

# Tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas

**Antonio Fernández Sierra**

Profesor Asociado de la Escuela de Podología de la Universidad de Barcelona.  
Master en Ortopodología. Titular Centro de Reumatología.

Correspondencia:

Antonio Fernández Sierra  
Avda. Guiera, 15, bajos 2ª  
08290 Cerdanyola del Vallès. Barcelona

## Resumen

El tratamiento de las enfermedades reumáticas está condicionado por el hecho que, en su mayoría, son procesos de carácter crónico, y que salvo en contadas excepciones, como por ejemplo las artritis infecciosas, no existen tratamientos curativos. Por ello, el objetivo lógico de curar se debe de sustituir por aliviar y conservar.

**Palabras clave:** Enfermedades reumáticas. Fármaco. Tratamiento farmacológico sistémico. Tratamiento farmacológico local. Tratamiento intraarticular. Tratamiento tópico.

## Summary

Treatment of rheumatic diseases depends, in most cases, on that they're chronic process and except some exceptions, as for example infectious arthritis, palliatives treatments doesn't exist. Because of that, the cure logic objective must be replaced for release and conserve.

**Key words:** Rheumatic diseases. Drug. Systemic pharmacology treatment. Systemic pharmacology local. Intraarticular treatment. Topical treatment.

## Introducción

La reumatología es una especialidad médica que abarca enfermedades de etiología muy distinta que, o bien se inician en el aparato locomotor, con la existencia de una enfermedad de base, o bien lo alcanzan como lugar de proyección. Los síntomas guía de una enfermedad reumática (dolor y problemas funcionales del aparato locomotor) pueden tener su origen en estructuras tan diversas como las articulaciones, cartílagos, huesos, ligamentos, tendones, músculos, nervios o vasos, o bien ser un indicio de una enfermedad sistémica o de una disfunción metabólica.

Por todo esto es fundamental tener protocolizado los métodos de exploración necesarios, llegar a un diagnóstico y recomendar un tratamiento lo más eficaz posible para la persona.

Los métodos de exploración de las enfermedades reumáticas son los siguientes:

- Anamnesis.
- Exploración física.
- Pruebas de laboratorio.
- Exploración radiológica.
- Resonancia magnética.
- Ecografía articular.
- Escintilografía de articulaciones y huesos.
- Termografía.
- Histología.
- Artroscopia.

Una vez se ha llegado a un diagnóstico debemos decidir el tratamiento.

El objetivo del tratamiento en los casos de enfermedades reumáticas es, por un lado, la eliminación o mejoría de los síntomas (dolor e inflamación) y, por otra parte, si es posible eliminar las alteraciones asociadas al cuadro clínico, por lo que generalmente es un politratamiento dirigido a los diferentes frentes (farmacológico, podológico, fisioterapéutico, quirúrgico, dieta...).

## Tratamiento farmacológico

El objetivo será controlar los diferentes procesos articulares o de partes blandas (inflamación, dolor y destrucción), influyendo positivamente sobre los síntomas<sup>1</sup>.

Según sea la extensión de la enfermedad, oligoarticular, poliarticular o diseminada, se administrarán medidas locales o tratamientos sistémicos.

## Tratamiento sistémico

En primer lugar tenemos un grupo de fármacos que presentan una actuación sintomática (controlan la inflamación y el dolor) que son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los corticoides. Seguidamente tenemos a nuestra disposición otro grupo de fármacos que pueden inhibir de forma duradera el mecanismo patológico real de la enfermedad inflamatoria reumática tras una fase inicial. Son los llamados "tratamiento de base" y se utilizan en terapias de larga duración. Se trata, en este caso de fármacos tan diferentes como los preparados de oro, fármacos antimalaria, la D-penicilamina, los inmunosupresores o citostáticos...

Se ha demostrado que estos fármacos influyen sobre la insuficiente respuesta inmunitaria, de forma que también reciben el nombre de "sustancias inmunomoduladoras"<sup>2</sup>.

## Tratamiento sintomatológico

### Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos que reducen los signos y síntomas de la inflamación pero no eliminan el agente desencadenante de ésta.

Su efecto terapéutico se produce de forma rápida tras su administración, permaneciendo su acción sólo mientras se mantienen estables sus niveles plasmáticos, reapareciendo los síntomas de forma precoz tras su supresión. Su utilización en la patología inflamatoria articular no modifica la evolución natural de la enfermedad ni protege del daño articular.

Además de su efecto antiinflamatorio, los AINE poseen un efecto analgésico y antipirético que se obtiene con una dosificación menor del fármaco.

### Mecanismos de acción

Clásicamente se consideró que el mecanismo de acción de los AINE era la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo la producción de prostaglandinas y leucotrienos, estableciéndose una escala de potencia antiinflamatoria en función del grado de inhibición. Posteriormente se ha demos-

trado que el mecanismo de acción es más complejo y heterogéneo<sup>3</sup>.

Así pues y de manera resumida, podemos decir que los AINE actúan sobre las reacciones inflamatorias mediante diferentes mecanismos:

- Inhibición de la síntesis de las prostaglandinas.
- Inhibición de la síntesis de leucotrienos.
- Inhibición de la producción de radicales superóxido.
- Inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas.
- Inhibición de las funciones de la membrana celular enzimática.
- Inhibición de la agregación y adhesión de los neutrófilos.
- Inhibición de la función linfocitaria.
- Disminución de la producción de factor reumatoide.
- Inhibición de la síntesis de glucosaminoglicanos por el cartilago.

