

Artritis reumatoide (II). Tratamiento

JOSÉ ANTONIO LOZANO

Farmacéutico. Máster en Información y Consejo Sanitario en la Oficina de Farmacia.



En la primera parte del trabajo, el autor abordó la etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico de la artritis reumatoide (AR), uno de los trastornos articulares más comunes y de mayor incidencia sociolaboral en nuestro país, lo que supone un gravoso coste económico para el Sistema Nacional de Salud. En esta segunda parte, se abordan los distintos tratamientos de la artritis reumatoide.

Hasta el 75% de los pacientes que padecen artritis reumatoide mejoran de su sintomatología con el tratamiento conservador durante el primer año de enfermedad. Sin embargo, en torno a un 10% desarrollan una incapacidad grave a pesar de un tratamiento completo. La enfermedad condiciona negativamente la vida de la mayoría de pacientes con AR.

Reposo y nutrición

En ocasiones se recomienda el reposo absoluto en cama durante un

período de tiempo corto en la fase más activa y dolorosa de la enfermedad. En los casos menos graves se debe prescribir un reposo relativo. Las férulas proporcionan un reposo articular local. Se deben continuar los ejercicios de flexibilidad y de arco de movilidad articular según tolerancia. Suele ser suficiente una dieta nutritiva ordinaria. En raras ocasiones los pacientes presentan exacerbaciones relacionadas con la dieta. Son frecuentes los consejos seudocientíficos sobre la dieta y la alimentación y se deben desaconsejar. Sin embargo, los suplementos de acei-

te de pescado y plantas pueden aliviar los síntomas parcialmente, ya que pueden contribuir a reducir la producción de prostaglandinas.

AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) producen un alivio sintomático importante y pueden ser adecuados como terapia simple para la AR moderada, pero no parecen modificar la evolución de la enfermedad a largo plazo.

Los salicilatos son relativamente seguros, baratos, analgésicos y

antiinflamatorios, por lo que pueden seguir siendo la pieza clave del tratamiento farmacológico. El ácido acetilsalicílico se da inicialmente a dosis de 0,6 a 1 g cuatro veces al día con las principales comidas y antes de acostarse. La dosis se va incrementando hasta alcanzar la dosis máxima eficaz o hasta que comiencen los efectos tóxicos. La dosis final puede oscilar entre 3 y 6,5 g/día. La dosis diaria media necesaria en la AR activa es de 4,5 g. Se pueden utilizar antiácidos, sucralfato o anti- H_2 entre las comidas para los síntomas gastrointestinales moderados sin suspender el tratamiento con el ácido acetilsalicílico. Las tabletas con cubierta entérica pueden aportar ciertas ventajas porque produce menor irritación local en pacientes con dispepsia concomitante por gastritis o hernia de hiato. Sin embargo, la absorción no es tan fiable, y su efecto sistémico sigue afectando a la mucosa gástrica. El misoprostol, a dosis de 100 a 200 μ g de 2 a 4 veces al día, según tolerancia, administrado junto con aspirina (y con los restantes AINE), puede producir calambres abdominales y diarrea y no alivia las náuseas ni el dolor epigástrico. Los inhibidores de la bomba de protones parecen reducir también el riesgo de aparición de úlceras. La aspirina de liberación prolongada proporciona un alivio más duradero en algunos pacientes y puede ser útil por la noche, aunque los pacientes que se despiertan de noche a causa del dolor pueden necesitar una segunda dosis. Los salicilatos no acetilados (salsalato, salicilato de magnesio y colina) parecen ofrecer una mayor tolerancia gastrointestinal que la aspirina y no alteran la agregación plaquetaria, aunque quizás no sean tan efectivos como antiinflamatorios.

Existen otros antiinflamatorios para los pacientes que no pueden tolerar la dosis de ácido acetilsalicílico necesaria para conseguir un efecto adecuado o para aquellos a quienes una dosificación menos frecuente supone una ventaja (tabla 1). Estos fármacos se utilizan ampliamente. Por lo general, se debe administrar un solo agente antiinflamatorio cada vez. Las dosis de todos los fármacos con dosificación flexible se pueden incrementar cada dos semanas hasta que la respuesta

sea máxima o se alcance la dosificación máxima. Los fármacos se deben mantener al menos dos a 3 semanas antes de considerarlos ineficaces.

