4).

Desde hace años se sabe que el líquido sinovial de las articulaciones afectadas de artrosis presenta, en comparación con las articulaciones sanas, una viscoelasticidad reducida debido, tanto a la baja concentración de HA, como a la disminución de su peso molecular, y en menor grado, a la interacción de las moléculas de HA. Todo lo anterior conlleva la pérdida de la capacidad lubricante del HA y del efecto protector frente a los micro traumatismos mecánicos sensibilizándose además los receptores del dolor del tejido y cápsula sinovial (8).

El HA inhibe la síntesis de PGE₂ inducida por IL-1, protege contra la depleción del proteoglicano y de la citotoxicidad inducida por los radicales libres derivados del oxígeno, afecta la adherencia de los leucocitos, su proliferación, migración y fagocitosis (4). El HA suprime la degradación de la matriz del cartílago a cargo de los fragmentos de fibronectina (4,10).

Se ha sugerido que el HA puede modificar el flujo del líquido sinovial en la articulación (4,10). En las articulaciones normales existe un flujo normal de líquido, con una vida media de 12 horas a 1 día en animales de experimentación (4).

En la OA, la concentración de HA de alto peso molecular se encuentra reducida, y las propiedades viscoelásticas de estos compuestos se encuentran comprometidas. La inyección de HA exógeno en el espacio sinovial, aparentemente mejora ambas condiciones, disminuye el dolor articular relacionado con la OA por varios meses, y aumenta la cantidad de HA de peso molecular sintetizado por los sinoviocitos (4,8).

Esta administración intraarticular mejora la movilidad de las articulaciones con superficie del cartílago degenerativa y alteraciones patológicas en el líquido sinovial. Los efectos beneficiosos del ácido hialurónico exógeno pueden derivarse de sus interacciones con algunos componentes de la cavidad sinovial (sinoviocitos y condrocitos) (4, 6,10).

Las preparaciones de HA para ser usadas en inyección intraarticular tienen pesos moleculares entre 0.25 a 2 x 10⁶ Da. Para aumentar el peso molecular, su vida media en el espacio articular y su eficacia, el HA se ha modificado para formar hilanes, los cuales son HA entrecruzados, con pesos moleculares promedio de 23 x 10⁶ Da. Un HA no entrecruzado (Hyalgan) y uno entrecruzado (HylanG-F20) han sido aprobados por la FDA para ser usados en el dolor osteoarticular de la rodilla, en pacientes que no han respondido a medidas no farmacológicas o terapia analgésica. (4)

En ensayos clínicos controlados, los ciclos de terapia con HA han demostrado mejorar los síntomas de la artrosis durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento. En algunos casos la mejoría se ha evidenciado hasta 12 meses e incluso más (6).

Se ha generado cierta controversia en cuanto a si la acción de HA es puramente mecánica o bien, si realmente ejerce un efecto farmacológico, ya que el beneficio terapéutico excede la vida media del HA en el líquido sinovial (<24 horas). Además de su acción puramente viscoelástica, se piensa que también podría estimular la síntesis de HA endógeno y asimismo parece ejercer algún efecto sobre el proceso de inflamación y dolor (8).

- **Posología:**

En adultos, la jeringa prellenada de hialuronato sódico, con 20mg/2ml se inyecta una vez a la semana por 5 semanas consecutivas sobre la rodilla afectada (6,18). Se puede tratar más de una articulación al mismo tiempo (6).

Su uso en niños no está recomendado a falta de estudios suficientes (6).

- **Contraindicaciones:**

_Alergia al HA o a proteínas de aves

_Embarazo

_Lactancia

_Niños (18)

_Rodillas con procesos infecciosos (14)

- **Interacciones:**

Sales de amonio cuaternario: No se recomienda su uso concomitantemente, pues puede producirse la precipitación del AH (6).

- **Precauciones:**

_No se debe inyectar extra-articular o en los tejidos o fluidos sinoviales; tampoco se debe inyectar intravascularmente pues aumenta la posibilidad de experimentar efectos adversos a nivel sistémico (14).

_Si se observase derrame articular, extraerlo antes de la inyección (14).

_Los pacientes deben ser cuidadosamente examinados antes de la administración para determinar posibles signos de inflamación agudos y el médico debe evaluar cuidadosamente la oportunidad del inicio de la terapia (14).