Sea cual sea el mecanismo de acción principal, cada uno de los preparados ha de tener en cuenta determinadas exigencias que ha de cumplir el fármaco:

- Acción rápida y suficiente sobre el proceso inflamatorio, es decir, supresión del dolor y la inflamación.
- Buena tolerancia.
- Ausencia de efectos secundarios incluso en tratamientos de larga duración.
- Ausencia de interacciones con otros fármacos.

Los AINES ideales -control total de los síntomas con ausencia total de efectos secundarios- no existen. Así pues, no resulta extraño que cada día se investiguen nuevos preparados con determinadas ventajas y desventajas respecto a los preparados conocidos<sup>4</sup>.

Tampoco existe una indicación de determinados AINE para determinadas enfermedades reumáticas. Los preparados combinados (principalmente con corticoides) no deberían usarse, ya que suman sus posibles efectos secundarios e incluso pueden potenciarlos.

### Indicaciones

Están indicados en casos de importantes estados dolorosos del aparato locomotor que no mejoran mediante medidas locales y externas.

También están indicados en los ataques articulares agudos, como por ejemplo en el caso de la gota.

En el caso de la artrosis sólo se deberían utilizar a dosis bajas en las fases activas ya que el tratamiento de larga duración hará disminuir el dolor produciendo una sobrecarga de la articulación enferma, pudiendo acelerar el proceso de desgaste.

*Dosis*

Tenemos a nuestra disposición unas tablas según el peso y la edad del paciente, aunque la dosificación de los AINE debería ajustarse de forma flexible a la situación momentánea de dolor e inflamación. Tras la información correspondiente se debería recomendar al paciente que disminuyese él mismo la dosis tras la mejoría de sus molestias.

Las *dosis máximas* indicadas según el medicamento no deberían aumentarse, ya que en este caso, se incrementan de forma desproporcionada los efectos secundarios, y no debe esperarse generalmente un aumento importante de su acción.

Respecto a la *frecuencia de administración* diaria se han de observar los valores medios plasmáticos, ya que a veces pueden aparecer acumulaciones.

La tendencia actual en los últimos tiempos se intenta conseguir que los AINES tengan un efecto continuado durante largo tiempo (es lo que se intenta con la familia de los peroxicam).

Si la acción de un preparado no es suficiente a pesar de su toma regular y suficiente durante algunos días, está indicado inicialmente realizar un cambio de preparado. También hay que actuar de este modo cuando aparecen intolerancias como molestias gástricas o síntomas nerviosos centrales.

Los salicilatos, especialmente el ácido acetilsalicílico, se utilizan poco como tratamiento de larga duración de las enfermedades reumáticas, siendo el diflunisal más utilizado ya que parece poseer una mejor efectividad gracias a su mejor tolerancia.

Los derivados muy activos de las pirazonas han sido causantes de frecuentes estados de sobredosis, por lo que no tienen ningún significado en el tratamiento de larga duración debido a sus posibles interacciones y a sus frecuentes ulceraciones en la región gastrointestinal.

Los derivados del ácido antranílico presentan una buena tolerancia pero su uso aún no es muy amplio. De los derivados del ácido acético, los que se utilizan con frecuencia son la indometacina y el diclofenac que tienen una importante acción antiflogística. El tiempo de vida medio de estos preparados es de pocas horas y por ello pueden administrarse dos o tres veces al día según la intensidad del dolor.

Los derivados del ácido propiónico también tienen un buen efecto sobre los procesos articulares inflamatorios acompañados de una buena tolerancia. Actualmente los más utilizados son el ketoprofeno, el ibuprofeno, el flurbiprofeno, el naproxeno y el fenbufeno y su dosis habitual es de dos o tres veces al día.

Del grupo de los derivados del oxicam el más importante es el peroxicam, que debido a su largo tiempo de vida medio (40h), alcanza niveles plasmáticos constantes que se instauran a los pocos días del tratamiento, por lo que una dosis diaria es suficiente. Otro derivado, el tenoxicam, es muy eficaz en el tratamiento de dolores articulares agudos o crónicos con una gran tolerancia. Presenta un tiempo de vida medio aproximadamente de 70 horas, por lo que, al igual que el peroxicam, una dosis diaria es suficiente.

*Posibles efectos secundarios*

Uno de los efectos secundarios más frecuentes de los AINE es la intolerancia gástrica (aproximadamente afecta a un 10% de los enfermos), producida, por una parte, por el efecto local del fármaco y por otra parte por un efecto sistémico secundario a la inhibición del efecto protector de las prostaglandinas sobre la mucosa gástrica.

Otros efectos secundarios son; incremento de las enzimas hepáticas, diarrea, estreñimiento, estados asmáticos por broncoconstricción, alteraciones cutáneas alérgicas, leucopenia, trombopenia, agranulocitosis, cefaleas, vértigos, dificultades de concentración, cansancio... por lo que requieren controles especialmente en casos de tratamientos de larga duración.

*Interacciones*

La utilización frecuente de AINE en la población anciana, enfermos habitualmente polimedcados, hace que en estos casos las posibilidades de interacciones medicamentosas sean especialmente altas.

Esto ocurre por la alta unión de los AINE y proteínas plasmáticas, desplazando de su lugar de unión a otros fármacos e incrementando así su toxicidad.