Aunque menos irritantes con frecuencia para el tracto gastrointestinal que la dosis elevadas de ácido acetilsalicílico, estos otros AINE pueden producir también síntomas gástricos y hemorragias gastrointestinales. Se deben evitar durante la fase activa de la enfermedad ulcerosa. Otros efectos secundarios posibles son la cefalea, la confusión y otros síntomas sobre el SNC, empeoramiento de la hipertensión, edema y disminución de la agregación plaquetaria. Al igual que con la aspirina, se pueden elevar ligeramente los niveles de enzimas hepáticas. Los niveles de creatinina pueden subir por inhibición de las prostaglandinas renales y, con menos frecuencia, aparecer una nefritis intersticial. Los pacientes con urticaria, tinitus o asma provocadas por aspirina pueden presentar los mismos síntomas con estos otros AINE. Se han registrado casos de agranulocitosis.

**El metotrexato,
que es un agente
inmunosupresor, se está
utilizando cada vez más
en fases iniciales de la
enfermedad como
fármaco de segunda línea
con capacidad para
modificar el curso
de la enfermedad**

Los AINE actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa y, de esta forma, la síntesis de prostaglandinas. Algunas prostaglandinas bajo el control de la ciclooxigenasa 1 (COX1) tienen efectos importantes en muchas partes del organismo (protegen el flujo sanguíneo renal y la mucosa gástrica). Otras prostaglandinas son inducidas por la inflamación y están producidas por la COX2. Los fármacos que inhiben de manera selectiva o preferente la COX2 (celecoxib, rofe-

coxib) pueden evitar muchos efectos colaterales debidos a la inhibición de la COX1.

Fármacos de acción lenta

Se está revisando el momento adecuado para añadir al tratamiento fármacos de acción lenta, aunque parece cierto que se han de instaurar sin demora en caso de enfermedad persistente. Por lo general, si el dolor y la inflamación persisten tras 2-4 meses de enfermedad, a pesar de un tratamiento adecuado con ácido acetilsalicílico u otro AINE, se debe considerar la adición de un fármaco de acción lenta o con capacidad para modificar el curso de la enfermedad (oro, hidroxycloloquina, sulfasalacina, penicilamina). El metotrexato, que es un agente inmunosupresor, se está utilizando cada vez más en fases iniciales de la enfermedad como fármaco de segunda línea con capacidad para modificar el curso de la enfermedad.

Las sales de oro se suelen administrar junto con los salicilatos u otros AINE si estos últimos no son suficientes para aliviar el dolor o suprimir la actividad inflamatoria articular. En algunos pacientes el oro puede producir la remisión clínica y disminuir la formación de nuevas erosiones óseas. Entre los preparados parenterales están el tiomalato sódico de oro o la tioglucosa de oro (aurotioglucosa) intramuscular a intervalos semanales: 10 mg durante la primera semana; 25 mg, en la segunda, y 50 mg por semana en adelante hasta administrar un total de 1 g o conseguir una mejoría manifiesta. Cuando se consigue una mejoría máxima, se va reduciendo la dosis de manera progresiva hasta 50 mg cada 2-4 semanas. Cuando no se administra oro después de la remisión, se suele producir una recidiva a los 3-6 meses después. La mejoría se puede mantener durante varios años si se administra una dosis de mantenimiento prolongada.

Los compuestos de oro están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática o renal importante o con discrasia sanguínea. Antes de iniciar el tratamiento con oro se debe realizar un análisis de orina,

Tabla 1. Tratamiento de la artritis reumatoide con AINE

Fármacos	Dosis habitual	Dosis máxima (mg)
Diclofenaco	75 mg 2 veces día o 50 mg 3 veces día	150
Fenaprofeno	300-600 mg 4 veces día	3.200
Flurbiprofeno	100 mg 2 o 3 veces día	300
Ibuprofeno	400-800 mg 4 veces día	3.200
Indometacina	25 mg 3-4 veces día o 75 mg 2 veces d*	200
Ketoprofeno	50-75 mg 4 veces día o 200 mg 1 vez d*	300
Meclofenamato	50 mg 3-4 veces día	300
Nabumetona	1.000-2.000 mg/día en una o dos dosis	2.000
Naproxeno	250-750 mg 2 veces día	1.250
Oxaprocín	1.200 mg 1 vez día	1.200
Piroxicam	20 mg 1 vez día 150-200 mg 2 veces día	20
Sulindaco	150-200 mg 2 veces día	400
Tolmetín	400 mg 3 veces día	1.600

*Formas de liberación retardada

tasa de hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas. Estas determinaciones se deben repetir antes de cada inyección durante el primer mes y entre cada dos inyecciones posteriormente. La presencia de HLA-DR3 o de HLA-B8 puede predecir un riesgo elevado de efectos colaterales renales o de otro tipo debido al tratamiento con oro o penicilamina. Entre las posibles reacciones tóxicas al oro se incluyen el prurito, la dermatitis, la estomatitis, la albuminuria con o sin síndrome nefrótico, la agranulocitosis, la púrpura trombocitopénica y la anemia aplásica. Los efectos secundarios menos frecuentes son diarrea, hepatitis, neumonitis y neuropatía.

