

20. Reumatología

M. E. DURÁN
E. GONZÁLEZ-HABA
A. HERRANZ
S. PERNÍA

Las enfermedades reumáticas son una carga significativa para la sociedad. Son causa común de consulta al médico de cabecera y los costes derivados de su manejo, tanto directos como indirectos son enormes. Son causa mayor de discapacidad a largo plazo. Los objetivos terapéuticos en las enfermedades reumáticas cubren un amplio espectro, no sólo por la alta prevalencia de estas enfermedades en la comunidad sino también porque las enfermedades reumáticas a veces afectan a gente joven y la duración de la discapacidad es significativa⁽¹⁾.

En nuestro país, hasta la fecha, sólo se han publicado dos estudios transversales, prospectivos, con el objetivo de conocer la prevalencia de las enfermedades del aparato locomotor. La más prevalente es la artrosis que afecta entre un 24 y un 26% de la población, por debajo de los 65 años las mujeres presentan una mayor prevalencia de artrosis que los varones, igualándose los valores a partir de dicha edad. Al igual que en otros estudios la prevalencia de artrosis aumenta con la edad, en ambos sexos, alcanzando el 80% por encima de los 65 años. Otros procesos diagnosticados

son los reumatismos de partes blandas, que afecta entre un 10 y un 20% de la población, le siguen las lumbalgias, artropatías inflamatorias y espondilitis anquilosante. La artritis reumatoide afecta entre un 0,4 a 0,7% de la población⁽²⁾.

1 PRINCIPALES PATOLOGÍAS

Las principales enfermedades reumáticas están resumidas en la Tabla 1.

En este capítulo vamos a centrarnos en la artrosis, artritis reumatoide, gota y osteoporosis por su alta prevalencia y el coste económico que lleva implícito para la sociedad.

2 ARTROSIS

2.1 Bases fisiológicas

El cartilago articular no tiene vasos sanguíneos, ni linfáticos, ni tejido nervioso. La única célula es el condrocito, cuyas características y función metabólica difiere

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades reumáticas⁽¹⁾.

Clase	Enfermedad
Tejidos blandos	Fibrositis Lesiones de tejidos y tendones Síndrome de fibromialgia
Enfermedad degenerativa	Artrosis
Artropatía por depósito de cristales	Gota
Artritis inflamatoria	Artritis reumatoide Espondiloartropatías: espondilitis anquilosante, psoriática, reactiva, asociada con enfermedad inflamatoria intestinal
Vasculares	Poliarteritis nodosa Enfermedad de Wegener Enfermedad de Churg-Strauss Arteritis temporal, polimialgia reumática
Enfermedades sistémicas del tejido conectivo	Lupus eritematoso sistémico Esclerosis sistémica progresiva Polidermatomiositis
Enfermedades óseas	Osteoporosis

de una articulación a otra. La matriz rodea las células del cartilago normal. El contenido en agua de la matriz está en torno al 65-80%, la mayoría de este agua existe en forma de proteoglicanos o colágeno y ocupa el espacio intrafibrilar, el cual se intercambia libremente con el fluido sinovial. Una pequeña porción del agua del cartilago se encuentra unido a los componentes de la matriz.

Existe un pequeño componente inorgánico en el cartilago articular en forma de sales de calcio, que supone un 5% del peso seco del tejido. El resto del material se reparte entre proteoglicanos y colágeno tipo II. Los proteoglicanos son cadenas largas de proteínas. Partes de estas cadenas se unen al ácido hialurónico y por otro lado, interaccionan también con las fibras de colágeno.

El colágeno tipo II es el segundo componente mayoritario de la matriz, aunque el cartilago también contiene pequeñas cantidades de colágeno de otros tipos (V, VI, IX, X y XI). Datos experimentales sugieren que el tipo IX serviría como una especie de pegamento para unir las fibras de tipo II. Estas fibras de colágeno están conectadas a otros componentes de la matriz por

pequeñas cantidades de fibronectinas, condronectinas e integrinas. El cartilago también contiene otras proteínas de varios tamaños, son glucoproteínas cuya composición y función se desconoce⁽³⁾.

2.2. Fisiopatología

La artrosis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones, primero afecta a los tejidos blandos y después al hueso y al tejido sinovial. Afecta principalmente a la columna vertebral, rodillas, caderas, hombros y falanges de los pies y de las manos. Se caracteriza por dolor, deformidad y limitación de las funciones de la articulación. Puede presentarse con o sin inflamación. No hay anomalías sistémicas, hecho que la diferencia de otras enfermedades de las articulaciones y de la artritis reumatoide^(4,5).

La etiología de la artrosis parece ser multifactorial. Se piensa que existen un número de factores como el genético, hormonal, nutricional y medioambiental que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

El comienzo de esta enfermedad se produce con una alteración en la composición bioquímica del cartílago articular. El colágeno puede permanecer estable en estas fases iniciales, pero la estructura comienza a desorganizarse y debilitarse. Se produce un incremento en el contenido hídrico de la matriz del cartílago, asociado, sin embargo, a una reducción de los proteoglicanos hidrofílicos que lo componen⁽⁵⁾. La actividad enzimática inducida por la interleukina-1 degrada aún más la estructura de los proteoglicanos. Se reduce la presión osmótica y causa una pérdida de elasticidad del cartílago, lo que acarrea fisuras y ulceraciones en su superficie. Para contrarrestar esto el hueso subcondral prolifera, se vuelve más esclerótico y más susceptible a las microfisuras. El hueso pierde elasticidad y la capacidad para absorber los choques, acompañado de un aumento de la vascularidad y la presión venosa intraósea. La continua destrucción del cartílago produce una exposición del hueso subcondral, el cual choca contra el hueso de la superficie de la articulación adyacente y se produce una erosión⁽⁴⁾.

La proliferación del hueso subcondral está acompañada de una hipertrofia de todos los tejidos blandos (ligamentos, tendones, músculos) en la articulación en un intento fisiológico de reparar el daño producido. Sin embargo, el resultado es una articulación deformada, limitaciones en la movilidad y dolor.

La sinovitis crónica (inflamación del sinovio) está causada por la presencia de proteoglicanos y fragmentos de colágeno resultantes del ataque proteolítico⁽⁴⁾.

La manifestación clínica más común es el dolor de la articulación que aumenta con la actividad de dicha articulación. Inicialmente es intermitente, asociada al movimiento, pero después comienza a ser constante y discapacitante, incluso durante el descanso^(4,5).

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, en la evaluación de la historia del paciente y en la evaluación radiológica. Las radiografías pueden ser normales en los estadios leves y moderados. Con la progresión de los cambios degenerativos del cartílago, el espacio articular comienza a estrecharse, se produce una esclerosis del hueso subcondral y se desarrollan osteofitos (nuevo hueso formado en los márgenes de la articulación). En los últimos estadios se produce una subluxación y deformidad apa-

rente⁽⁵⁾. Hay un aumento del volumen del fluido sinovial desde las articulaciones afectadas, se muestra una viscosidad disminuida, un incremento de la concentración de proteínas y concentraciones anormales de hialuronidato⁽⁴⁾. No hay anomalías específicas en pruebas de laboratorio, aunque el fluido sinovial demuestra una leucocitosis moderada con células predominantemente mononucleares⁽⁵⁾.

2.3. Terapéutica de la patología

El tratamiento de la artrosis se fundamenta en el alivio del dolor. Otros objetivos de la terapia son preservar o mejorar la función de la articulación, minimizar la discapacidad, educar al paciente y mantener un buen nivel de calidad de vida. El tratamiento puede ser no farmacológico, farmacológico o quirúrgico.

2.3.1. Tratamiento no farmacológico

La fisioterapia se focaliza en el mantenimiento de un balance equilibrado entre ejercicio y descanso. Útil para la artrosis de severidad media o moderada. Los estadios iniciales pueden responder sólo con esto. Los síntomas pueden empeorar por la ansiedad.

Un incremento del dolor de más de una hora después del ejercicio es un indicador para reducir el ejercicio, aunque no para eliminarlo.

Los pacientes obesos deben perder peso. Los pacientes deben ser instruidos para continuar la terapia no farmacológica para minimizar la necesidad de terapia farmacológica.

2.3.2. Tratamiento farmacológico

La artrosis no tiene cura, luego la intervención farmacológica es paliativa y está dirigida a aliviar el dolor y la inflamación, cuando se presenta, y mejorar la función de las articulaciones. Debe garantizarse un tratamiento lo menos agresivo posible, teniendo en cuenta que la población que sufre artrosis suele ser anciana y tiene otras enfermedades concomitantes.

El tratamiento debe individualizarse. Algunos pacientes con síntomas moderados pueden aliviarse con analgésicos orales. Los pacientes en los que no son efectivos o en quienes existen síntomas de inflamación pueden beneficiarse del uso de antiinflamatorios⁽⁵⁾.

2.3.2.1. Analgésicos

2.3.2.1.1. Paracetamol

El primer escalón en el tratamiento farmacológico son analgésicos, concretamente el paracetamol, en los primeros estadios para minimizar el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por sus efectos adversos renales y gastrointestinales y para disminuir el potencial efecto inhibitorio que inducen los AINE en la síntesis de los proteoglicanos del cartilago. Las dosis empleadas varían entre 0,5 a 1 g cada 4-6 h, sin exceder 4 g al día.

El paracetamol es bien tolerado, pero puede producir toxicidad renal y hepática si se toma en exceso, por periodos prolongados de tiempo o en la población de alto riesgo.

2.3.2.1.2. Salicilatos

La dosis analgésica de la aspirina es de 325 a 650 mg cuatro veces al día, para obtener dosis antiinflamatorias se requieren dosis mayores de 3.6 g/d.

Los salicilatos pueden producir efectos adversos gastrointestinales, para minimizarlos deberían tomarse con comidas.

2.3.2.1.3. Otros analgésicos

El tramadol, el propoxifeno u opioides como la codeína están reservados para pacientes en los que han fallado otras terapias. Sólo deberían usarse para dolores severos y durante el espacio más corto de tiempo posible.

2.3.2.2. AINE

Están indicados en los estadios avanzados, cuando los analgésicos han fallado o se han desarrollado efectos tóxicos o cuando hay presencia de inflamación del líquido sinovial.

A las dosis recomendadas todos los AINE son equipotentes en aliviar los síntomas dolorosos de la artrosis. Durante el dolor severo o inflamación en los estadios moderados a severos se pueden alternar con analgésicos. En la Tabla 2 se presentan los AINE utilizados con más frecuencia en el tratamiento de la artrosis. La elección de uno u otro deberá basarse en criterios de tratamientos previos utilizados, preferencias del

paciente, efectos adversos, cumplimiento y coste. Para el control de este tipo de proceso crónico un AINE de vida media larga o un preparado retardado resulta más cómodo para el paciente y puede mejorar su cumplimiento. Hay que tener precaución en pacientes con un historial de sensibilidad a AINE, tienen sensibilidad cruzada, entre AINE de diferentes estructuras.

Los efectos adversos limitan el uso de estos fármacos. Siempre debe usarse la dosis mínima eficaz, evitar la asociación con otros AINE o con esteroides y reevaluar periódicamente la necesidad del medicamento.

Todos los AINE pueden producir reacciones adversas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento y gastritis. Pero los más severos incluyen úlceras, perforaciones y hemorragia.

Los factores de riesgo que favorecen las complicaciones gastrointestinales son⁽⁵⁾:

- Úlcera péptica anterior
- Sangrado gastrointestinal anterior
- Edad >65 años
- Dosis elevada de AINE
- Fumar
- Terapia con corticoides concurrente
- Terapia con anticoagulantes concurrente

Las recomendaciones para paliar en la medida de lo posible los efectos adversos gastrointestinales son iniciar con la dosis más baja efectiva y tomar la medicación con las comidas. La toxicidad gástrica de las vías rectal y parenteral es similar a la vía oral, puesto que la inhibición de las prostaglandinas, que es la responsable de dicha toxicidad, depende de la concentración plasmática del fármaco.

Los antiácidos son eficaces para suprimir los síntomas dispépticos, pero no disminuyen el riesgo de complicaciones severas (hemorragia digestivas, perforaciones y estenosis pilóricas). Cuando existen factores de riesgo de complicación gastrointestinal (ver arriba), está justificado la administración concomitante de un fármaco profiláctico.

Los anti-H2, como la ranitidina, reducen la frecuencia de aparición de la úlcera duodenal, pero no de la úlcera gástrica⁽⁶⁾, por el contrario, en estudios más recientes, la famotidina ha resultado eficaz, a dosis de 40 mg/12 h, en la prevención de aparición de úlcera gástrica y duodenal en pacientes en tratamiento con AINE, tanto en los que no presentaban historia previa

Tabla 2. Medicamentos usados comúnmente en el tratamiento de la artrosis.