Es importante observar las posibles interferencias de los AINE con otros fármacos, pudiendo diferenciar entre los que provoca un aumento de su efecto y toxicidad, como por ejemplo con anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales y con los que provoca una disminución de la eficacia, como por ejemplo con los diuréticos, betabloqueantes y vasodilatadores periféricos.

*Contraindicaciones de los AINE*

La más destacada es la úlcera gástrica y duodenal, por lo que si se conoce la tendencia a la formación de úlceras en el paciente se debe administrar simultáneamente un protector gástrico aunque por defecto siempre se realiza esta prevención.

En caso de enfermedades cardíacas descompensadas se ha de vigilar la posible retención de sodio.

Los AINE no deberían utilizarse durante el embarazo.

### *Consideraciones prácticas de los AINE*

La respuesta a un AINE concreto es específica para cada enfermo, ya que está condicionada por múltiples factores como el tipo de patología, el estadio de la enfermedad, los hábitos alimenticios, la edad, las patologías asociadas, las medicaciones concomitantes, etc...

Lo más importante será, como ya hemos dicho, encontrar el AINE adecuado para cada caso, que será aquel que controle el dolor y la inflamación sin producir efectos secundarios.

En general no es aconsejable la utilización de combinaciones de AINE, y se debe llevar un control periódico para evitar la aparición de efectos adversos y ver la respuesta al tratamiento.

### **Corticoides**

Desde el descubrimiento en 1949 de los efectos beneficiosos de una hormona secretada en la corteza suprarrenal en el tratamiento de la artritis reumatoide y de la fiebre reumática, la cortisona y sus derivados han sido uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Posteriormente, la detección de importantes efectos secundarios provocó un cierto pesimismo en su uso.

En la actualidad las indicaciones terapéuticas de los glucocorticoides (GC) están más definidas, conociéndose mejor los límites de su eficacia y sus efectos secundarios, pasando a ocupar, de nuevo, un lugar importante en el tratamiento de las enfermedades reumáticas.

### *Mecanismos de acción*

En resumen podemos decir que tienen un importante efecto antiinflamatorio e inmunopresivo, influyendo sobre las reacciones inflamatorias celulares y humorales.

Los GC actúan inhibiendo la respuesta inflamatoria independientemente del tipo de agente causal (físico, químico, infeccioso, reacción antígeno-anticuerpo, etc.), interfiriendo el metabolismo del ácido araquidónico (AA). Los GC, al disminuir la síntesis de AA, producen una marcada reducción de las dos vías de producción de los mediadores de la inflamación; la vía de la ciclooxigenasa y la vía de la lipooxigenasa.

El efecto antiinflamatorio y la supresión del eje hipotálamo-hipofisario mediado por los GC se correlaciona con la duración de su efecto terapéutico.

Aunque los GC poseen potentes acciones sobre la respuesta inmune provocando inmunosupresión, ésta depende en gran medida de la dosis y del estado inmunitario previo del sujeto (sano o enfermo).

Los principales efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los GC son;

- Disminución de la permeabilidad vascular.
- Disminución de los neutrófilos en el foco inflamatorio.
- Disminución del número y de la migración de eosinófilos.
- Inhibición de los mediadores químicos de la inflamación.
- Disminución de las acciones de los monocitos/macrófagos.
- Disminución del número de linfocitos circulantes.
- Disminución de las reacciones de hipersensibilidad retardada.
- Inhibición del factor de necrosis tumoral.
- Inhibición del factor activador de las plaquetas.
- Disminución de la síntesis de inmunoglobinas.
- Escaso efecto sobre las células natural killer.
- Ausencia de efecto sobre los anticuerpos citotóxicos.

### *Indicaciones*

Las principales indicaciones de los GC en las enfermedades reumáticas son la existencia de una enfermedad con repercusión orgánica grave y en artritis que no responden de forma satisfactoria mediante AINE a dosis altas.

### *Administración*

Las condiciones básicas para la administración de corticoides son:

- Tan breve como sea posible.
- A dosis mínimas.
- Administración vía oral antes de las 8 de la mañana.
- Ninguna inyección intramuscular.
- Ningún preparado retard.
- Ningún preparado combinado.

La excepción son las inyecciones intraarticulares que en casos de artritis locales están especialmente indicadas.

### *Supresión del eje hipotálamo-hipofisario*

En casos de administración oral de corticoides durante semanas o meses, la producción corporal propia de cortisona disminuye de forma extrema mediante la inhibición de la función de la corteza de las glándulas suprarrenales. Por ello, en caso de largos tratamientos con corticoides si se reduce o se suprime bruscamente el mismo, se ha de contar con un síndrome de retirada de corticoides, (el organismo se habitúa a la medicación diaria y la corteza de las glándulas suprarrenales deja de funcionar).

Los síntomas pueden ir desde un estado más o menos depresivo, con falta de ánimos, fiebre y pérdida

de apetito, hasta dolores musculares difusos. Estos síntomas son instantáneamente reversibles al administrar de nuevo la dosis de corticoides.

Por ello, las reducciones de las dosis en tratamientos con corticoides de larga duración deben realizarse de forma escalonada, progresiva y se llevarán a cabo durante semanas o meses según la dosis inicial y la duración del tratamiento. Si se produce una insuficiencia de la corteza de las suprarrenales es inevitable una sustitución duradera con corticoides. Para evitar estas consecuencias, se considera más oportuna la administración de los GC en dosis única a las 8 de la mañana o la administración de dosis única a días alternos permitiendo en parte la recuperación de la liberalización por el hipotálamo, aunque todo dependerá de la duración del tratamiento y de la dosis.