La eosinofilia mayor al 5% y el prurito pueden preceder a un exantema o indicar un riesgo elevado. La dermatitis suele ser pruriginosa y de gravedad variable entre una placa eczematosa simple y una exfoliación generalizada; en raras ocasiones es mortal.

El oro se debe suspender cuando aparece alguna de las complicaciones expuestas. Las manifestaciones tóxicas menores (prurito moderado, exantema leve) se pueden eliminar mediante retirada temporal de la terapia con oro, reiniciándola con cautela unas 2 semanas después de que los síntomas hayan desaparecido. Sin embargo, si los síntomas tóxicos progresan, se debe retirar el oro y administrar un corticoide. Para la dermatitis moderada por oro

se administra un corticoide tópico o prednisona oral. Pueden ser necesarias dosis más elevadas para las complicaciones hematológicas. Se puede administrar un quelante del oro como dimarcapol después de una reacción grave al oro.

Varios minutos después de la inyección de tiomalato sódico de oro se puede producir una reacción nitritoide transitoria con rubefacción, taquicardia y debilidad, especialmente si el oro no ha estado almacenado a cubierto de la luz directa. Si se produce esta reacción se puede usar aurotioglucosa, ya que no produce reacciones nitritoides.

Se puede probar con un compuesto de oro por vía oral, auranofina: 3 mg 2 veces al día o 6 mg una vez al día, en unos 6 meses; si es necesario y se tolera bien, se puede aumentar a 3 mg 3 veces al día durante 3 meses más. Si la respuesta no es favorable, se debe suspender. A diferencia del oro inyectable, la diarrea y otros síntomas gastrointestinales pueden ser efectos secundarios importantes. Los efectos secundarios renales y mucocutáneos son menores que con el oro intramuscular, pero la auranofina parece menos efectiva que el oro intramuscular. Una vez al mes debe realizarse un análisis de orina, así como determinaciones de hemoglobina, recuento diferencial de leucocitos y plaquetas.

Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina puede controlar también los síntomas de la AR activa

leve o moderada. Los efectos tóxicos son leves por lo general y consisten en dermatitis, miopatía y opacidad corneal generalmente reversible. Sin embargo, se han registrado casos de degeneración retiniana irreversible. Se recomienda un seguimiento oftalmológico del campo visual usando un objeto de prueba rojo antes del tratamiento y cada 6 meses durante el mismo. La dosis inicial de 200 mg vía oral 2 veces al día (con el desayuno y la cena); se mantiene durante 6-9 meses. Si se consigue una mejoría definitiva, se puede reducir la dosis a 200 mg/día, y se mantiene mientras siga siendo efectiva. Se deben realizar controles oftalmológicos periódicos.

Sulfasalacina

La sulfasalacina, que se ha usado durante mucho tiempo para la colitis ulcerosa, se está empleando cada vez más para el tratamiento de la AR, enfermedad para la que fue desarrollada. Se suele administrar en tabletas con cubierta entérica, comenzando por 500 mg/día y con incrementos de 500 mg a intervalos semanales hasta 2-3 g/día. Los efectos beneficiosos son aparentes en los 3 primeros meses.

Los efectos tóxicos incluyen síntomas gástricos, neutropenia, hemólisis, hepatitis y erupciones cutáneas. El seguimiento con hemograma y bioquímica sanguínea es importante mientras se está aumentando la dosis y en ocasiones durante el mantenimiento.