Medicamento	Pauta posológica	Dosis máxima (mg/d)
Ácidos carboxílicos		
Salicilatos acetilados		
Aspirina	325-650 mg c/4-6 h (las dosis antiinflamatorias comienzan a partir de 3.600 mg/d)	3.600
Salicilatos no acetilados		
Salsalato	500-1.000 mg c/ 8-12 h	3.000
Diflunisal	500-1.000 mg c/12 h	1.500
Ácidos acéticos		
Aceclofenaco	100 mg c/12 h	200
Diclofenaco	100-150 mg/d, en dosis divididas	200
Indometacina	25 mg c/8-12 h	200
Ketorolaco	10 mg c/4-6 h	40
Nabumetona	500-1.000 mg c/12-24 h	2.000
Sulindaco	200 mg c/12-24 h	400
Ácidos propiónicos		
Desketoprofeno	25 mg c/6-8 g	100
Fenbufeno	300 mg-600 mg	900
Flurbiprofeno	200-300 mg/d, en dosis divididas	300
Ibuprofeno	1.200-3.200 mg/d, en dosis divididas	3.200
Ketoprofeno	150-300 mg/d, en dosis divididas	300
Naproxeno	250-500 mg c/12 h	1.500
Fenamatos		
Meclofenamato	200-400 mg/d, en dosis divididas	400
Ácido mefenámico	250 mg c/6 h	1.000
Oxicamas		
Lornoxicam	8-16 mg/d, en dosis divididas	16
Meloxicam	15 mg c/24 h	15
Piroxicam	20 mg/d	20
Tenoxicam	20 mg c/24 h	20
Inhibidores selectivos de Cox-2		
Rofecoxib	12,5-25 mg c/24 h	25
Celecoxib	100 mg c/12 h ó 200 mg c/24 h	400

de enfermedad ulcerosa como en los que tenían antecedentes ulcerosos previos⁷⁾.

El misoprostol a dosis de 200 mcg cada 6 horas previene la aparición de úlceras gástricas asociadas al tratamiento prolongado con AINE por sus efectos antisecretores e citoprotectores. El efecto adverso más común es la diarrea, que se produce en el 5% al 40% de los pacientes y está relacionado con la dosis. Otros efectos adversos son dolor abdominal, náuseas y flatulencia.

Puede ser aliviado disminuyendo la dosis. El misoprostol está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad de procrear siempre y cuando no tomen adecuadas medidas anticonceptivas por su capacidad de producir contracciones uterinas con la consiguiente expulsión de su contenido⁸⁾.

El omeprazol y el menor grado el aceexamato de zinc, se toleran bien, y han demostrado ser eficaces en la prevención de la gastropatía por AINE, tanto gástrica co-

mo duodenal, siendo el tratamiento de elección, aunque de todos los fármacos se desconoce si son capaces de prevenir complicaciones graves⁽⁸⁾.

El efecto antiinflamatorio de los AINE se debe, principalmente, a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual es requerida para sintetizar prostaglandinas y tromboxanos. Existen dos isoenzimas de la COX. La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos, entre ellos el estómago e intestinos, y su misión principal en estos lugares es proteger la mucosa. La COX-2 es inducida principalmente en los lugares donde se produce la inflamación e interviene en la inducción de la fiebre y percepción del dolor. Los AINE clásicos bloquean, en mayor o menor medida, ambas isoenzimas de la COX, mientras que el rofecoxib y el celecoxib son inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs)^(9,10).

Estos inhibidores selectivos de la COX-2 poseen una acción antiinflamatoria similar a la de los AINE convencionales pero se postula que producen menores efectos indeseables gástricos. El número necesario de pacientes a tratar con 25 mg de rofecoxib en lugar de ibuprofeno para evitar una úlcera gastroduodenal superior a 5 mm es de 5⁽¹¹⁾. En otro ensayo clínico se calcula que el número de pacientes a tratar es de 4 para evitar una úlcera de más de 3 mm con 25 mg de rofecoxib en lugar de con ibuprofeno⁽¹²⁾. La importancia clínica de estos resultados, sin embargo, es difícil de establecer, ya que las úlceras detectadas por endoscopia no se correlacionan necesariamente con complicaciones gastrointestinales graves^(12,13). La prevalencia de úlceras gastroduodenales en pacientes tomando AINE regularmente demostrada por endoscopia está en torno al 15-30%, sin embargo, la incidencia anual de complicaciones gastrointestinales clínicamente importante afecta sólo al 2% de pacientes con artritis reumatoide o artrosis⁽¹²⁾. El riesgo relativo de aparición de complicaciones gastrointestinales graves (perforaciones, úlceras sintomáticas y hemorragias) parece reducirse alrededor de un 50% cuando se utilizan los coxibs en lugar de AINE clásicos⁽¹⁴⁾, sin embargo, dada la baja frecuencia de estas complicaciones, sería necesario tratar a 200 pacientes con coxibs, en vez de con AINE clásicos, para evitar un efecto adverso grave. Asumiendo que los coxibs reducen a la mitad el riesgo relativo de complicaciones graves, su uso en pacientes seleccionados que presentan un alto riesgo de estas complicaciones (5%) hace necesario tratar a 40 pacientes con coxibs en lugar de con AINE clásicos para evitar un efecto adverso grave.

Hasta el momento ningún estudio ha comparado los coxibs frente a AINE + gastroprotección, que es la práctica habitual de tratamiento.

Los efectos de los AINE en la función renal pueden ser problemáticos, sobre todo si ya existe insuficiencia renal. Son detectados por aumentos en la creatinina sérica y niveles de nitrógeno ureico en sangre. El riesgo es mayor en pacientes ancianos y en tratamiento con antihipertensivos, reduciéndose, así mismo el efecto de estos últimos. Se debería evaluar la función renal al comienzo de la terapia, a la semana y cada 3 meses durante el tratamiento crónico con AINE en pacientes susceptibles (ancianos y pacientes con problemas renales preexistentes). El único AINE considerado seguro en estos pacientes es el sulindac.

Todos los AINE, excepto los salicilatos no acetilados, inhiben la agregación plaquetaria, luego están relativamente contraindicados en pacientes con defectos de la coagulación y en los que reciben anticoagulantes de forma concomitante. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINE que inhiben la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos⁽⁹⁾. La leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis pueden ocurrir de forma rara y son generalmente reversibles.

Algunos AINE, especialmente la indometacina, se han asociado con alteraciones del estado mental: mareos, tinitus, dolor de cabeza, vértigo, nerviosismo, excitación, somnolencia, fatiga, confusión, depresión, o alteraciones psiquiátricas entre otras, especialmente en los pacientes ancianos. Lo que procede, si aparecen, es la reducción de la dosis.

Las interacciones medicamentosas más importantes de los AINE con otros fármacos incluyen a los anticoagulantes, sulfonilureas, corticoides, litio, antihipertensivos y agentes uricosúricos.

2.3.2.3. Esteroides

Los corticoides sistémicos no están indicados en el tratamiento de la artrosis. La administración intraarticular, sin embargo, puede ser beneficiosa para aliviar el dolor y la inflamación de forma temporal, así como mejorar la movilidad de la articulación. El mecanismo de acción no está del todo definido. Se piensa que producen una inhibición de la migración y extravasación de los leucocitos polimorfonucleares por la reducción de la permeabilidad vascular, lo que se traduce en una dis-

minución de la respuesta inflamatoria y prevención secundaria del dolor^(4,5).

En la Tabla 3 se presentan los esteroides de liberación retardada empleados habitualmente por vía intra-articular.

Comienzan a hacer efecto durante las 24 h siguientes a la inyección, alcanzan su máximo a la semana y dura el efecto durante 2 a 4 semanas (con las formulaciones de suspensión). Durante 48 h después de la inyección debe limitarse la actividad para evitar la exacerbación de la destrucción de la articulación.

Está controvertido el uso a largo plazo de las inyecciones intraarticulares de corticoides debido a los efectos adversos serios potenciales, (artropatía: degeneración acelerada del cartílago articular, hueso subcondral y ligamentos de alrededor, infección: no muy frecuente, normalmente causada por *S. aureus*, ruptura de los tendones). Las inyecciones no deberían superar 3 ó 4 al mes y ser administradas a intervalos de 4 a 6 meses.

2.3.2.4. Agentes condroprotectores

En la artrosis se produce una reducción de la concentración de los proteoglicanos debido a la despolimerización de los precursores glucosaminoglicanos y una disminución de la síntesis de los proteoglicanos funcionales. Los agentes condroprotectores podrían servir como sustrato para la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos y retardar, así, la progresión de ruptura del cartílago.

2.3.2.4.1. Glucosamina

Es un aminomonosacárido que interviene como sustrato en la biosíntesis de los proteoglicanos del car-

tilago. Aunque se postula que en tratamientos prolongados es capaz de enlentecer el daño del cartílago, son necesarios estudios clínicos más amplios y prolongados para establecer su grado de eficacia y su papel en el tratamiento de esta enfermedad⁽⁶⁾.

2.3.2.4.2. Ácido hialurónico

El hialuronidato sódico por vía intraarticular, una inyección semanal durante 3 a 5 semanas, se ha utilizado para el tratamiento de la artrosis de rodilla y la periartritis escapulohumeral. El ácido hialurónico es secretado de forma natural por las células de la membrana sinovial para mantener la viscosidad del líquido sinovial, lubricar el cartílago de la articulación y para amortiguar choques. En pacientes con artrosis disminuye la viscosidad y elasticidad del líquido sinovial como consecuencia de una disminución de la concentración y degeneración del ácido hialurónico natural y a raíz de esto se produce una degeneración del cartílago.

Con la administración intraarticular de ácido hialurónico se postula con la mejoría de la elasticidad, viscosidad del líquido sinovial y por la tanto, preservación del cartílago⁽¹⁵⁾.

En su estado natural el ácido hialurónico es degradado por la hialuronidasa en el tejido sinovial, con una vida media <24 h. Después de la administración intraarticular el ácido hialurónico se mueve lentamente en el tejido sinovial, atraviesa el cartílago y tejido articular, y a través del sistema linfático, llega a la sangre. Sufre un metabolismo hepático y es totalmente degradado en 7 días. No se acumula en ningún tejido corporal⁽¹⁵⁾.

En casi todos los estudios se menciona que debe haber un mecanismo de acción desconocido por el cual

Tabla 3. Esteroides de liberación retardada empleados por vía intra-articular.

Fármacos	Dosis habitual		
	Articulaciones		
	Grandes (rodilla, hombro)	Medianas (codo, carpo, tobillo)	Pequeñas (metacarpofalángicas, interfalángicas)
Betametasona, acetato	6-12 mg (1-2 ml)	1,5-6 mg (0,25-1 ml)	0,6-1,5 mg (0,1-0,25 ml)
Metilprednisolona, acetato	40-80 mg (1-2 ml)	10-40 mg (0,25-1 ml)	4-10 mg (0,1-0,25 ml)
Parametasona, acetato	20-40 mg (1-2 ml)	5-20 mg (0,25-1 ml)	2-5 mg (0,1-0,25 ml)

supuestamente el efecto beneficioso persiste en el tiempo, lo que sugiere que las propiedades mecánicas y viscoelásticas no explican del todo este efecto puesto que la vida media en la articulación son días. Parece que el efecto podría deberse a efectos biológicos más que a efectos físicos. De cualquier forma cualquier mecanismo de acción no está suficientemente demostrado y las conclusiones al respecto se basan en conjeturas.

La eficacia clínica de estos preparados es cuestionada en diversos ensayos clínicos. Hasta el momento no es posible creer que el hialuronidato sódico desplace a los tratamientos convencionales. Los resultados de los ensayos clínicos hay que tomarlos con cautela puesto que tienen deficiencias metodológicas y todavía están abiertas las incógnitas acerca de la eficacia del producto, en qué población sería realmente eficaz y si podrían tener un efecto sinérgico con la terapia convencional^(16, 17, 18, 19).

2.3.3. Cirugía

El tratamiento quirúrgico está reservado a pacientes con enfermedad severa, debilitante y en los que los beneficios potenciales superan los riesgos. El debridamiento de la articulación puede prevenir mayores destrucciones de la superficie de la articulación y estimular la reparación de los tejidos sanos. La colocación de prótesis es una opción de tratamiento en pacientes con artrosis avanzada⁽⁶⁾.

3 ARTRITIS REUMATOIDE

3.1. Fisiopatología

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y sistémica, predominantemente articular, de etiología desconocida. Parece que la AR es el resultado de la acción de un antígeno en un individuo que tiene una base genética adecuada. La naturaleza del factor desencadenante es desconocida; podría tratarse de un antígeno exógeno o de un autoantígeno.

Existe una predisposición genética a padecer esta enfermedad. Se ha demostrado que existe una asociación con el producto génico del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, el HLA-DR4, si bien en determinadas poblaciones se ha asociado a otros HLA-DR. Estos factores de riesgo genéticos no explican, en su totalidad, la incidencia de AR, lo que sugiere la parti-

cipación de factores ambientales en su etiología.