#### *Contraindicaciones*

La administración sistémica de glucocorticoides está contraindicada en artrosis, ya que los efectos beneficiosos son mínimos o inexistentes y los efectos adversos son importantes cuando se administran durante largo tiempo. La única indicación de glucocorticoides en artrosis es en forma de inyección intra o periarticular<sup>5</sup>.

#### *Posibles efectos secundarios*

La administración prolongada de dosis elevadas de GC puede producir una serie de efectos adversos importantes. Se ha observado que, con una dosis superior a 7,5 - 10 mg/día de prednisona, se pueden desarrollar con mayor frecuencia estos efectos adversos:

- Síndrome de Cushing.
- Atrofia de la corteza de las suprarrenales.
- Úlcera.
- Osteoporosis.
- Necrosis ósea.
- Alteraciones del crecimiento.
- Alteraciones de la defensa ante las infecciones.
- Atrofia cutánea.
- Atrofia muscular.
- Vasculitis.
- Diabetes mellitus.
- Alteraciones psíquicas.
- Alteraciones oculares.

De todos ellos cabe destacar el síndrome de Cushing iatrogénico secundario al tratamiento prolongado. En este síndrome se producen importantes manifestaciones clínicas: osteoporosis (fracturas), diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad central, hirsutismo y amenorrea<sup>6</sup>.

La gravedad del síndrome de Cushing y de la mayoría de los efectos adversos de los GC depende de la

dosis total acumulada, de la vida media plasmática biológica y de la duración del tratamiento.

Por todo esto y como ya hemos dicho, el tratamiento se debe reservar para casos donde el tratamiento con AINE es insuficiente.

#### *Tratamientos de base*

También se conocen como fármacos antirreumáticos de acción lenta, y son aquellos capaces de controlar las manifestaciones clínicas y la progresión del daño articular, en pacientes con artritis reumatoide y otras poliartritis crónicas.

Estos fármacos constituyen un grupo de compuestos químicos de naturaleza diferente, que comparten una serie de características comunes: período de latencia terapéutica entre 4-6 meses de media, no ser efectivos en todos los pacientes, acompañarse de efectos secundarios en ocasiones importantes (por lo que requieren control médico) y capacidad de provocar un rebote de la enfermedad, cuando se suspende, por lo que su uso debe ser siempre continuado.

#### **Derivados de la Cloroquina**

Los preparados antimaláricos como la cloroquina y la hidroxicloroquina pertenecen a un grupo de fármacos que tras un tiempo inicial de reposo tienen un efecto terapéutico mantenido en caso de artritis crónica (principalmente artritis reumatoidea y lupus eritematoso).

#### *Mecanismo de acción*

Ambos preparados influyen sobre procesos inmunológicos, como la actividad de los macrófagos y los linfocitos T, inhiben la fagocitosis y presentan una acción estabilizante de los lisosomas. En cambio, a diferencia de los AINE, no son analgésicos.

#### *Indicaciones*

- Formas de evolución leve de la artritis reumatoidea, especialmente la juvenil.
- Formas de evolución leve del lupus eritematoso sistémico.

#### *Contraindicaciones*

Embarazo, grandes daños hepáticos e insuficiencia renal manifiesta.

#### *Dosis e inicio del efecto*

La dosis de cloroquina es de 250 mg al día y nunca debe sobrepasar los 4 mg/kg/día. La hidroxicloroquina se emplea a dosis de 200 a 400 mg/día y no debe sobrepasar nunca los 6 mg/kg/día.

El efecto, como muy pronto, empieza a notarse a las 6 u 8 semanas.

#### *Posibles efectos secundarios*

Los antimaláricos han demostrado ser los fármacos de base mejor tolerados y los que menor incidencia

de efectos secundarios tienen. De todas formas la toxicidad más importante es intolerancia gástrica, mareos, náuseas, daños en la hematopoyesis, miopatías, alopecia, exantemas, depósitos en la córnea reversibles y depósitos en la retina irreversibles. Rara vez estos efectos provocan la suspensión del tratamiento.

#### *Control del tratamiento*

La toxicidad ocular es el efecto secundario más importante, por eso se debe explicar al paciente los efectos tanto positivos como negativos del tratamiento, así como realizar un control oftalmológico previo y después a intervalos de 2 o 3 meses.

También se recomienda controles de hemograma y función renal a intervalos iniciales de 4 semanas y después a intervalos de 3 meses.

#### **Tratamientos con Sales de Oro**

El tratamiento de base con oro es, desde hace muchos años, uno de los tratamientos más importantes en la artritis reumatoidea por su efecto duradero sobre el proceso inflamatorio en el caso de las artritis erosivas. El éxito en los tratamientos con oro es muy importante cuando se introduce en las primeras fases de la enfermedad. La finalidad del tratamiento es frenar los procesos destructivos y proliferativos patológicos y en muchos casos, se logra silenciar la enfermedad si el tratamiento se administra de forma precoz.

Las sales usadas actualmente son el aurotiomalato sódico y la aurotioglucosa en administración intramuscular y la auranofina en uso oral.

#### *Mecanismos de acción*

El oro actúa en diferentes puntos de los procesos inmunológicos y de la bioquímica de la inflamación, los cuales todavía se desconocen.