Penicilamina

Puede producir un efecto similar al oro y se puede emplear en algunos casos si el oro fracasa o produce toxicidad en pacientes con AR activa. Los efectos colaterales se pueden reducir cuando se comienza con una dosis baja. Se administra una dosis de 250 mg/día durante 30-90 días. Se aumenta la dosis a 500 mg/día durante otros 30-90 días, y si no se consigue una mejoría significativa se puede aumentar la dosis hasta 750 mg/día durante 60 días. Cuando el paciente empieza a responder, no se debe incrementar la dosis,

sino que se debe mantener la dosis mínima efectiva. Antes del tratamiento y cada 2-4 semanas durante el mismo, se debe hacer un recuento de plaquetas, un hemograma completo y un análisis de orina. Los efectos secundarios que obligan a retirar el tratamiento son más frecuentes que con el oro y consisten en supresión de la médula ósea, proteinuria, nefrosis, otros efectos tóxicos graves (miastenia grave, pénfigo, síndrome de Goodpasture, polimiositis, un síndrome similar al lupus), erupción cutánea y disgeusia. El fármaco debe ser administrado por un médico experimentado en su manejo o bajo su supervisión, y hay que controlar exhaustivamente sus efectos secundarios.

Combinación de fármacos

La combinación de fármacos de acción lenta pueden ser más eficaces que la administración de un fármaco simple. En un estudio reciente se ha comprobado que la hidroxycicloroquina, la sulfasalacina y el metotrexato administrados en combinación fueron más efectivos que el metotrexato aislado o los otros dos fármacos juntos.

Corticoides

Son los fármacos antiinflamatorios más efectivos a corto plazo. Sin embargo, su utilidad clínica en la AR suele disminuir con el tiempo. Los corticoides no previenen de manera predecible la progresión de la destrucción articular, aunque un informe reciente sugiere que pueden retrasar su aparición. Además, se produce un efecto de rebote grave tras la retirada de los corticoides en la fase activa de la enfermedad. Debido a sus efectos secundarios duraderos, muchos autores recomiendan administrar los corticoides sólo después de un intento minucioso y prolongado con otros fármacos menos peligrosos. Las contraindicaciones relativas de los corticoides son la úlcera péptica, la hipertensión, las infecciones no tratadas, la diabetes mellitus y el glaucoma. Es preciso descartar la presencia de tubercu-

losis antes de iniciar el tratamiento con corticoides.

Los corticoides suprimen rápidamente las manifestaciones clínicas en muchos pacientes y se pueden emplear para las reagudizaciones o para mantener la función articular y permitir la realización de las actividades de la vida diaria, pero se debe advertir al paciente de las complicaciones potenciales a largo plazo. La dosis de prednisona no debe superar los 7,5 mg/día, excepto en pacientes con manifestaciones sistémicas graves de la AR (vasculitis, pleuritis, pericarditis). No se recomienda en general las dosis de carga elevadas seguidas de una reducción rápida de la dosis (aunque se hayan utilizado), ni el tratamiento a días alternos, porque en los días que no se administra medicación los síntomas de la AR suelen ser intensos.

Los corticoides no
previenen de manera
predecible la progresión
de la destrucción
articular, aunque un
informe reciente sugiere
que pueden retrasar
su aparición

Las inyecciones intraarticulares de ésteres de corticoide pueden ayudar a controlar de manera temporal la sinovitis local en una o dos articulaciones especialmente dolorosas. El hexacetónido de triamcinolona es el que suprime la inflamación por un período más prolongado. También son efectivos otros corticoides *depot*, incluido el butilacetato terciario de prednisolona. Las preparaciones solubles de 21-fosfato de prednisolona o dexametasona no son recomendables, dado el aclaramiento rápido en la articulación y por su duración de acción, muy corta. El uso excesivo de la articulación en la que se ha hecho la infiltración, posible gracias a la disminución del dolor,

puede acelerar la destrucción articular. Debido a que los ésteres de corticoides son cristalinos, puede aumentar la inflamación local de forma transitoria en las horas siguientes a la infiltración hasta en el 2% de los casos.

Fármacos citotóxicos o inmunosupresores

Cada vez se está empleando más estos agentes (metotrexato, azatioprina, ciclosporina) para la AR grave y activa. Pueden suprimir la inflamación y permiten la reducción de la dosis de corticoide. Pueden aparecer efectos secundarios importantes como hepatopatía, neumonitis, supresión de la médula ósea y, después del uso prolongado de azatioprina, neoplasias malignas. Se debe informar a los pacientes exhaustivamente de los efectos secundarios posibles. Se recomienda la supervisión del tratamiento por un especialista. Un nuevo antagonista pirimidínico, la leflunomida, puede producir menos toxicidad.