Existen algunas evidencias de que el agente causal puede ser un agente infeccioso, como el virus de Epstein-barr, un herpesvirus causante de la mononucleosis infecciosa, o bien algunos tipos de micobacterias⁽²⁰⁾.

El antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la cual se deriva una reacción inflamatoria. Los macrófagos y células dendríticas presentan el antígeno a los linfocitos T, que a su vez activan los clones de linfocitos B. Como consecuencia de su activación, tales células proliferan y se diferencian en células plasmáticas. Entre los anticuerpos formados destaca el factor reumatoide. Al mismo tiempo, la activación de los linfocitos T y macrófagos da lugar a la producción de citocinas que explican muchas de las manifestaciones locales y sistémicas de la AR. Estas citocinas incluyen las que proceden de los linfocitos T, como la interleucina-2 (IL-2), IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factor transformador del crecimiento β ; citocinas que proceden de los macrófagos activados, como IL-1, TNF- α , IL-6, GM-CSF, CSF macrófagico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de tipo insulínico y factor transformador del crecimiento β ; y citocinas segregadas por otros tipos celulares, como los fibroblastos y las células endoteliales, que comprenden IL-1, IL-6, GM-CSF y CSF macrófagico.

En la inflamación desencadenada por la respuesta inmune en el medio sinovial se activan numerosos procesos que perpetúan la inflamación: sistema del complemento, de cininas, de coagulación, y de fibrinólisis.

Aunque existe una amplia gama de manifestaciones sistémicas de esta enfermedad, la alteración característica es una sinovitis inflamatoria persistente que afecta habitualmente a las articulaciones periféricas con distribución simétrica. Esta inflamación sinovial va a producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases avanzadas.

La prevalencia de la AR es aproximadamente del 1% de la población mundial (oscila entre el 0,3 y el 2,1%) y en España afecta al 0,5% de la población adulta⁽²¹⁾; la proporción es tres veces mayor en las mujeres. La prevalencia aumenta con la edad y la diferencia entre los sexos disminuye en el grupo de edad avanzada. La AR se observa en todo el mundo y en todas las razas, si bien la incidencia y gravedad parecen ser menores en las áreas rurales del África subsahariana.

En cuanto al diagnóstico se basa fundamentalmente en criterios clínicos ya que no existe ninguna prueba específica, si bien, los factores reumatoides, están presentes en más de las dos terceras partes de los pacientes adultos con esta enfermedad. 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 del 10 al 20% de las personas mayores de 65 años presentan una prueba positiva. Además existen otros trastornos que se asocian a una prueba positiva para la presencia del factor reumatoide. Por tanto la presencia del factor reumatoide no establece el diagnóstico de AR, aunque puede tener importancia pronóstica debido a que los pacientes con títulos elevados suelen presentar una afectación más grave y progresiva, con manifestaciones extrarticulares. Esta prueba puede utilizarse para confirmar un diagnóstico en pacientes con una presentación clínica sugestiva de AR.

Se han establecido criterios de diagnóstico, siendo los más aceptados los del American College of Rheumatology (ACR) revisados en 1987 (Tabla 4).

Los criterios 1-4 deben estar presentes al menos durante 6 semanas; al menos se tienen que cumplir cuatro de los 7 criterios^(20, 22).

A pesar de su potencial destructor, la evolución de la AR puede ser muy variable⁽²²⁾, aproximadamente un tercio de los pacientes experimenta síntomas de moderada intensidad que se resuelven durante el curso de varias semanas o meses, periodo tras el cual, vuelven a sufrir una recaída normalmente de mayor intensidad que la anterior.

Otro grupo de pacientes sufre una repentina aparición de los síntomas, a la que sigue una fase prolongada

de remisión de la enfermedad (éste es el patrón menos frecuente.)

El tercer patrón de AR, y el más frecuente, consiste en una progresión ininterrumpida de la enfermedad que finalmente conduce a unas deformidades incapacitantes de las articulaciones. La velocidad de progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes puede ser rápida o lenta.

La destrucción articular de la AR conduce consecuentemente al deterioro funcional, de la salud, de la calidad de vida y a un acortamiento de la esperanza de vida.

La sintomatología específica aparece habitualmente de forma gradual con una afectación poliarticular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo general de forma simétrica. Aproximadamente en el 10% de los pacientes, el inicio es más agudo y cursa con la aparición rápida de una poliartritis, que se suele acompañar de sintomatología general que consiste en fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia.

La manifestación más frecuente de la AR establecida es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. La rigidez matutina superior a una hora de duración es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria y sirve para distinguir esta afectación de los diferentes trastornos articulares de carácter no inflamatorio.

Aunque la inflamación puede afectar a cualquier articulación diartrodial, la AR causa con mayor frecuencia una artritis simétrica que afecta cracterísticamente a ciertas articulaciones específicas como las interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas.

Tabla 4. Criterios de diagnóstico de la AR.

1. Rigidez matutina: rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura una hora antes de que se alcance la mejoría funcional.
2. Artritis de tres o más áreas articulares, observadas simultáneamente por un médico.
3. Artritis de las articulaciones de la mano: artritis de la muñeca, articulación metacarpofalángica o articulación interfalángica proximal.
4. Artritis simétrica: afectación simultánea de las mismas áreas articulares en ambos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
6. Factor reumatoide positivo.
7. Alteraciones radiológicas: erosiones o descalcificación en articulaciones de la mano o de la muñeca.

La AR es una enfermedad sistémica que produce diferentes manifestaciones extrarticulares, que en ocasiones pueden requerir tratamiento por sí mismas. Estas manifestaciones suelen aparecer en pacientes con títulos elevados de autoanticuerpos frente al componente Fc de la inmunoglobulina G (factores reumatoides.) Entre las más importantes destacan: los nódulos reumatoides, la vasculitis reumatoide, las manifestaciones pleuropulmonares, el síndrome de Felty (que consiste en AR crónica, esplenomegalia, neutropenia y, en ocasiones, anemia y trombocitopenia) y la osteoporosis secundaria a la afectación reumatoide.

En cuanto al pronóstico, en general, la AR es más grave cuando hay manifestaciones extrarticulares, factor reumatoide positivo y erosiones articulares tempranas. El comienzo agudo con fiebre y las remisiones periódicas implican un mejor pronóstico.

Se han estandarizado unos criterios que hay que cumplir para definir una remisión completa de la AR. (Tabla 5)

Al menos se deben cumplir 5 de los criterios durante al menos 2 meses consecutivos. Exclusión: manifestaciones extra-articulares^(21, 22).

La Sociedad Española de Reumatología (SER) mediante un consenso ha definido el fracaso terapéutico como la presencia de una respuesta inferior al índice del ACR20 (mejoría del 20% en el número de articulaciones doloridas e inflamadas), y en cualquier circunstancia la presencia de 6 o más articulaciones inflamadas. También acuerdan considerar como fracaso terapéutico la presencia de inflamación en cualquier articulación, que por las

circunstancias especiales del paciente, produzca una pérdida importante de la capacidad funcional, según su opinión o la del médico⁽²¹⁾.

3.2. Terapéutica de la patología

El objetivo terapéutico en la AR es conseguir la remisión de la enfermedad. Esto es actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes. Como alternativa, se debe aspirar a obtener el mejor control posible de la enfermedad o, en otras palabras, una respuesta terapéutica satisfactoria (RTS) La RTS debe incluir la disminución de la actividad inflamatoria, el alivio sintomático, la conservación de la capacidad funcional para realizar las actividades cotidianas, incluyendo el mantenimiento de la capacidad laboral y de la calidad de vida, el retraso del daño estructural articular y la prevención de la morbilidad y mortalidad⁽²¹⁾.

El tratamiento de la AR consiste en una combinación de intervenciones entre las que se encuentran el descanso, el ejercicio físico, el apoyo emocional, la terapia ocupacional y la utilización de fármacos.

Clásicamente el tratamiento farmacológico de la AR se ha realizado con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con objeto de aliviar los síntomas, reservando los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) para las fases en que la enfermedad ya ha progresado. Sin embargo este esquema está cambiando y actualmente se están utilizando FARME en fases tempranas de la enfermedad en aquellos pacientes con signos de AR activa erosiva o en pacientes con AR activa a pesar de llevar más de 6-8 semanas con un tratamiento de altas dosis de AINE, ya que existe evidencia de mejores resultados a largo plazo con un control de los síntomas y un retraso de la progresión de la enfermedad⁽²³⁾.

3.2.1. Analgésicos

Sólo una pequeña proporción de pacientes se controlan únicamente con analgésicos. Hay evidencia de que el paracetamol y la codeína son efectivos reduciendo el dolor en la AR. Si es posible, es recomendable utilizar analgésicos simples en lugar de AINE e introducir FARME en fases tempranas para entretener la destrucción articular⁽²³⁾.

Tabla 5. Criterios de remisión clínica completa de la AR

1. Rigidez matutina menor de 15 minutos.
2. Que no exista fatiga.
3. Que no exista dolor de las articulaciones.
4. Que no exista dolor durante el movimiento.
5. Que no exista inflamación periarticular.
6. VSG (Westergren's) <30 mm/h (mujeres)
o 20 mm/h (hombres)

3.2.2. AINE (ver también apartado 2.3.2.2)

Los AINE a menudo se utilizan como tratamiento inicial para la AR moderada. Sin embargo, a pesar de que los AINE proporcionan efectos analgésicos y antiinflamatorios no previenen ni enlentecen la destrucción articular. Sus efectos terapéuticos están mediados a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) previniendo la formación de prostaglandinas y mediadores inflamatorios relacionados implicados en el dolor y en la inflamación. El uso de AINE está limitado debido al riesgo de efectos adversos que podemos dividir en:

- Comunes: toxicidad gastrointestinal, retención de líquidos e hipertensión.
- Poco frecuentes pero potencialmente serios: enfermedad renal e hipersensibilidad (incluida el asma).
- Poco frecuentes y normalmente no serios: dolor de cabeza, temblores, tinnitus, exantema y pruebas de función hepática anormales.

Existen dos isoformas de COX:

- COX-1 es una enzima constitutiva presente en múltiples localizaciones entre los que se incluyen estómago, riñón y plaquetas. Esta isoforma es responsable de la producción de prostaglandinas implicadas en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica, hemostasia vascular y regulación del flujo sanguíneo renal.
- COX-2 es predominantemente una enzima inducible en las zonas de inflamación. La expresión de COX-2 es casi indetectable en tejidos normales y es altamente regulado en respuesta a un estímulo inflamatorio, tal como las citocinas y los lipopolisacáridos bacterianos.

La toxicidad de los AINE se debe fundamentalmente a esta inhibición no específica, por lo que teóricamente los inhibidores selectivos de la COX-2 deberán tener la ventaja de inhibir la inflamación con pocos efectos tóxicos. Tanto el rofecoxib como el celecoxib están aprobados para el alivio del dolor en la AR. Las dosis de celecoxib de 100 y 200 mg dos veces al día y la de rofecoxib de 12,5-25 mg/día proporcionan una eficacia global similar a la de los agentes de control con los que han sido comparados. Contrariamente a lo que inicialmente se esperaba la toxicidad renal ha sido similar que con los otros AINE

comparados, por lo que se recomienda precaución en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e hipertensión arterial por la posible retención de líquidos y edemas que pueden ocasionar⁽²⁵⁾.

En ausencia de datos de seguridad a largo plazo procedentes de ensayos prospectivos también hay que tener precaución en su uso, en pacientes con factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales inducidas por AINE (edad mayor de 65 años, historia de enfermedad de úlcera péptica o sangrado del tracto gastrointestinal superior, historia de enfermedad cardiovascular, incapacidad relacionada con la artritis, altas dosis o múltiples AINE usados y terapia concomitante con corticosteroides)⁽²⁴⁾.

Los inhibidores de la COX-2 interaccionan con fármacos anticoagulantes (dicumarol y warfarina) pudiendo producir un aumento del tiempo de protrombina por lo se recomienda un estrecho control del INR al inicio de tratamiento o al aumentar la dosis de estos fármacos⁽²⁵⁾.

Hay actualmente otros agentes con menos selectividad por la enzima COX-2, pero más selectivos que los tradicionales AINE; son conocidos como inhibidores preferenciales COX-2. Los que actualmente tenemos disponibles en España son el meloxicam y la nimesulida, que han demostrado eficacia en AR con menos efectos gastrointestinales serios que otros AINE⁽²⁴⁾.

Algunos AINE se consideran inaceptables para su uso prolongado en AR por su perfil tóxico: ácido mefenámico, azapropazona y piroxicam⁽²³⁾.