Durante el tratamiento se observa una reducción de los niveles de inmunoglobulinas y del factor reumatoide e interfieren con la presentación del antígeno por parte de los macrófagos.

#### *Indicaciones*

Existen trabajos que confirman la eficacia en formas de evolución oligo y poliarticulares de la artritis reumatoidea, artritis psoriásica, enfermedad de Reiter, artritis periféricas y en casos de espondilitis anquilosantes<sup>7</sup>.

En estos casos son tan eficaces como otros fármacos de base, en cambio, sólo un 20% de los pacientes continúan con el tratamiento después de 4 años, siendo la causa de los abandonos la toxicidad o la falta de eficacia<sup>8</sup>.

#### *Contraindicaciones*

Embarazo, grandes enfermedades hepáticas y renales, enfermedades hematológicas, lupus eritematoso y colitis ulcerosa.

#### *Dosis*

El tratamiento con sales de oro por vía parenteral comienza con una primera dosis de 10 mg en la primera semana, seguida de una dosis de 25 en la segunda semana, en previsión de reacciones anafilácticas, y luego 50 mg semanales hasta completar una dosis total de 1 gr. Tras este tratamiento de inducción se sigue con un tratamiento de mantenimiento con 50 mg mes de forma indefinida. Si durante el tratamiento de mantenimiento apareciese reactivación de la enfermedad, se puede volver a la aplicación semanal.

Las dosis variarán en función de factores como el preparado de oro, la edad y el peso, de tal manera que la dosis en los niños será menor que en el caso de los adultos.

Como en otros casos el inicio del beneficio clínico puede tardar en aparecer entre 3 y 6 meses.

#### *Posibles efectos secundarios*

Los efectos tóxicos aparecen en un tercio de los enfermos tratados con sales de oro, tanto por vía parenteral como por vía oral.

Los efectos secundarios más frecuentes consisten en:

- Lesiones mucocutáneas; dermatitis (pueden ser muy variadas) y estomatitis.
- Lesión renal; proteinuria o incluso complicaciones más graves.
- Trastornos hematológicos; eosinofilia y trombocitopenia. Puede aparecer la llamada “reacción nitritoide”, que consiste en una sensación de calor y enrojecimiento facial, en ocasiones acompañada de náuseas y mareo.
- Otras manifestaciones tóxicas que pueden aparecer son: infiltrados pulmonares y afectación hepática.

#### *Control del tratamiento*

Para evitar los efectos secundarios, el tratamiento se iniciará con dosis bajas y controles de laboratorio de hemograma y orina elemental cada 5 días durante los primeros 3 meses, después, de forma bimensual.

#### **D-Penicilamina**

La D-penicilamina es un fármaco de segunda elección, que se utiliza cuando aparece intolerancia al oro o cuando éste no resulta eficaz (la cifra de éxito es del 50% ligeramente inferior a las sales de oro que es del 70%). Esto se debe por su capacidad de quemar metales pesados.

La administración oral de la D-penicilamina no debe considerarse una ventaja sobre el tratamiento con oro debido a sus posibles efectos secundarios que son muy importantes.

*Mecanismos de acción*

Como en muchos otros casos no se conoce con precisión el mecanismo exacto, pero se conoce que disminuye el título de factor reumatoide y el nivel de inmunocomplejos circulantes actuando básicamente en acciones inhibitorias de los mecanismos inmunes celulares y humorales.

*Indicaciones*

Artritis reumatoidea, oligo y poliartrosis crónica en casos de artritis psoriásica, enfermedad de Reiter y espondilitis anquilosante.

*Contraindicaciones*

Graves alteraciones hepáticas y renales, embarazo, enfermedades hematológicas, alergia conocida a la penicilina, lupus eritematoso sistémico. Debemos tener un cuidado especial en los casos con un factor antinuclear positivo.

*Posibles efectos secundarios*

Prurito, exantema, alteraciones del gusto, gastritis, leucopenia, agranulocitosis, trombopenia, eoxinofilia, proteinuria, hematuria, nefritis, alteraciones hepáticas, miastenia gravis, síndrome LES y neuritis.

*Dosis*

Se parte de 150 mg/día y se aumenta del orden de 150 mg/día cada dos semanas. En casos de tolerancia se pueden alcanzar un máximo de 600 mg/día.

*Inicio del efecto*

Como mínimo a las 8 o 10 semanas.

*Controles de laboratorio*

- Análisis semanal de orina en busca de proteínas.
- Control hemático y de trombocitos.
- Control hepático.
- Sustancias de excreción renal.

**Pyritinol**

Es utilizado como fármaco geriátrico. En 1983 se descubrió que en 1/3 parte del los pacientes con artritis reumatoidea se podía esperar un buen resultado con el tratamiento con pyritinol.

*Mecanismos de acción*

Similar al de la D-penicilamina.

*Indicaciones*

Artritis reumatoidea cuyo tratamiento con otros fármacos ha fracasado.

*Dosis*

Se iniciará con 600mg/día hasta una dosis máxima de 1.000 mg/día.

*Posibles efectos secundarios*

Similar a la D-penicilamina pero mucho menos importantes.

*Inicio del efecto*

Se inicia la mejoría de los síntomas a los 3-6 meses.

*Controles de laboratorio*

Similares a los de la D-penicilamina.

**Sulfasalazina**

La sulfasalazina se ha instaurado con éxito desde hace algunos años debido a su efecto antibacteriano en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn.