Metotrexato

En el curso de la enfermedad activa grave se puede usar metotrexato en fases iniciales (la mejoría se produce en 3-4 semanas). Se debe administrar en una dosis única semanal de 2,5 a 20 mg, comenzando con 7,5 mg por semana y aumentando progresivamente según sea necesario. Está contraindicado en alcohólicos y diabéticos. Se debe vigilar la función hepática, y puede ser necesaria una biopsia de hígado si las pruebas de función hepática son anormales y el paciente necesita mantener el tratamiento con este fármaco. No es frecuente la fibrosis hepática con repercusión clínica. Hay que realizar un hemograma de manera regular. La neumonitis es una complicación mortal muy poco frecuente. Se pueden producir recidivas graves de la artritis tras la retirada de la medicación.

Azatioprina

El tratamiento con azatioprina se debe comenzar a dosis de 1 mg/kg/día (50-100 mg) como dosis oral única

o repartida en dos tomas. Esta dosis se puede aumentar a 0,5 mg/kg/día después de 6-8 semanas a intervalos de 4 semanas hasta un máximo de 2,5 mg/kg/día. La dosis de mantenimiento debe ser la mínima posible.

Ciclosporina

Es efectiva en el tratamiento de la AR y puede ser especialmente útil en combinación con otros fármacos de acción lenta. La dosis no debe exceder, por lo general, los 5 mg/kg/día, a fin de reducir los efectos tóxicos sobre la presión arterial y la función renal.

Otros

Aunque no está aprobada para la AR por la FDA en Estados Unidos, la ciclofosfamida puede ser efectiva también en el tratamiento de la AR, aunque su uso es menos frecuente debido a su mayor riesgo de toxicidad.

Por su parte, etanercept es un antagonista de factor de necrosis tumoral que se puede administrar 2 veces por semana (25 mg s.c.) a aquellos pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad.

Se están investigando otras terapias experimentales (antagonistas de los receptores de la interleucina-1) y parecen prometedoras, pero aún no están disponibles.

Ejercicio, fisioterapia y cirugía

Las contracturas en flexión se pueden prevenir y se puede restablecer la potencia muscular cuando la inflamación comienza a ceder. El uso de férulas articulares reduce la inflamación local y puede aliviar los síntomas locales graves. Antes de controlar la inflamación aguda se realizan ejercicios pasivos para evitar la contractura de manera suave y dentro de la tolerancia al dolor. Los ejercicios activos (incluyendo caminar y ejercicios específicos para las articulaciones afectadas) son importantes para recuperar la masa muscular y conservar el arco de movilidad normal una vez que ha cedido la inflamación, pero se deben hacer sin llegar a la fati-

ga. Las contracturas en flexión ya establecidas pueden precisar ejercicios intensos, férulas seriadas u otras medidas ortopédicas.

El calzado ortopédico o deportivo con un buen soporte para el talón y el arco longitudinal se puede modificar con el uso de plantillas para ajustarlo a las necesidades individuales y suele ser muy útil. Las barras metatarsianas colocadas en posición inmediatamente posterior a las articulaciones metatarsofalángicas dolorosas disminuyen el dolor durante el apoyo en carga.

Aunque la sinovectomía mejora la inflamación de manera temporal, la sinovectomía abierta o artroscópica puede ayudar a conservar la función articular si los fármacos no han sido útiles. La artroplastia con sustitución protésica de las diferentes partes de la articulación está indicada si la lesión articular limita la movilidad intensamente. Las artroplastias de rodilla y cadera son las que consiguen resultados más satisfactorios. No se puede esperar que las prótesis de cadera o rodilla permitan realizar actividades de gran esfuerzo físico, como en el caso de los deportes competitivos. La resección de las articulaciones metatarsofalángicas subluxadas dolorosas puede mejorar sustancialmente la deambulación. La artrodesis del pulgar puede proporcionar estabilidad para realizar la pinza. También puede ser necesaria la artrodesis cervical en casos de subluxación de C1-2 con compresión medular o dolor intenso. Las técnicas quirúrgicas se deben considerar siempre en función de la enfermedad global. La deformidad de manos y brazos limita el uso de muletas durante la rehabilitación. La afectación grave de rodillas y pies impide conseguir un beneficio máximo de la cirugía de la cadera. Se deben determinar los objetivos razonables para cada paciente y debe primar el aspecto funcional sobre la estética. La cirugía se puede llevar a cabo mientras la enfermedad permanece activa. Los instrumentos adaptados o de autoayuda permiten a muchos pacientes con AR grave realizar actividades cotidianas básicas. □