Para minimizar el riesgo de toxicidad por el uso de AINE se debe tener en cuenta una serie de recomendaciones⁽²³⁾:

- 1) Se debe prescribir la dosis más baja compatible con el alivio sintomático.
- 2) Se debe reducir la dosis y, a ser posible suspenderlo cuando se alcanza una buena respuesta con un FÁRME.
- 3) Introducir gastroprotección en pacientes con factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales. Los inhibidores de la bomba de protones son los que han demostrado mayor efectividad.

Es importante señalar que el uso de AINE con cubierta entérica, o de preparaciones rectales o parenterales no protege frente a los efectos adversos gastrointestinales.

3.2.3. *Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)*

Los pacientes con una elevada actividad de la enfermedad o bien, que no responden a un régimen de descanso, ejercicio físico y un tratamiento de 6-8 semanas con AINE deben ser tratados con algún FARME⁽²³⁾. Estos fármacos, además de proporcionar un alivio sintomático, tienen un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad, es decir, tienen la capacidad de disminuir de manera importante la inflamación de la articulación y reducir o prevenir su deterioro, si bien, no revierten los cambios degenerativos ya producidos. Los marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación eritrocitaria, la proteína C reactiva y el recuento de plaquetas elevado se reducen significativamente con los FARME, pero no con los AINE. Además tienen un efecto beneficioso en el estado funcional del paciente medido con el health assesment questionnaire (escala HAQ). La importancia del tratamiento en fases tempranas de la enfermedad se debe a los beneficios prolongados que con ello se puede obtener, así como al mantenimiento de la función articular, reduciendo así la incapacidad posterior.

Los FARME tienen una serie de características comunes entre sí. El comienzo de la acción es lento, entre 1 y 6 meses antes de que la respuesta clínica sea evidente. No se puede predecir la eficacia que tendrán en un paciente concreto. Cada FARME tiene un perfil toxicológico específico que hay que monitorizar cuidadosamente.

Hay muchos factores que hay que valorar a la hora de elegir un FARME en un paciente: el tiempo que hay que esperar hasta obtener un beneficio, la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos, la comodidad de la administración y de los requerimientos de seguimiento y la severidad y el pronóstico de cada paciente.

Los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) o la sulfasalazina se suelen utilizar de primera elección en pacientes con AR moderada. Son fármacos en general bien tolerados, la cloroquina y la hidroxicloroquina requieren un seguimiento periódico oftalmológico para detectar una posible toxicidad retiniana reversible y la sulfasalazina requiere una monitorización hematológica con la finalidad de detectar una poco probable mielosupresión.

Muchos reumatólogos seleccionan metotrexato

como primera elección para pacientes con una AR severa. El metotrexato es el FARME que presenta una mayor tasa de respuesta y una mayor eficacia sostenida. Más del 50% de los pacientes continúan con metotrexato durante más de tres años⁽²⁶⁾. Sus efectos adversos son en general frecuentes y moderadamente importantes; la estomatitis, las náuseas, la diarrea y la alopecia se pueden aminorar con el uso de ácido fólico o folínico sin perder eficacia. El riesgo de toxicidad hepática y renal es pequeño pero requiere monitorización. Otros efectos adversos raros pero potencialmente graves son la toxicidad pulmonar y los desórdenes linfoproliferativos.

Las sales de oro intramusculares son eficaces pero se utilizan poco por sus numerosos efectos adversos. Se requieren inyecciones intramusculares semanales durante aproximadamente 20 semanas antes de que se pueda iniciar una dosis de mantenimiento de manera más espaciada. Entre sus efectos adversos se encuentran el exantema, la estomatitis, la mielosupresión, la trombocitopenia, la proteinuria, y la hepatotoxicidad.

La auranofina, la forma oral del oro, presenta los mismos efectos adversos que las sales intramusculares aunque aparecen con menor frecuencia. Se utiliza muy poco por la baja eficacia que presenta, el comienzo lento de su acción, entre 4 y 6 meses, y la importante intolerancia gastrointestinal que produce.

La azatioprina es un fármaco efectivo pero se reserva para pacientes con AR severa que no responden a otros fármacos por su potencial hepatotóxico y mielosupresor.

El uso de D-penicilamina está bastante limitado porque requiere una pauta posológica en la que hay que ir incrementando las dosis muy lentamente, así como por los efectos secundarios inmunológicos, que se presentan rara vez pero que son graves, como el lupus eritematoso, la miastenia gravis o el síndrome de Goodpasture.

A pesar de que varios estudios avalan la eficacia de la ciclosporina A en la AR, ni la FDA ni la Agencia Española del Medicamento han aprobado su uso para esta indicación. Se reserva para pacientes con AR severa y refractaria a otros fármacos por su toxicidad renal y su alto coste.

Las dosis bajas de ciclofosfamida también han demostrado beneficio, pero su uso también está muy limitado a pacientes con AR que no responden a otros tratamientos convencionales o en aquellos casos en los que las complicaciones de la AR comprometen la vida del paciente.

La leflunomida es un nuevo fármaco modificador de la enfermedad indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa en adultos. No está química ni farmacológicamente relacionado con otros medicamentos antirreumáticos.

Leflunomida se ha comparado con otros FARME (metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina y sales de oro) y con todos ellos la eficacia clínica y radiológica fue similar⁽²⁷⁾. En cuanto a los efectos adversos se ha observado una mayor incidencia de diarrea, alopecia, hipertensión, pérdida de peso, erupciones cutáneas y leucopenia que con sulfasalazina y metotrexato. No son infrecuentes las infecciones respiratorias (20%), las náuseas y las cefaleas (15%), así como las dispepsias y las elevaciones de las enzimas hepáticas. Hay que tener precaución en aquellos pacientes que recientemente han estado tomando otros FARME hepato o hematotóxicos por la posibilidad de un aumento de efectos adversos.

Se necesita realizar más ensayos clínicos que comparen la eficacia de leflunomida con otros FARME para determinar su papel en la terapia de la AR. Debido a la falta de evidencia de que la leflunomida sea superior a las terapias tradicionales, debe ser reservado para aquellos pacientes que no han respondido a metotrexato o en los cuales este tratamiento está contraindicado^(27,28).

Por el momento la minociclina no está aprobada para su utilización en la AR, pero parece según ensayos clínicos realizados recientemente, que es más eficaz que placebo en controlar los signos y síntomas de la AR⁽²³⁾.

En las fases iniciales de la AR no se ha demostrado que el uso concomitante de varios de estos FARME sea más eficaz que su uso aislado, y sí se ha visto el aumento que se produce de la toxicidad, por lo que su uso en asociaciones debe quedar relegado a fases más avanzadas de la enfermedad en la que la respuesta a la monoterapia no es adecuada⁽²³⁾. La asociación de un antimalárico con sales de oro ha sido bastante usada y parece que cumple la regla de ser más potente, pero también más tóxica, que cualquiera de sus componentes. Lo mismo ocurre con la asociación de sales de oro con D-penicilamina, que podría tener utilidad en casos refractarios a otras terapias. En cambio la escasa evidencia contrastada sobre la asociación antimaláricos/D-penicilamina indica que el resultado es peor (o en cualquier caso no es mejor) que con sólo uno de los medicamentos. Tampoco parece que se obtengan beneficios adicionales con las combinaciones sulfasalazina/penicila-

mina, metotrexato/auranofina, y metotrexato/azatioprina. En cuanto a la leflunomida no se ha estudiado su asociación con ningún FARME a excepción del metotrexato, con el que no se aconseja la combinación por la toxicidad sinérgica que se produce (hepato y hematotoxicidad)⁽²⁸⁾.

En la Tabla 6 se resumen las principales características de los FARME.

3.2.4. Corticosteroides

Los corticosteroides en la AR se pueden utilizar de forma local o sistémica. La administración local en la articulación afectada proporciona un alivio rápido y a veces sostenido de los síntomas de dicha articulación con mínimos efectos sistémicos indeseables. Son útiles en el periodo de tiempo en el que todavía no han empezado a actuar los FARME, siempre y cuando el número de articulaciones afectadas sea bajo. También para tratar una articulación en aquellos pacientes en el que el control de la enfermedad es bueno. Sin embargo, su uso también está limitado debido al potencial que presentan de acelerar el deterioro óseo y cartilaginoso, por lo que la misma articulación no debe ser tratada más de tres veces en un año^(22,23). Hay que tener en cuenta que la administración local de corticosteroides sólo proporciona un beneficio temporal si la enfermedad no se controla de forma sistémica.

Antes de su administración siempre hay que descartar una posible infección de la articulación.

Los corticosteroides a dosis bajas, administrados por vía oral, proporcionan un beneficio funcional y clínico que no es sostenido en el tiempo pero, al contrario que en la administración local, se ha demostrado que previenen el deterioro radiológico de la articulación. Sin embargo, su uso durante periodos prolongados está asociado a múltiples efectos secundarios importantes como son la osteoporosis, el aumento de peso, la diabetes, la formación de cataratas, la supresión de la médula adrenal, la hipertensión y el aumento de riesgo de infecciones. Como consecuencia de esto, la dosis oral de corticosteroides está limitada a 10 mg diarios de prednisona o su equivalente y debe ser administrada durante el menor tiempo posible y retirarlo bajándola gradualmente para evitar el efecto rebote. Se tiende a limitar su utilización en aquellas situaciones específicas en las que están contraindicados los AINE o en las que hay dificultad en el tratamiento con los FARME⁽²³⁾. La administración intramuscular ofrece las ventajas de poder

Tabla 6. Fármacos antirreumáticos modificadores de la AR.

FARME	Tiempo hasta la acción	Dosis de mantenimiento	Efectos adversos comunes/menores	Efectos adversos raros/severos
Antimaláricos	2-4 meses.	155-310 mg/día hidroxiclороquina base 150 mg/día cloroquina base	Nauseas, dolor de cabeza.	Toxicidad retiniana.
Sulfasalazina	1-2 meses.	1 g, 2 ó 3 veces al día.	Nauseas, diarrea, dolor de cabeza, estomatitis, exantema, oligospermia (reversible), pruebas bioquímicas hepáticas anormales.	Leucopenia.
Metotrexato	1-2 meses.	7,5-15 mg a la semana, vía oral. Usar vía IM si se precisan dosis mayores de 20 mg o se tolera mal la vía oral	Náuseas, diarrea, estomatitis, exantema, alopecia, pruebas bioquímicas hepáticas anormales.	Leucopenia/ trombocitopenia, neumonitis, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad.
Sales de oro IM (Aurotioglucosa aurotiomalato sódico)	3-6 meses.	25-50 mg IM cada 3-4 semanas.	Estomatitis, dermatitis exfoliativa, diarrea, náuseas, vómitos.	Trombocitopenia/ leucopenia, proteinuria (50%), síndrome nefrótico (10-25%), hepatotoxicidad.
Auranofina	4-6 meses.	3 mg, 2 ó 3 veces al día.	Diarrea.	Leucopenia.
D-penicilamina	3-6 meses.	250-750 mg diarios.	Nauseas, pérdida del gusto.	Mielosupresión, proteinuria, enfermedades autoinmunes.
Azatioprina	2-3 meses.	50-150 mg diarios.	Náuseas.	Mielosupresión, hepatotoxicidad.
Leflunomida	1 mes-	10-20 mg diarios.	Alopecia, diarrea, nauseas, exantema, pérdida de peso.	Leucopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas.
Ciclofosfamida		1-3 mg/kg/día	Nauseas, vómitos, diarreas, estomatitis, alopecia, alteraciones dermatológicas.	Leucopenia (frecuente), anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica aguda (frecuente)
Ciclosporina	1-2 meses	2,5-4 mg/kg/día dividido en 2 dosis (con Sandimun Neoral [®]) náuseas.	Parestesias, temblores, dolor de cabeza, hipertricosis, hipertrofia gingival,	Hipertensión, nefrotoxicidad.

controlar más fácilmente la dosis y la duración de la acción que con la administración oral.

3.2.5. Anticitocinas

El TNF- α y la IL-1 son las citocinas que parecen tener un papel más relevante en la AR. Ambos son mediadores de la inflamación y están producidos por macrófagos activados y linfocitos T en las articulaciones afectadas por la AR, jugando un papel muy importante en la patogenia de la enfermedad.

El TNF- α ejerce sus efectos fisiológicos mediante su unión a dos receptores diferentes en la superficie celular conocidos como p55 y p75 que, además de estar localizados en la superficie de células inflamatorias, también se encuentran en forma soluble en el suero y en el líquido sinovial y parecen estar implicados en la regulación del TNF- α .

Los inhibidores del TNF- α son fármacos capaces de neutralizar esta acción inflamatoria.

Se recomienda evitar el uso indiscriminado de estos inhibidores, aún teniendo en cuenta su eficacia, por su alto coste y por la falta de conocimiento amplio de sus posibles efectos secundarios cuando se administran de forma prolongada⁽²¹⁾.