*Mecanismos de acción*

Efectos antibacterianos, antiflogísticos, y capacidades inmunomoduladoras (parece estar relacionado con el retraso de la aparición de erosiones óseas).

*Indicaciones*

En tratamientos de larga duración de artritis reumatoide, debido a que cuando aparecen los efectos secundarios (aproximadamente en el 50% de los casos), no obliga a la interrupción del tratamiento.

*Dosis*

Se inicia con una dosis de 0,5 gr/día con un incremento semanal de 0,5 gramos hasta la sexta semana.

*Posibles efectos secundarios*

Vértigos, malestar, leucopenia, anemia, alteraciones hepáticas, alteraciones cutáneas, alergias, alteraciones fetales en caso de embarazo.

*Controles de laboratorio*

Se efectuarán controles a los 15 días, al mes y después cada 2 o 3 meses.

**Inmunosupresores y citostáticos**

Pertencen al grupo de los tratamientos de base de las artritis crónicas y de las colagenosis pero su espectro de utilización es muy limitado.

*Mecanismos de acción*

Presentan un efecto antiflogístico y antiproliferativo.

*Indicaciones*

En artritis crónicas y en las colagenosis si éstas no responden al tratamiento con otros fármacos o aparecen complicaciones orgánicas.

Dentro de este grupo se presentan principalmente las siguientes sustancias:

- *Azatioprina*: Se introduce como tratamiento de base de diferentes enfermedades reumáticas donde hay una complicación orgánica y sus expectativas de éxito son de un 20-30%.
- *Ametopterina (metotrexato)*: Se utiliza desde hace años para el tratamiento de la psoriasis grave y la artritis psoriásica, de forma que en la actualidad existen grandes expectativas con esta sustancia para su utilización en artritis reumatoidea.

No se deben administrar AINES el mismo día que se administra el metotrexato debido a que pueden producir alteraciones de la excreción e interferencias con esta sustancia.

Los pacientes se quejan habitualmente de cansancio y malestar el día de la toma, y a veces incluso al día siguiente.

Es un medicamento muy interesante pero que se debe vigilar su administración por todas las posibles complicaciones.

- *Clorambucil y Ciclofosfamida*: Se utilizan con poca frecuencia debido a sus numerosos efectos secundarios.
- *Ciclosporina A*: Se administra con éxito como inmunopresora para evitar una reacción de rechazo tras un trasplante de órganos. La amplia inhibición selectiva de los linfocitos T le convierte en un arma interesante para combatir la artritis reumatoidea.

### Otros fármacos con influencia sobre las artritis crónicas

- *Levamisol*: Presenta un efecto inmunoestimulante en caso de artritis reumatoidea y tiene un efecto duradero mayor que el tiempo del tratamiento.
- *Interferon*: Tiene un efecto protector sobre las células en caso de infecciones víricas, además de muchas otras acciones inmunológicas.
- *Beta-sitosterina*: Es una fracción de una planta medicinal africana, que se administra con éxito en caso de enfermedades prostáticas. También se han realizado tratamientos de larga duración en artritis reumatoidea.
- *Sustancias de efecto antiartrósico*: Son sustancias de diferentes orígenes como los extractos de médula ósea y cartílago, el mucopolisacárido y éster de ácido sulfúrico. Estas sustancias influyen sobre el metabolismo del colágeno e impiden los procesos enzimáticos de destrucción.

### Tratamiento local

El objetivo es, mediante la aplicación directa de sustancias, tanto intraarticular como tópicas, influir sobre los procesos dolorosos e inflamatorios de la musculatura, los tendones y las articulaciones.

#### Tratamientos intraarticulares

##### Glucocorticoides

La inyección terapéutica de articulaciones y partes blandas se realizan desde hace más de 40 años y a pesar de haberse utilizado diferentes sustancias, las más eficaces siguen siendo los corticoides.

A dosis correctas la destrucción articular o de hueso no está confirmado, pero si está claro que los corticoides pueden mejorar la calidad de vida<sup>9</sup>, disminuyendo la dosis de los medicamentos orales o incluso evitar pasar por quirófano, por ejemplo, en casos de atropamientos nerviosos.

##### Consideraciones terapéuticas

Para la inyección de corticoides no es necesario preparar un campo estéril pero si se recomienda el uso

de guantes por parte del operador y unas mínimas consideraciones asépticas, así como un conocimiento anatómico de la zona a infiltrar.

##### Mecanismos de acción

La acción antiinflamatoria e inmunosupresora de los corticoides se consigue gracias al efecto de esta sustancia a diferentes niveles, como por ejemplo provocando la inhibición de la colagenasa, la disminución de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, la inhibición de los radicales de anión superóxido generados por monocitos y neutrófilos... Al final estas acciones provocan una disminución del calor, de la tumefacción y del dolor, pudiendo llegar este efecto a durar semanas o meses<sup>10</sup>. Precisamente los efectos beneficiosos espectaculares de los corticosteroides, no sólo intraarticular sino también extraarticular (pinzamientos de nervios, bursitis, tendinitis...) o incluso en nódulos reumáticos, son los que provocan un abuso de esta vía de tratamiento, olvidándose de los posibles efectos secundarios y de otras formas de tratamiento.