_Se debe observar particular atención en pacientes con infecciones o alteraciones de la piel en zonas próximas al punto de inyección para evitar la posibilidad de desarrollar artritis bacteriana (6).

_Como en cualquier procedimiento intraarticular, es recomendable evitar la sobrecarga de la articulación tratada, inmediatamente después de la inyección intraarticular (14).

- **Efectos secundarios:**

En ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización se han reportado básicamente dolor e inflamación en el sitio de aplicación (14, 17,18)

También se reportan:

- Urticaria
- Prurito
- Erupción
- Edema
- Hipersensibilidad
- Calor local
- Anafilaxia (18)

- **Eficacia y seguridad:**

Se han realizado numerosos estudios, aunque no todos son ensayos clínicos randomizados, para evaluar la eficacia del HA (principalmente del HA intraarticular), la mayoría de ellos en artrosis de rodilla, patología con la que se tiene más experiencia, siendo considerablemente más escasos los ensayos en otras localizaciones como cadera y hombro (8).

- **Estudios:**

En general en muchos de los estudios disponibles el número de pacientes fue limitado (36-63 individuos), con una duración de entre 3-5 semanas; el seguimiento posterior varió entre 2-12 meses. En dos ensayos clínicos randomizados frente a placebo (con un total de 210 pacientes) el HA mostró mayor eficacia reduciendo el dolor asociado al movimiento, tanto al final del tratamiento como al cabo de seis meses; sin embargo, aunque un año después no se observaron diferencias significativas, los tratados con HA presentaban menor afectación funcional y una mejoría generalizada, y requirieron menos tratamientos adicionales (corticoesteroides parenterales).

En estudios comparativos frente a corticoesteroides, el HA (3-5 inyecciones semanales) no ha mostrado ser más eficaz que metilprednisolona, triamcinolona o dexametasona, presentando inicialmente los corticoesteroides mayor eficacia clínica. Aunque en algunos ensayos clínicos randomizados (con solo dos meses de seguimiento) se puso de manifiesto que la eficacia del HA aumentaba con el tiempo, un análisis según intención de tratar, al cabo de seis meses no mostró diferencias significativas en cuanto a la escala de dolor. Estos datos vienen a coincidir con el seguimiento a largo plazo (12 meses) realizados por otros autores. Tampoco ha mostrado ser de eficacia superior al naproxeno oral, según un ensayo que completaron 333 pacientes (8).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, E. Hype about glucosamine. LANCET. 1999. 354 (9176): 353-354. Idis N° 429417
2. Bedar M. Alternative medicine: glucosamine. Can Pharm J. 2000. 133(5): 22-23. Idis N° 450355.
3. Bland, J. Glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritic joint disease. Int J Integ Med. 2002; 4(1): 34-38. Idis N° 476658.
4. Brandt K, Smith G, Simon L. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis. Arthritis and Rheumatology. 2000; 43(6): 1192-1203. Idis No. 448303.
5. Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 2001; 344:907-916.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Base de datos del medicamento y la parafarmacia (BOT). Versión CD-ROM. Junio, 2003.
7. Escuela Andaluza de Salud Pública. Glucosalina en artrosis: ¿previene la progresión de la enfermedad? Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) 2002; 18(5):17-18/1.
8. Escuela Andaluza de Salud Pública. Ácido hialurónico en administración intra-articular. Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) 2002; 18(5):18/1-19.
9. LaValle J, et al. Natural Therapeutics Pocket Guide. 2000-2001. Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2000.
10. Maheu E, Ayrál X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 Kda) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. IJCP. 2002; 56(10):804-812. Idis No. 491328.
11. Martindale W. The Extra Pharmacopoeia. Reynolds, J.E.F. 31th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1996.

12. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev.* 2002; 7(1):22-44. Idis N° 447377.
13. Pavelhá K, Gatterová G, Olegarová M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch Inter Med.* 2002; 162: 2113-2123. Idis N° 488121.
14. Physicians' Desk Reference (PDR). 2002. 56th ed. New Jersey. Medical Economics Company, Inc.
15. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 11th ed. New Jersey: Merck and Co. Inc.; 1989.
16. Rehman Q, Lane N. Getting control of osteoarthritis pain: an updated on treatment options. *Postgrad Med.* 1999. 106 (4):127-134. Idis N° 437772.
17. Sweetman S. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th ed. London. The Pharmaceutical Press. 2002.
18. Villa L. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 7^a ed. Adis Internacional Ltda. 2002.