Antes de su utilización se recomienda el uso de al menos dos de los FARME más relevantes. El grupo de consenso de la SER considera, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia y tolerancia, el metotrexato, la sulfasalazina y la leflunomida como los FARME más relevantes. Esta opinión no excluye la utilización de otros FARME, pero su uso no debe considerarse como indispensable antes de instaurar una terapia con inhibidores del TNF- α . Se considera candidato al tratamiento con inhibidores del TNF- α los pacientes en los que el uso de dos de esos FARME, bien como terapia única o combinada, hayan conducido al fracaso terapéutico o a la toxicidad, siempre que uno de los fármacos ensayados sea el metotrexato⁽²¹⁾.

Hasta el momento se han desarrollado dos fármacos capaces de bloquear la acción del TNF- α , infliximab, un anticuerpo frente TNF- α y etanercept que es un receptor soluble con alta afinidad por TNF- α .

3.2.5.1. Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que inhibe la actividad funcional de

TNF- α . Ha demostrado ser eficaz en reducir los signos y síntomas de la AR, prevenir los daños de la estructura articular y mejorar la función física (HAQ) en pacientes con AR activa que no respondieron de manera satisfactoria al metotrexato (ensayo ATTRACT). La reducción de signos y síntomas se definió como una mejoría en al menos un 20% (ACR20) en el número de articulaciones doloridas e inflamadas^(29,30).

La dosis inicial recomendada es 3 mg/kg de peso por vía intravenosa durante un periodo no inferior a 2 horas seguida de dosis adicionales a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. La respuesta se produce de 3 a 7 días después de la primera infusión. Infliximab debe administrarse concomitantemente a metotrexato y así disminuir la producción de anticuerpos frente a infliximab.

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen raramente shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía. En algunos pacientes aparecen anticuerpos frente a infliximab que pueden causar raramente reacciones alérgicas graves. Los pacientes que son intolerantes a metotrexato o a otros inmunosupresores no corticosteroides e interrumpen su tratamiento antes o durante el tratamiento con infliximab tienen potencialmente mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. El TNF- α es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab, lo que indica que están comprometidas las defensas del paciente frente a las infecciones. Si se sospecha tuberculosis activa el tratamiento debe suspenderse hasta que el diagnóstico pueda descartarse o la infección haya sido tratada adecuadamente. Antes de iniciar tratamiento con infliximab, se debe evaluar la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva, mediante una detallada historia clínica que incluya antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y considerar la pertinencia de realizar pruebas de detección adecuadas (radiografía de tórax, prueba de tuberculina)^(30,31).

No se deben administrar vacunas de virus vivos por la posibilidad de que infliximab afecte la respuesta inmune celular.

Hay que tener precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva ya que parece que puede empeorar tras el tratamiento con infliximab.

3.2.5.2. Etanercept

Es una proteína dimérica soluble de origen recombinante que consta de dos receptores del dominio extracelular del TNF- α p75 unido a una región constante de una inmunoglobulina G₁ humana.

Los ensayos clínicos realizados con etanercept, han demostrado en pacientes resistentes a otros fármacos modificadores de la enfermedad que este tratamiento es más eficaz que el placebo. Esta mejoría ha sido medida con los criterios de la ACR de mejoría clínica de la enfermedad.

También ha demostrado en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con metotrexato, que la combinación de etanercept más metotrexato es más eficaz que metotrexato más placebo, en términos de mejoría según los criterios de la ACR⁽²⁴⁾.

Etanercept se puede administrar sólo o junto con metotrexato en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia con metotrexato^(29, 32). Se absorbe lentamente tras una inyección subcutánea y es lentamente eliminada del organismo. La semivida de eliminación es de 4 a 12 días. La dosis recomendada para el tratamiento de la AR es de 25 mg dos veces a la semana por vía subcutánea. Los efectos adversos más frecuentes son: reacciones locales en el punto de inyección e infecciones del tracto respiratorio superior.

Al igual que con infliximab, etanercept se debe suspender en caso de infecciones severas o sepsis. Hay que tener precaución en todas aquellas situaciones que impliquen un riesgo aumentado de infecciones.

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con etanercept desarrollan anticuerpos, si bien estos no parecen alterar la respuesta clínica o incrementar la frecuencia de efectos adversos.

Hasta la fecha no hay ensayos clínicos que comparen la eficacia de infliximab y etanercept.

4 HIPERURICEMIA Y GOTA

La gota comprende un grupo de trastornos heterogéneos que se presentan aislados o de forma combinada, tales como hiperuricemia, ataques de artritis inflamatoria monoarticular aguda, depósito en forma de tofos de cristales de urato en las articulaciones y alrededor de ellas, depósito intersticial de cristales de urato en el parénquima renal y urolitiasis.

La hiperuricemia es la característica bioquímica

fundamental y el requisito previo para que exista gota, se define como la presencia de una concentración plasmática de uratos superior a 420:mol/ml (7 mg/dl) y es una prueba de elevación de la concentración corporal total de uratos. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de síntesis elevada de uratos, reducción en la eliminación de ácido úrico, o una combinación de ambos mecanismos. Cuando se presenta hiperuricemia, el plasma y los líquidos extracelular y sinovial se encuentran sobresaturados de uratos, lo cual favorece la formación de cristales y su depósito en los tejidos. Estos factores dan lugar a los síntomas incluidos dentro del concepto de gota⁽⁵³⁾.

4.1. Fisiopatología

La hiperuricemia es el resultado de un desequilibrio entre los procesos de síntesis del ácido úrico y de su eliminación por el riñón. El ácido úrico se forma como producto final de los procesos de oxidación de las bases púricas adenina, guanina e hipoxantina. a su vez, la concentración de estas bases depende de varios factores: a) la velocidad con que son liberadas por degradación de sus respectivos nucleótidos; b) la velocidad con que son reutilizadas mediante las enzimas adenina-fosforribosiltransferasa (APRT) e hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT). En situaciones en que hay un incremento la síntesis de nucleótidos de bases púricas, cabe esperar un aumento también en su degradación; por eso, un pequeño porcentaje de personas con hiperuricemia presenta un incremento de actividad de la fosforribosilpirofosfosintetasa. Del mismo modo, aparecerá hiperuricemia si hay disminución de la actividad de las enzimas APRT y HGPRT o si existe un aumento en la velocidad de degradación de los nucleótidos, como es el caso de enfermos neoplásicos sometidos a tratamiento antitumoral.

El ácido úrico se elimina por la orina, su concentración es el resultado de los procesos de filtración en el glomérulo, reabsorción por transporte activo en el túbulo y secreción tubular. Es decir, el ácido úrico está sometido a un proceso de transporte bidireccional a través del epitelio renal. La cantidad eliminada corresponde al 10% de la cantidad filtrada. En un porcentaje elevado de enfermos con hiperuricemia se aprecia una disminución de su capacidad de eliminar ácido úrico por orina, que puede deberse a una reducción en su capacidad de filtración o a un aumento en su velocidad de reabsorción.

La hiperuricemia no representa necesariamente una enfermedad, ni es una indicación específica para recibir tratamiento. La aparición de hiperuricemia es más bien una indicación para determinar su causa y las posibles consecuencias en cada individuo. Se calcula que la prevalencia de la hiperuricemia se encuentra entre el 2 y el 13,2% en adultos en régimen ambulatorio, mientras la prevalencia de la gota varía entre el 1,3 y el 3,7% en la población general. Cuanto mayor es la concentración plasmática de urato, mayores son las probabilidades de que un individuo padezca gota.

Para que aparezcan síntomas de gota, la concentración plasmática de ácido úrico debe ser mayor de 7 mg/dl en varones y 6 mg/dl en mujeres. Estas concentraciones favorecen el depósito de cristales de urato sódico en el líquido sinovial, lo que produce una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por fagocitosis leucocitaria de los cristales, activación de los sistemas de la calicreína y del complemento, desgarro de liposomas leucocitarios y liberación de sus enzimas al espacio sinovial⁽³⁴⁾.

En cuanto a la evolución de la enfermedad, aunque los síntomas de la gota pueden seguir casi cualquier combinación en su forma de presentación, la secuencia típica comprende la progresión desde la hiperuricemia asintomática, la artritis gotosa aguda, la gota intercrítica y la gota crónica o tofácea.

El rasgo característico de la gota son los ataques agudos de artritis monoarticular. El primer ataque comienza de forma explosiva y con un dolor muy fuerte que se acompaña de síntomas de inflamación intensa: hinchazón, eritema, calor e hipersensibilidad. La inflamación puede acompañarse de febrícula. Si no recibe tratamiento, el ataque suele alcanzar el máximo a las 24-48 horas tras los primeros síntomas y cede en 7-10 días. La piel sobre la zona afectada puede descamarse a medida que se resuelve el episodio.

Cualquier factor que ocasione, bien un aumento o bien un descenso brusco en la concentración plasmática de urato, puede provocar un ataque agudo; la mayor correlación se establece con los factores que causan un descenso rápido. Otros factores provocadores son: estrés, traumatismos, infecciones, hospitalización, cirugía, ayuno, disminución de peso, hiperalimentación, comidas copiosas, alcohol y medicamentos con actividad uricosúrica.

Los ataques agudos de gota se presentan en el 20 al 86% de los sujetos con antecedentes de gota cuando se encuentran hospitalizados.

Algunos sujetos experimentan un ataque único de gota en su vida; sin embargo, otros sufren recurrencias. Aunque el intervalo entre el primer ataque y el segundo puede ser mayor de 40 años, tres cuartas partes de los afectados presenta un segundo ataque durante los dos primeros años. Los términos intervalo de gota o gota intercrítica describen los periodos entre ataques de artritis aguda durante los cuales no aparecen síntomas articulares. En los casos graves, con el tiempo se desarrolla una artritis gotosa crónica, a menos que se administre tratamiento. Los periodos intercríticos sin dolor se acortan y los ataques agudos son más frecuentes, más prolongados y afectan a más articulaciones. La intensidad de los ataques se reduce parcialmente y la afectación se vuelve poliarticular. La gota crónica se caracteriza por dolor poliarticular persistente de baja intensidad, con inflamación aguda o subaguda añadida. Durante esta fase los tofos son evidentes en la exploración.

La hiperuricemia puede ocasionar diversos trastornos renales como nefrolitiasis, nefropatía por urato, que es causa rara de insuficiencia renal atribuida al depósito de cristales urato monosódico en el intersticio renal y nefropatía por ácido úrico, que es una causa reversible de insuficiencia renal aguda debido al depósito de grandes cantidades de cristales de ácido úrico en los tubulos colectores, la pelvis renal y los uréteres⁽³⁵⁾.

4.2. Terapéutica de la patología^(34,35)

4.2.1 Tratamiento de la hiperuricemia asintomática

Durante muchos años, el temor al pronóstico adverso hizo que los médicos prescribieran agentes reductores del urato a los pacientes con hiperuricemia asintomática. Hoy en día, no existen datos que indiquen que el tratamiento de la misma sea beneficioso o rentable, salvo el caso excepcional de los pacientes con enfermedad neoplásica que van a recibir tratamiento citolítico y presentan riesgo de nefropatía por ácido úrico.

Aunque los individuos con hiperuricemia presentan riesgo de padecer artritis gotosa, en particular aquellos con concentraciones plasmáticas de urato elevadas, no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, pues la mayoría de los sujetos con hiperuricemia nunca presentan gota. Sin embargo, si se diagnostica, es necesario determinar la causa.

4.2.2. Tratamiento del ataque agudo de gota

El tratamiento inicial se debe orientar hacia el alivio de los síntomas ya que es muy doloroso. Una vez controlados se debe tomar la decisión sobre la necesidad de iniciar un tratamiento antihiperuricemiante. En la Figura 1 se muestra un algoritmo del tratamiento.

4.2.2.1. AINE

Se han empleado indometacina u otros AINE a dosis plenas (sulindac, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, ketoprofeno, tolmetín o diclofenaco). Puede asociarse un opiode para controlar el dolor hasta que haga efecto el AINE (tarda por lo general 8 h). Habitualmente se administra por vía oral ya que la vía parenteral no aporta especiales ventajas, y se reserva para casos en los que sea imposible el tratamiento oral.

No debe emplearse ácido acetilsalicílico ya que, a concentraciones bajas, disminuye la eliminación renal de ácido úrico.

La Tabla 7 muestra los AINE comunmente usados en el ataque agudo de gota.

La indometacina es tan efectiva como la colchicina en el tratamiento del ataque agudo de gota y se prefiere porque los efectos adversos gastrointestinales son menores que con la colchicina.