##### Indicaciones

El tratamiento está indicado en las artritis activas que no mejoran con otras medidas locales (administración de AINES o crioterapia) o generales y cuando existe un derrame articular importante que pueden incluso coexistir con manifestaciones periarticulares (tendinitis, bursitis...) y ante determinadas situaciones puntuales, como puede ser para facilitar la realización de la práctica deportiva.

##### Contraindicaciones

Las infiltraciones están claramente contraindicadas en casos de infección en la piel o de la articulación, que la persona esté sometida a un tratamiento con anticoagulantes y en casos que exista un traumatismo en la zona o una hemorragia intraarticular.

##### Administración

Normalmente se emplean sustancias en forma de ésteres, lo que las hace menos solubles aumentando la persistencia y duración del efecto local. El hexacetónido de triamcinolona es la solución menos soluble en agua y la que da lugar a una mayor duración del efecto.

El efecto beneficioso de los corticoides vía intraarticular está comprobado, aunque la duración es variable<sup>11</sup>. Incluso se puede diluir con anestésicos locales sin que esté demostrado que se disminuya el efecto.

En los últimos años se ha hablado mucho sobre la "artropatía analgésica" en que la ausencia de dolor puede provocar un sobreuso de la articulación y un deterioro más rápido. Sin embargo, estudios realizados con dosis farmacológicas de glucocorticoides



en animales de experimentación han detectado un descenso en el número y gravedad de estas alteraciones, apoyando un posible efecto protector sobre el cartílago artrósico<sup>12</sup>.

#### *Dosis*

Variará según el tamaño de la articulación. Como ejemplo, se utilizarán 5 mg de prednisona en una articulación del pie mezclada con un anestésico local a partes iguales. Recordar la importancia de realizar la infiltración en condiciones de asepsia y con conocimiento anatómico.

Nunca debemos olvidar el efecto sistémico de los corticoides, especialmente si se inyectan en más de una articulación.

#### *Efectos secundarios*

Siempre que se respeten las contraindicaciones, los efectos secundarios son poco frecuentes, aun así nos podemos encontrar con:

- Infección de la articulación infiltrada.
- Necrosis óseas asépticas.
- Daños sistémicos por corticoides en casos de dosis altas.
- Articulación de Charcot, por sobreuso tras disminuir el dolor.
- Aumento del dolor articular, por cristalización del líquido inyectado.
- Rotura tendinosa.
- Necrosis o atrofia de los tejidos adyacentes al punto de infiltración (se observa una pérdida de pigmentación o hundimiento de la zona).

Estas posibles complicaciones no nos debe desanimar a no utilizar las infiltraciones, pero si debemos tener en cuenta el no infiltrar más de 3 veces al año una misma zona, no repetirla antes de los 2 - 3 meses y realizar un reposo relativo de la zona para evitar una mayor difusión del fármaco<sup>13</sup>.

#### **Ácido Hialurónico**

El ácido hialurónico se extrajo de la cresta de gallo para uso veterinario y se utilizó en caballos de carreras con artrosis desde 1979 con el objetivo de limitar las inyecciones de glucocorticoides. Posteriormente se introdujo para el tratamiento de la artrosis de rodilla.

#### *Consideraciones terapéuticas*

Al igual que las inyecciones de corticoides no se necesita un campo estéril pero sí unas mínimas condiciones asépticas.

Antes de inyectar el ácido hialurónico debe extraerse el líquido articular existente para, a continuación, introducir el preparado.

#### *Mecanismos de acción*

Disponemos de varias formulaciones, aunque parece ser que los preparados con el peso molecular

más elevado tienen la ventaja de que sus propiedades elasticoviscosas son comparables a las del líquido articular. Sin embargo, no hay estudios comparativos que permitan afirmar este supuesto ni que esto signifique una ventaja terapéutica<sup>14</sup>.

En los estudios *in vivo* con ácido hialurónico en humanos no se ha demostrado la evidencia del efecto protector sobre el cartílago articular por lo que con su administración intraarticular se pretende obtener un efecto analgésico (protege las terminales nerviosas de la sinovial), antiinflamatorio, lubricante y una supuesta modificación de la evolución destructiva en la articulación (estimula la síntesis de ácido hialurónico por la sinovial), pero que como hemos comentado no se ha podido demostrar.

En general, el efecto beneficioso se inicia entre las 2 o 3 primeras semanas después de la primera inyección y puede prolongarse hasta los 6 meses. Esta mejoría se observa en alrededor del 70% de los enfermos<sup>15</sup>.

#### *Indicaciones*

En general se considera que la inyección de ácido hialurónico está indicada en enfermos que no mejoran con medidas no farmacológicas y analgésicas simples. Los resultados indican que la eficacia es comparable a la de los AINES, sin el riesgo de las complicaciones de estos últimos, pero la realidad es que a nivel práctico se utiliza casi siempre las inyecciones de corticoides.

El ácido hialurónico se ha utilizado casi exclusivamente en la artrosis de rodilla y aunque también se han hecho estudios de tratamientos en otras articulaciones no existe ningún trabajo controlado en articulaciones del pie.

#### *Contraindicaciones*

Las inyecciones no deben usarse en casos de articulaciones inflamadas, infectadas o con gran derrame sinovial.

#### *Dosis*

La dosis general recomendada es de una inyección semanal durante 5 semanas. Se recomienda repetir el tratamiento si al cabo de un tiempo desaparece la mejoría, por lo general esto puede ocurrir a los 6 o 12 meses.