Se recomienda iniciar con dosis relativamente altas de 75 mg de indometacina seguidas de 50 mg cada 6 h durante 1 ó 2 días y después 50 mg cada 8 h durante 1 ó 2 días más y 25 mg cada 6 u 8 h en adelante hasta la desaparición de la clínica o iniciar tratamiento profiláctico con colchicina o indometacina de 25 mg/8 h. Evitar su uso en insuficiencia renal y/o hepática. Los efectos adversos más importantes son dolor de cabeza y vértigo.

4.2.2.2. Colchicina

Es un antiinflamatorio específico del ataque de gota, ya que no muestra actividad antiinflamatoria en otros tipos de inflamación ni tiene poder analgésico por sí misma.

La dosis oral usual es de 1 mg inicialmente, seguido de 0,5 mg cada 2 h suspendiendo la medicación en cuanto desaparece el dolor o aparecen síntomas digestivos, o se alcanza la dosis de 8 mg. Entre

Figura 1. Algoritmo del tratamiento del ataque de gota agudo.

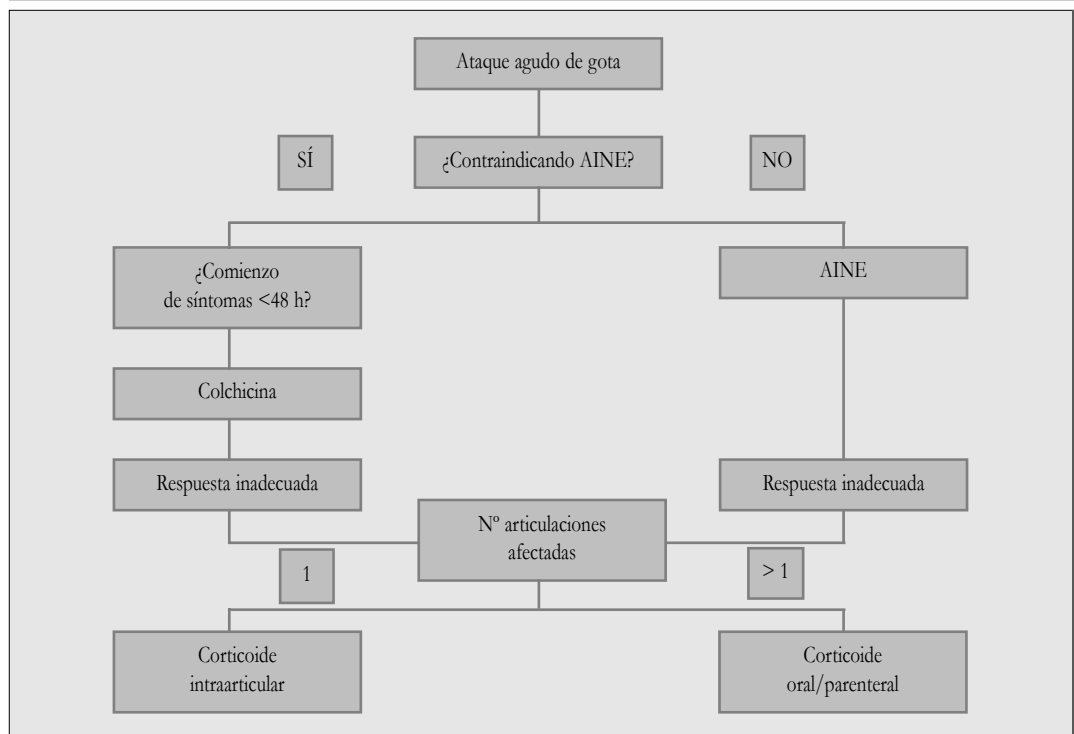


Tabla 7. AINE comunmente usados en el ataque agudo de gota.

Principio activo	Dosis/Frecuencia
Sulindaco	200 mg c/12 h
Flurbiprofeno	100 mg c/6 h 1 día, después 50 mg c/6 h
Naproxeno	750 mg iniciales, después 500-750 mg c/12 h
Ibuprofeno	600-800 mg c/6 h
Piroxicam	40 mg c/24 h
Ketoprofeno	25-50 mg c/6-8 h
Tolmetín	400 mg c/8-6 h
Diclofenaco	50 mg c/8-12 h
Indometacina	25 mg c/6-8 h

un 75-90% de los pacientes con ataque agudo de gota responde favorablemente a colchicina cuando se administra entre las 24-48 horas del comienzo del ataque. La toxicidad gastrointestinal se manifiesta en el 50-80% de los pacientes antes del alivio del ataque. Los pacientes ancianos pueden sufrir una deshidratación severa por pérdida de electrolitos.

La colchicina intravenosa, medicamento no comercializado en España, es también eficaz con menores efectos gastrointestinales (al precisarse generalmente menos dosis). Se debe diluir en 20 ml de suero fisiológico normal para minimizar la esclerosis de la vena. La colchicina intravenosa está contraindicada en pacientes con difícil acceso venoso o con insuficiencia renal (<10 ml/min.), neutropénicos o con insuficiencia renal aguda o insuficiencia hepática y renal.

La colchicina se emplea en la profilaxis de recaídas a dosis de 0,5-1 mg cada 24 h durante 3-6 meses adicionales.

4.2.2.3. Corticosteroides

Se emplean en los ataques agudos de gota en pacientes resistentes o con contraindicaciones a colchicina y terapia con AINE. Se administra prednisona oral en dosis de 30-60 mg diarios en pacientes con afectación de varias articulaciones. La dosis debe disminuirse en fracciones de 5 mg durante 10-15 días y luego suspender

para evitar un rebrote.

4.2.3. Tratamiento de la hiperuricemia

El objetivo es reducir la hiperuricemia para impedir la formación de los depósitos de urato responsables del ataque agudo y para favorecer la disolución y desaparición de los depósitos de tofos, si los hay, para evitar complicaciones asociadas.

El tratamiento comprende una dieta adecuada y agentes específicos reductores del urato. La dieta desempeña un papel menor pero es importante para el control completo del paciente y se dirige contra la obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión y consumo de alcohol. Es aconsejable la ingesta de al menos 2-3 litros de agua al día.

La reducción de la hiperuricemia se puede conseguir mediante fármacos inhibidores de la síntesis de ácido úrico o también facilitando la eliminación urinaria con fármacos uricosúricos. ante un enfermo con hiperuricemia es conveniente precisar si presenta un aumento en su capacidad de producir el ácido úrico o una reducción en su capacidad de eliminación. Si el paciente tiene una edad menor de 60 años, la excreción de ácido úrico es inferior a 700 mg y la función renal es normal (aclaramiento de creatinina >80 ml/min.) el paciente debe ser tratado con uricosúricos, pero si la excreción es superior a 700 mg, hay que pensar que existe hiperproducción y será mejor tratarla con inhibidores de la síntesis.

Si resulta imprescindible utilizar diuréticos para tratar la HTA y/o ácido nicotínico para la dislipemia, debe ajustarse la dosis del tratamiento hipouricemiante, si éste estuviera indicado, ya que pueden elevar la uricemia.

4.2.3.1. Alopurinol

Derivado pirimidínico que inhibe la producción de ácido úrico; muy eficaz en profilaxis de gota, y habitualmente bien tolerado. Es el antihiperuricémico de elección en pacientes con eliminación diaria de ácido úrico >700 mg/día, aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min., presencia de tofos, nefrolitiasis úrica o falta de control con uricosúricos. Su acción es eminentemente profiláctica, iniciándose la reducción de la uricemia a los pocos días de tratamiento. Es importante recalcar al paciente la importancia del cumplimiento para que eficaz. Es particularmente útil en pacientes con gota crónica complicada con cálculos renales o con insuficiencia renal, aunque en este caso habrá que ajusta la

dosis para evitar complicaciones. Está contraindicado durante el ataque agudo de gota y las 2-3 semanas siguientes.

Debe iniciarse el tratamiento con 100 mg cada 24 h oral, tras las comidas; incrementar cada 1-2 semanas en 100 mg al día hasta una uricemia menor o igual a 6 mg/dl (dosis normal de mantenimiento 200-300 mg/día). Raramente pueden llegar a requerirse hasta 600-800 mg al día. Disminuir la dosis si existe insuficiencia renal y hepática.

Al comenzar el tratamiento con alopurinol pueden desencadenarse crisis de gota, por lo que es aconsejable añadir colchicina 0,5 mg al día o indometacina 25 mg cada 8 h durante los primeros 3-6 meses de tratamiento.

Los efectos adversos graves comprenden alopecia, fiebre, linfadenopatías y mielosupresión. Otros efectos secundarios frecuentes son erupción cutánea, malestar digestivo, diarrea y cefaleas. Aumentan su frecuencia si se toman tiazidas o cuando existe insuficiencia renal. Hay que tener en cuenta posibles interacciones con 6-mercaptopurina, azatioprina y ciclofosfamida.

4.2.3.2. Uricosúricos

Son compuestos que inhiben el transporte activo del ácido úrico en el túbulo proximal aumentando el aclaramiento renal del ácido úrico. Para evitar la formación de cálculos de urato es conveniente conseguir altos flujos de orina, con tendencia a la alcalinización, si es necesario con bicarbonato sódico.

Su utilización puede desencadenar, como el alopurinol, ataques agudos de gota durante los primeros meses, que se puede evitar asociando colchicina o dosis bajas de antiinflamatorios.

Los efectos adversos relacionados con este grupo de fármacos es irritación gastrointestinal, exantema, hipersensibilidad, precipitación de un ataque agudo de gota, y formación de cálculos. Están contraindicados en pacientes alérgicos y en pacientes con insuficiencia renal. No deben emplearse de forma conjunta con dosis bajas de salicilatos.

La benzobromarona es un antigotoso de acción uricosúrica debida al bloqueo de la reabsorción tubular de ácido úrico. La dosis utilizada es de 100 mg al día por vía oral, en gota tofácea pueden requerirse 200 mg al día. Ocasionalmente puede disminuirse a 50 mg al día de mantenimiento.

La sulfipirazona a dosis pequeñas inhibe la secre-

ción activa de ácido úrico en el túbulo renal, mientras que a dosis altas inhibe la reabsorción. La dosis inicial es de 100-200 mg dos veces al día, puede aumentar gradualmente en función del efecto hasta un máximo de 800 mg al día, se debe administrar junto con las comidas. Los salicilatos interfieren en la secreción de sulfipirazona y puede incrementar la actividad de los hipoglucemiantes orales.

El probenecid inhibe la reabsorción tubular del ácido úrico, acción que puede ser frenada por el salicilato. Se administra inicialmente a dosis de 250 mg dos veces al día durante 1-2 semanas, después 500 mg cada 12 h durante dos semanas. Después se va incrementando la dosis 500 mg cada 1-2 semanas hasta un control satisfactorio de la respuesta o una dosis máxima de 2 g diarios. Interfiere en la eliminación renal de varios fármacos.

5 OSTEOPOROSIS

5.1. Bases fisiológicas

La resorción y la formación ósea es un proceso dinámico que ocurre a lo largo de la vida. El equilibrio entre estos dos procesos permite proveer a la sangre de calcio para mantener los procesos fisiológicos, como la contracción muscular y la conducción nerviosa y revascularizar y rehidratar la matriz ósea.

Una de las primeras señales para la matriz ósea para iniciar la resorción ósea es un descenso del calcio sérico por debajo de niveles normales (9 a 11 mg/dl). La hipocalcemia produce una secreción de la hormona paratiroidea (PTH) desde las glándulas paratoroides localizadas en el cuello. La PTH no sólo inicia la resorción ósea, sino que incrementa el calcio sérico mediante la inhibición de la reabsorción del fósforo renal, el incremento de la reabsorción del calcio renal y el incremento de la producción renal de la 1,25 hidroxivitamina D, la cual incrementa la absorción del calcio de la dieta desde el tracto gastrointestinal.

Cuando comienza la resorción ósea los osteoclastos segregan colagenasas y proteinasas que solubilizan la superficie de la matriz ósea. Una vez que el calcio sérico vuelve a sus niveles normales, los osteoblastos comienzan la síntesis de hueso nuevo. Los osteoblastos promueven la síntesis del colágeno en el hueso nuevo, que comienza a mineralizarse con hidroxiapatita, compuesto principalmente de calcio y fósforo. La mineralización completa es un proceso que dura varios meses⁽³⁰⁾.

5.2. Fisiopatología

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del hueso, caracterizada por la pérdida gradual de masa ósea y la alteración de su microestructura. La osteoporosis por sí misma no produce síntomas hasta que la enfermedad está avanzada pero una vez establecida, la fragilidad del hueso provoca un aumento del riesgo de fracturas que se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo aunque las más frecuentes afectan a la cabeza del fémur, el antebrazo distal y la columna vertebral (con disminución de la estatura), pudiendo producir dolores agudos o crónicos.

Una vez que se ha sufrido una fractura osteoporótica seria, es poco probable que se recupere plenamente la salud, lo que implica una disminución en la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, si se diagnostica en una fase temprana, la osteoporosis puede detenerse y, en algunos casos puede revertirse el problema con tratamiento farmacológico e intervenciones relativamente simples. Por lo tanto es importante hacer un seguimiento de aquellas personas que presenten factores de riesgo mediante densitometría ósea.