#### *Efectos secundarios*

Los efectos secundarios más comunes son la inflamación local, el dolor local y la reacción anafiláctica.

#### *Tratamientos tópicos*

En general podemos decir que estas pomadas están indicadas en casos de tendinosis, tendinitis de inserción, periartropatías y otros estados dolorosos locales del aparato locomotor.

En caso de inflamaciones articulares nunca se deben utilizar las pomada hiperemizantes porque pueden aumentar los síntomas.

Destacaremos la aplicación local de capsaicina y de AINES.

### Capsaicina

La capsaicina es un alcaloide derivado de plantas (salsa de tabasco).

#### Mecanismo de acción

En la articulación inflamada o degenerada hay un aumento de la concentración de la sustancia P (neurotransmisor del dolor al sistema nervioso central) y la capsaicina hace disminuir esta sustancia P<sup>16</sup>.

#### Administración y dosis

Se recomiendan 3 o 4 aplicaciones diarias durante 4 a 8 semanas. Se debe evitar el contacto con mucosas y se deben lavar las manos con agua fría y jabón inmediatamente después de cada aplicación.

#### Efectos secundarios

No tiene efectos adversos aunque pueda aparecer una sensación inicial de quemazón que desaparece después de las primeras aplicaciones.

### AINE tópicos

Son muy utilizados en España aunque su eficacia es discutible ya que no existe un estudio con conclusiones definitivas.

#### Mecanismo de acción

Las ventajas teóricas son que se esquivan la mucosa gastro-duodenal y que las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son muy bajas pero en realidad, la absorción percutánea es escasa y su acción depende de su limitada absorción sistémica, por lo que se obtienen concentraciones plasmáticas similares a dosis orales pequeñas. Por ello, no es recomendable simultanear tratamientos de AINE por vía oral y tópica<sup>17</sup>.

Como ya se ha comentado, los ensayos realizados con estos preparados son de escasa calidad metodológica, por lo cual, no es posible sacar conclusiones definitivas, aunque cabe destacar un estudio realizado por Tugwell y colaboradores, publicado en *The Journal of Rheumatology* en 2004, controlado a doble ciego del diclofenaco solución vía tópica (Pennsaid®) comparada con el diclofenaco oral (capsulas de 50 mg cada 8 h) y placebo oral también en capsulas, para el tratamiento sintomático de la osteoartritis de rodilla durante 12 semanas. Se pudo comprobar que no había diferencia en la eficacia pero sí en la tolerancia gastrointestinal, siendo la vía tópica la menos irritativa.

#### Efectos secundarios

Los efectos adversos son escasos, pero la seguridad no es absoluta, dado que pasan a la circulación sistémica y, en ocasiones, pueden originar efectos indeseables graves, como la aparición de dermatitis y urticaria con ketoprofeno y hemorragia digestiva con diclofenaco.

### Conclusiones

Como hemos podido observar existe un amplio abanico de posibilidades en el tratamiento de los procesos reumáticos, y aunque no dependa de nosotros el administrarlo, sí que es interesante tener unos conocimientos básicos para que, delante de una pregunta de un paciente, sepamos que responder y aconsejar, sobretudo con los posibles efectos secundarios.

Por otro lado, si tenemos a nuestro alcance la posibilidad de recomendar todos aquellos productos que administrados vía tópica, puedan aliviar la sintomatología a nuestros pacientes.

## Bibliografía

- Rodríguez A, Navarro F, Ferrández L, Herrera A. *Bases Médico-Quirúrgicas de las Enfermedades del Aparato Locomotor*. Barcelona: Laboratorios Menarini, S.A., 1998.
- Schumacher R, et al. *Compendio de las enfermedades reumáticas*. Arthritis Foundation. Tomo I y II. 10ª edición. Marketing Trens. 1993
- Simon L, et al. *Manual de Reumatología*. Barcelona: Toray-Masson, S.A., 1976.
- Hochberg MC, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1541-6.
- Abramson SB, Weissman G. The mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989;32:1-9
- Findling JW. The Cushing syndromes; An enlarging clinical spectrum. *N Engl J Med*, 1989; 321:1677-8.
- Gordon DA. Gold compounds in the rheumatic diseases. En: Kelly WN, et al. (eds.), *Textbooks of*

- Rheumatology*. 4° ed. Filadelfia: WB Saunders, 1993:743-59.
8. Epstein WV, *et al.* Effect of parenterally administration gold therapy on the course of adult rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1991;114:437-44.
  9. Creamer P. Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and if so, how? *Ann Rheum Dis* 1997;56:634-6.
  10. Hollander JL. Intrasynovial corticosteroid therapy in arthritis. *Maryland State Med J* 1969; 19:62-6.
  11. Friedman DM. The efficacy of intra-articular steroids in osteoarthritis; a double-blind study. *J Rheumatol Rehabil* 1980;19:212-7.
  12. Williams JM, Brandt KD. Triamcinolone hexacetonide protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1267-74.
  13. McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis Rheum* 1972;15:157-73.
  14. Marshall KW. Viscosupplementation for osteoarthritis; current status, unresolved issues and future directions. *J Rheumatol* 1998;25: 2056-8.
  15. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol* 1993;20:10-5.
  16. Fitzgerald M. Capsaicin and sensory neurones; a review. *Pain* 1983;15:109-30.
  17. Puerro M, Jover JA, Vargas E. Antiinflamatorios no esteroideos tópicos. *Información terapéutica* 1997;21:145-52.