La OMS, considerando como referencia la media de densidad de masa ósea (DMO) en adultos jóvenes, define osteoporosis como la disminución en 2,5 desviaciones estándar o más de la DMO respecto a la media^(37, 38).

Se pueden diferenciar tres tipos de osteoporosis:

- Osteoporosis tipo I: en mujeres postmenopáusicas.
- Osteoporosis tipo II: afecta por igual a hombres y mujeres a partir de los 70 años.
- Osteoporosis secundaria a otras enfermedades (mieloma, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hepatopatía, acromegalia, síndrome de Cushing...) o a fármacos como los glucocorticoides y la heparina administrados de manera prolongada. Este tipo afecta por igual a ambos sexos y a cualquier edad.

No se conocen muy bien las causas, lo que parece que está claro es que en el proceso continuo de remodelación del hueso, se produce una descompensación entre el proceso resorptivo y la síntesis de masa ósea a favor de la resorción. A partir de los 40-50 años la pérdida de masa ósea se presenta en ambos sexos de manera lenta, pero en las mujeres se acelera en el momento de la me-

nopausia.

Se consideran factores de riesgo de una disminución aumentada de la DMO^(37,39):

- La raza blanca presenta una mayor incidencia que la raza negra.
- Disminución de la síntesis endógena de estrógenos durante la menopausia natural o quirúrgica.
- Ingesta insuficiente de calcio o vitamina D.
- Abuso del tabaco, alcohol o café (más de 3 tazas al día)
- Vida sedentaria.
- Tratamientos prolongados con ciertos fármacos como glucocorticoides o heparina.

Se trata de un problema frecuente de salud pública, a consecuencia de la osteoporosis uno de cada ocho europeos mayores de 50 años sufre una fractura de columna. Además, una de cada tres mujeres y uno de cada nueve hombres sufren una fractura de cadera (rotura de la cabeza del fémur)⁽⁴⁰⁾.

El diagnóstico se basa en las siguientes pruebas^(38, 41):

Anamnesis

Las preguntas deben dirigirse a conocer los factores de riesgo que tienen los pacientes de pérdida aumentada de DMO, preguntando si:

- Ha padecido o padece enfermedades que pueden cursar con osteoporosis.
- Ha seguido tratamientos con fármacos que disminuyen la masa ósea como glucocorticoides, heparina...
- Está en tratamiento con fármacos como los psicótropos que pueden disminuir la estabilidad y favorecer las caídas.
- Ha perdido peso después de los 50 años (que suponga más del 10%) o ha padecido anorexia nerviosa.
- Ha ingerido productos lácteos a lo largo de su vida, ya que nos interesa conocer si el pico de masa ósea conseguido fue adecuado.
- Toma el sol con frecuencia.
- Hace ejercicio físico.
- Bebe alcohol, café o fuma.
- Ha tenido a lo largo de su historia ginecológica menarquia tardía, menopausia temprana quirúrgica o natural, nuliparidad o amenorrea.

- Tiene antecedentes familiares de fractura osteoporótica.

Exploración física

- Peso, ya que es conocida la relación entre el peso y la densidad mineral ósea.
- Talla, ya que una disminución puede ser debida, en pacientes con osteoporosis, a fracturas vertebrales.

Densitometría ósea

En la actualidad no se trata de una prueba válida para el cribado de toda la población postmenopáusica. Existe una gran diversidad de criterios, la Sociedad Española de Reumatología (SER), ha dado las siguientes recomendaciones:

- Antes de solicitarla el médico debe tener la seguridad de que el resultado de la prueba va a condicionar el plan terapéutico.
- Está justificada en mujeres con menopausia precoz o postmenopáusicas con uno o más factores de riesgo de pérdida aumentada de masa ósea o fractura.

Se considera que la técnica óptima de referencia para determinar la DMO es la absorciometría de energía doble basada en rayos X (DEXA), por su precisión, baja radiación y posibilidad de determinarla, tanto en esqueleto axial como periférico. Predice mejor el riesgo de fractura en la región analizada, por eso se recomienda realizarla en la cadera y en la columna.

Datos de laboratorio

Ninguna prueba es específica para la osteoporosis pero nos pueden ayudar a hacer un diagnóstico diferencial de otras enfermedades y se establecen los siguientes criterios:

- Si existe una disminución de la DMO sin fractura vertebral: se realizarán las pruebas necesarias para descartar otras posibles causas de la misma: velocidad de sedimentación globular, hemograma, fosfatasa alcalina, creatinina, calcio, fósforo en suero, calciuria y determinación sérica de TSH.
- Si existe fractura vertebral: se descartarán neoplasias metastásicas o primitivas y mieloma entre las posibles causas.

Existen varios marcadores séricos y urinarios que se pueden emplear para identificar problemas de la resorción y remodelación ósea, como para evaluar la res-

puesta a tratamientos farmacológicos, pero no van a ser útiles para cuantificar la masa ósea.

Biopsia ósea

Nos informa de la calidad, cantidad y tasa de remodelación del hueso y puede ayudarnos a diferenciar la osteomalacia de la osteoporosis.

Radiografías convencionales de columna

No son útiles para el diagnóstico de la osteoporosis, excepto en los casos de fractura:

- Si se trata de una mujer diagnosticada ya de osteoporosis por densitometría es conveniente realizar una radiografía lateral de la columna dorsal centrada en D VII y otra de la columna lumbar centrada en L II, de esta manera podemos detectar fracturas existentes que aún no se han manifestado clínicamente.
- Si se trata de una mujer no diagnosticada de osteoporosis no se le realizarán radiografías.

5.3. Terapéutica de la patología

5.3.1. Medidas preventivas^(38,39,40,41)

- Desarrollo de un pico de masa ósea adecuado durante la infancia y la adolescencia, mediante la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta y si fuera necesario mediante suplementos.
- Mantener una actividad física regular, y aunque no se conoce exactamente la cantidad justa algunos expertos recomiendan caminar 30-60 min/día o hacer ejercicio físico 30 min. 3 veces/semana, para aumentar la masa muscular.
- Exposición a la luz solar durante un tiempo que variará según la latitud, para la activación de la vitamina D.
- Disminuir la ingestión de cafeína ya que aumenta la excreción urinaria de calcio.
- Dejar de fumar ya que se asocia con una menor densidad ósea, mayor riesgo de fracturas y una menopausia más temprana.
- En el caso de personas ancianas hay que prevenir las caídas intentando evitar, en la medida de lo posible, los obstáculos en la casa y mediante la adecuada dosificación de fármacos como los psicotropos que pueden alterar la orientación o la estabilidad.
- Para personas que ya han sufrido fracturas osteopó-

roticas existen protectores que disminuyen la fuerza del impacto y ayudan a prevenir fracturas, están principalmente indicados en ancianos que se encuentran en residencias asistidas.

5.3.2. Tratamiento

farmacológico^{37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45)}

El tratamiento farmacológico antirresortivo está indicado en las siguientes circunstancias:

- Menopausia precoz (<45 años): existe evidencia de que se desencadena una rápida pérdida de DMO.
- Mujeres con osteopenia (DMO entre -1 y -2,5 desviaciones estándar respecto a la media de adultos jóvenes) sin fractura. Como se trata de un intervalo muy amplio, va a influir también en la decisión terapéutica los factores de riesgo de la paciente y la proximidad al valor de DMO -2,5. En mujeres con una pequeña esperanza de vida puede ser suficiente con la administración de suplementos de calcio y vitamina D.
- Osteoporosis con o sin fracturas.
- Fracturas por traumatismo de baja intensidad, independientemente del valor de DMO, ya que se consideran un grupo con un alto riesgo de nuevas fracturas.

5.3.2.1. Calcio

Su ingesta puede disminuir la pérdida de masa ósea y las fracturas, aunque por sí sólo es insuficiente y debe combinarse con otros medicamentos contra la osteoporosis y la realización de ejercicio regularmente.

Las formas de presentación son:

- El carbonato cálcico debe tomarse con las comidas ya que su absorción se ve favorecida por el pH ácido.
- El citrato cálcico puede tomarse con o sin comidas ya que su absorción no se ve afectada por el pH gástrico lo que supone una importante ventaja en aquellas personas que tienen disminuida sus secreciones gástricas. No se deben administrar dosis mayores de 500-600 mg por toma, si fueran necesarias dosis mayores se repartirán en varias tomas.

5.3.2.2. Vitamina D y sus metabolitos.

La vitamina D se obtiene de la dieta pero se ac-

tiva gracias a la acción de la luz UV, la acción enzimática del hígado y del riñón. La forma activada de la vitamina D se denomina calcitriol, y actúa aumentando la absorción de calcio a nivel intestinal, estimula la actividad de osteoblastos y osteoclastos y disminuye los niveles de hormona paratiroidea (PTH) con lo que disminuye la resorción ósea. Sólo se debe dar suplementos a personas con inadecuada exposición a la luz ya que a altas dosis puede producir hipercalcemia e hipercalciuria.

5.3.2.3. Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Es el tratamiento de elección para prevenir la osteoporosis en mujeres perimenopáusicas que no presenten contraindicaciones.

Los estrógenos actúan disminuyendo la resorción ósea, aumentando la concentración de calcitriol y la absorción intestinal de calcio.

Se administran estrógenos preferiblemente de forma transdérmica porque tienen menor efecto sobre el metabolismo lipídico, y conjuntamente con progesterona de manera cíclica o continua. Tienen un efecto protector sobre el aparato cardiovascular ya que disminuyen el riesgo de enfermedad cerebrovascular y de cardiopatía isquémica.

Dependiendo de la respuesta y tolerancia de la paciente el tratamiento puede prolongarse indefinidamente. De esta manera se pretende que la paciente llegue a los 75 años con la mayor cantidad de masa ósea conservada, ya que a esta edad es cuando empiezan a ser peligrosas las caídas.

A todas las pacientes con THS se las debe monitorizar regularmente: midiendo tensión arterial, haciendo examen mamario y pélvico y mamografía anual y en caso de anomalías o metrorragias no explicadas hacer una biopsia endometrial.

Las reacciones adversas más frecuentes son manchado vaginal, edema, ganancia de peso. Otras menos frecuentes serían aparición de vello facial, náuseas, vómitos, dolor de piernas, jaqueca y aumento o disminución del deseo sexual.

Contraindicaciones absolutas:

- Historia personal de cáncer dependiente de estrógenos
- Sangrado vaginal anormal
- Enfermedad hepática severa
- Trombosis activa

Contraindicaciones relativas:

- Hipertrigliceridemia
- Fibromas uterinos
- Endometriosis
- Historia de trombosis
- Migrañas
- Antecedentes familiares de cáncer de mama
- Disfunción hepática crónica

5.3.2.4. Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MOSERE)

- Raloxifeno: está indicado en la profilaxis y el tratamiento de la osteoporosis a dosis de 60 mg/día en mujeres postmenopáusicas con historia personal o familiar de cáncer de mama (es conveniente la administración de calcio y vitamina D concomitantemente). Se comporta como agonista estrogénico en el hueso y sobre el metabolismo lipídico y como antagonista en mama y útero. Está contraindicado con una historia actual o pasada de tromboembolismo. Las reacciones adversas más frecuentes son sofocos durante los 6 primeros meses, alteraciones gastrointestinales y retención hidrosalina.
- Droloxifeno: se comporta como agonista estrogénico en el hueso y sobre el metabolismo lipídico, y como antagonista en mama y útero. En España no se encuentra comercializado pero en otros países está indicado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis.
- Tamoxifeno: es un antagonista estrogénico en tejido mamario y agonista en hueso y tejido uterino. No está indicado en el tratamiento ni en la prevención de la osteoporosis, pero en mujeres con cáncer de mama estrogénico dependiente se ha visto que incrementa de manera pequeña pero significativa la masa ósea y disminuye la incidencia de infarto de miocardio. Se ha asociado a cáncer de endometrio, por lo que requiere un seguimiento.

5.3.2.5. Bifosfonatos

Se unen a la hidroxapatita del hueso formando parte permanente del mismo. Son resistentes a la hidrólisis enzimática porque alteran la estructura y la función de los osteoclastos modificando así el proceso de resorción ósea.

- Alendronato: a dosis de 10 mg/día puede producir mayores efectos en la densidad ósea que la THS y disminuye las fracturas.

El mayor efecto se consigue el primer año, pero se mantiene los demás años, cuando se interrumpe el tratamiento la tasa de pérdida ósea vuelve a ser la misma que en mujeres de la misma edad no tratadas, pero presentan una, DMO mayor. Dentro del grupo de los bifosfonatos, este es el preferido por no producir osteomalacia. Está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Debido a su pobre absorción se debe tomar por la mañana en ayunas con un vaso de agua (no café, zumo, ni leche). El paciente deberá permanecer incorporado, durante al menos 30 minutos, para prevenir la irritación esofágica y la ulceración. Si es necesario se administrará con calcio y vitamina D.

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea y náuseas.

- Etidronato: la administración de 400 mg/día durante 2 semanas, seguido de 13 semanas con vitamina D y calcio ha demostrado aumentar la DMO de las vértebras y disminuir las fracturas. El problema de este tratamiento es que el etidronato inhibe la mineralización del hueso, por lo que puede producir osteomalacia, esto se puede evitar administrándolo conjuntamente con THS. Debe tomarse en ayunas, al menos 2 h antes de ingerir cualquier otro alimento. Las reacciones adversas más frecuentes son dolores óseos los primeros meses de tratamiento, hipocalcemia, hiperfosforemia, trastornos gastrointestinales.
- Risedronato: ha demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis. Se administra por vía oral a dosis de 5 mg/día tomándolo con agua y separándolo de las comidas al menos 30 min. Debe permanecer erguido durante 30 min para evitar el riesgo de esofagitis. Su administración debe asociarse siempre con calcio y vitamina D, cuando la ingesta sea insuficiente. Contraindicaciones: hipocalcemia, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, embarazo, lactancia, niños. Las reacciones adversas más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, artralgias, cefalea, mareo. Otros menos frecuentes: hipocalcemia, hipofosfatemia, erupción cutánea, elevación de transaminasas.

5.3.2.6. Calcitonina de salmón

Actúa uniéndose a los receptores de la calcitonina, por lo que disminuye la acción de los osteoclastos y la reabsorción renal de sodio y calcio.

Aumenta la densidad ósea de la columna vertebral entre 1-3%, con menor efecto sobre el hueso cortical.

La administración de calcitonina nasal ha demostrado una disminución de las fracturas vertebrales. En el 40-70% de los tratados con calcitonina SC aparecen anticuerpos neutralizantes lo que disminuye la eficacia a largo plazo.

Si se suspende el tratamiento la tasa de pérdida vuelve a ser la normal para su edad.

Según la FDA está indicada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, pero no es tan eficaz como otros tratamientos y se reserva para:

- Pacientes con fracturas o con dolor osteoporótico crónico.
- Pacientes que rechazan, no toleran o en los que no está indicado el tratamiento con bifosfonatos o THS.

Las dosis recomendadas son:

- Vía nasal: 200 UI alternando cada día las fosas nasales.
- Vía subcutánea: 100 UI.

Si se usa por dolor óseo se puede disminuir la dosis.

Las reacciones adversas varían según la vía de administración:

- Vía sc: náuseas, anorexia, diarrea, alteraciones gastrointestinales, dolor abdominal, dolor en sitio de inyección.
- Vía nasal: fiebre, rinitis, epistaxis, irritación nasal.

5.3.2.7. Fluoruro sódico

Los fluoruros actúan sustituyendo a los radicales hidroxilo en los cristales de hidroxiapatita, formando fluoroapatita. Este compuesto altera el tamaño y la estructura de los cristales, lo que resulta en un aumento de la masa cristalina y una disminución de la solubilidad. Para una actividad adecuada se necesita una adecuada concentración de calcio ya que en monoterapia puede producir osteomalacia.

Los fluoruros alteran el proceso de remodela-

ción y lo alargan lo que favorece la formación frente a la resorción.

La densidad ósea aumenta con dosis bajas de fluoruros y a dosis altas aumenta más la densidad ósea pero con una estructura alterada por lo que disminuye la fortaleza del hueso y aumentan las microfracturas.

Las formas de liberación retardada 25 mg/12 horas administradas junto a citrato cálcico y vitamina D han mostrado que aumentan la densidad ósea lumbar y femoral pero no tienen efecto sobre las fracturas.

En España no se encuentra comercializado a las dosis altas necesarias para el tratamiento de la osteoporosis y se debe emplear únicamente cuando se hayan agotado otras posibilidades.

Las reacciones adversas del fluoruro sódico son alteraciones gastrointestinales y musculoesqueléticas.

5.3.2.8. Ipriflavona

(no comercializado en España)

Actúa inhibiendo la resorción ósea y promoviendo la osteogénesis. Aunque la experiencia clínica es limitada y son necesarios más estudios controlados con calcitonina y THS, a dosis de 600 mg/día repartidos en tres dosis, parece ser útil en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil.

5.3.2.9. Testosterona y esteroides anabolizantes

Actúan aumentando la actividad de los osteoblastos y disminuyendo la resorción, pero su efecto beneficioso sobre la osteoporosis se debe principalmente al incremento de la masa y la fuerza muscular.

Los esteroides como la metilt testosterona o la testosterona se administran, en ocasiones, conjuntamente con la THS en mujeres con depresión, disminución de la libido o la energía. En ocasiones, se administra la nandrolona IM cada 3-4 semanas.

5.3.3. Osteoporosis inducida por glucocorticoides⁽²⁸⁾

Los glucocorticoides actúan aumentando la resorción y disminuyendo la formación de hueso, disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal por lo que producen un balance negativo de calcio y un hiperparatiroidismo secundario.

La pérdida ósea comienza a los 6-12 meses del inicio de la terapia con glucocorticoides y la osteoporosis

va a ser una de las complicaciones que surge con esta terapia, afecta principalmente a la cabeza del fémur y húmero con lo que causa con frecuencia dolor intenso y disminución de la movilidad.

Una dosis mayor de 7,5 mg de prednisona causa una pérdida importante de masa ósea en la mayor parte de los pacientes, afectando por igual a ambos sexos. Sin embargo, los efectos de la terapia inhalada son mínimos a no ser que se usen a altas dosis.

Medidas para evitar la osteoporosis inducida por corticoides

- Mantener la dosis mínima eficaz de esteroides durante el menor tiempo posible.
- Tratamiento con calcio 1200 mg/día asociado a vitamina D3 400-800 U/día.
- Todos los pacientes que hayan seguido tratamiento con glucocorticoides de 6-12 meses, deben tener un seguimiento de la densidad ósea.
- Monitorizar la calciuria, si está elevada >4mg/kg/día valorar el tratamiento con hidroclorotiazida para disminuir.
- Algunos estudios sugieren la administración de bifosfonatos o THS, según la edad, como medida preventiva para prevenir la pérdida ósea, aunque no se ha comparado su eficacia frente a calcio más vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brooks PM. Rheumatic disorders. En: Speight TM and Holford NHG, eds. *Avery's Drug Treatment*. 4ª ed. Auckland: Adis International Limited, 1997; p 1113-61.
2. Batlle E, Jovani V, Ivorra J, et al. (2001). Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. [Online]. Disponible en: <http://www.ser.es/publicaciones/revision/battle.html>
3. Mankin HJ, Brandt KD. Pathogenesis of osteoarthritis. En: Kelley's *Textbook of Rheumatology*. 6ª ed. (2001). [Online]. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/book/body/0/917/734.html>
4. Mahoney JM, Schmitz ML. Osteoarthritis. En: Herfindal ET and Gourley DR, eds. *Textbook of therapeutics. Drug and disease management*. 6ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; p. 597-605.
5. Schwinghammer TL. Bone and joint disorders. En: Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. *Pharmacotherapy handbook*. 2ª ed. Connecticut: Appleton & Lange; 2000; p. 8-16.
6. Robinson M, Mills RJ, Euler AR. Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5:143-50.
7. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:1435-9.
8. Martínez JA, Sánchez AI, Murga ML, et al. Aparato locomotor. En: Villa LF, Esteban C, Maciá MA, Requena T, Sanjurjo M, Ibáñez C, Fernández I, López MJ, Muñoz B, De la Sierra G, De la Morena L, eds. *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*. Adis International. Madrid; 2001; 527-58.
9. Ficha técnica del VIOXX. MSD. Agosto 2001.
10. Anónimo. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *The Medical Letter* 1999; 41:59-62.
11. Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastropduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117:776-83.
12. Hawkey C, Laine L, Simon T, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2-inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43:370-7.
13. Anónimo. *Rev Prescr* July/August 2000; 20(208): 483-8.
14. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282:1929-33.
15. *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Facts and comparisons; 1999.
16. Altman RD and Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronidate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Hyalgan Study Group. J Rheumatol* 1998; 25(11):2203-12.
17. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre

- trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(7):424-31.
18. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3:213-26.
 19. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elasto-viscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999; 21:1549-62.
 20. Lipsky PE. Artritis Reumatoide. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 13ª ed. Interamericana McGraw-Hill. Madrid, 1996; p 1895-1902.
 21. AAVV. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores de TNF en la artritis reumatoide. (2000). [Online]. Disponible en: <http://www.ser.es/publicaciones/profesional/consenso.html>.
 22. Chen SW, Gong WC. Rheumatic Disorders. En: Koda-Kimble, eds. *Applied Therapeutics*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; p 41.1-41.7.
 23. AAVV. Management of Early Rheumatoid Arthritis. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* 2000; 48:2-17
 24. Schuna AA, Megeff C. New Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57:225-34.
 25. Ficha técnica Artilog, Pharmacia. 2001.
 26. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. (2001). [Online]. Disponible en: <http://www.rheumatology.org/research/guidelines/guidelines/ra-mgmt/ra-mgmt.html>.
 27. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Nuevos Productos, Leflunomida*. Panorama Actual del Medicamento 2000.
 28. Monografía de leflunomida. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (Edition expires 12-2001).
 29. Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid Arthritis: Guidelines for Emerging Therapies. *Am J Manag Care* 2001; 7(6):617-26
 30. Monografía de infliximab. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (Edition expires 12-2001).
 31. Ficha técnica Remicade. Schering-Plough, S.A. 2001.
 32. Monografía de etanercept. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (Edition expires 12-2001).
 33. Wortman RJ. Gota y otros trastornos del metabolismo de las purinas. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 13ª ed. Interamericana McGraw-Hill. Madrid, 1996; p 2395-404.
 34. Schwinghammer TL. Bone and joint disorders. En: Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. *Pharmacotherapy handbook*. 2ª ed. Connecticut: Appleton & Lange, 2000; p. 1-7.
 35. Flórez J. Fármacos hipouricemiantes y antigotosos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. *Farmacología humana*. 2ª ed. Masson-Salvat Medicina. Barcelona, 1999; p. 863-7.
 36. Prevost RR. Osteoporosis and osteomalacia. En: Herfindal ET and Gourley DR, eds. *Textbook of therapeutics. Drug and disease management*. 6ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; p. 639-50.
 37. Krane SM, Holick MF. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna* 13ª ed. Interamericana McGraw-Hill. Madrid, 1994. p 2500-6.
 38. Schwinghammer TL. Bone and joint disorders. En: Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. *Pharmacotherapy handbook*. 2ª ed. Connecticut: Appleton & Lange, 2000; p. 17-27.
 39. Saavedra P, Arrieta FJ, Díez J, et al. Terapia hormonal excluidas hormonas sexuales. En: Esteban C, Requena T, Sanjurjo M, Fernández I, de la Sierra G, Maciá MA, Ibáñez C, López MJ, Muñoz B, de la Morena I, eds. *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*. 6ª ed. Adis international. Madrid, 2001; p. 353-79.
 40. Agnusdei D, Aorin JA, Arie T, et al. (2001). Informe sobre la osteoporosis en la comunidad europea. Desarrollar huesos fuertes y prevenir fracturas. [Online]. Disponible en: <http://www.ser.es/publi>

- [caciones/revision/Info-OP-Europa.html](#).
41. Anónimo. (2001). Documento de la S.E.R. sobre la osteoporosis postmenopáusicas. [Online]. Disponible en: <http://www.ser.es/publicaciones/profesional/osteoporosis-postmenopausica.html>.
 42. García N, Sánchez C, Bethecourt R, et al. Terapia genitourinaria y hormonas sexuales. En: Esteban C, Requena T, Sanjurjo M, Fernández I, de la Sierra G, Maciá MA, Ibáñez C, López MJ, Muñoz B, de la Morena L, eds. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 6ª ed. Adis international. Madrid, 2001; p. 321-53.
 43. Leal JC, Castaños R, Saavedra P, et al. Aparato digestivo y metabolismo. En: Esteban C, Requena T, Sanjurjo M, Fernández I, de la Sierra G, Maciá MA, Ibáñez C, López MJ, Muñoz B, de la Morena L, eds. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 6ª ed. Adis international. Madrid, 2001; p. 23-131.
 44. Villa M, Fernández I, Cobo J, et al. Varios. En: Esteban C, Requena T, Sanjurjo M, Fernández I, de la Sierra G, Maciá MA, Ibáñez C, López MJ, Muñoz B, de la Morena L, eds. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 6ª ed. Adis international, Madrid, 2001; p 739-71.
 45. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (Edition expires 12-2001).