



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA**

**MANEJO TERAPEUTICO DE LA  
ARTRITIS REUMATOIDE**

**TRABAJO DE SEMINARIO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**MA. GUADALUPE MALDONADO LOPEZ**

**ASESOR: M. en F.C. MA. EUGENIA POSADA GALARZA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E

ATN Q. Ma del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria

Manejo Terapéutico de la Artritis Reumatoide.

que presenta la pasante Ma. Guadalupe Maidonado López

con número de cuenta: 7855500-8 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

**A T E N T A M E N T E**  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 2 de Febrero de 2001

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>M en FC Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	
<u>II</u>	<u>M en FC Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	
<u>III</u>	<u>M en FC Ricardo Oropeza Cornejo</u>	

*Este trabajo se lo dedico a mi MADRE en agradecimiento a la paciencia que tuvo en espera de este momento.*

*En memoria de mi PADRE y mis tías GUDE Y CARO que, desde donde se encuentran, siempre recibí sus bendiciones.*

*A mis tías FILLA Y ROSITA que sin su ayuda esto no hubiera sido posible.*

*A mis hermanos CARLOS, PEPE, CONCHITA, LOURDES Y MÓNICA.*

## INDICE

## MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

	Pag
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. GENERALIDADES	
3.1 La Reumatología	4
3.1.1 Exploración de enfermedades reumatológicas	4
3.1.2 Clasificación de las enfermedades reumatológicas	6
3.2 La Artritis Reumatoide	6
3.2.1 Clasificación y síntomas de la Artritis Reumatoide	8
A. Etapa 1	10
B. Etapas 2 y 3	15
C. Etapa 4	18
D. Etapa 5	18
3.2.2 Inflamación	18
A. Inflamación aguda	19
B. Inflamación crónica	21
C. Inflamación en Artritis Reumatoide y formación de Pannus	22
3.2.3 Diagnóstico	25
4. TRATAMIENTO	
4.1 Tratamiento Farmacológico	28

4.1.1 Tratamiento farmacológico sintomático	29
A. Antiinflamatorios no esteroideos	29
1) Derivados del ácido salicílico	35
2) Derivados del ácido acético	43
3) Derivados del ácido propiónico	55
4) Oxicanos	59
5) Nabumetone	61
B. Antiinflamatorios esteroideos	62
1) Hidrocortisona	68
2) Prednisona	68
4.1.2 Tratamiento farmacológico de fondo	79
A. Inmunosupresores	83
1) Corticosteroides	87
2) Citotóxicos	89
3) Ciclosporina	93
B. Antipalúdicos	110
C. Oro	115
D. Penicilamina	122
4.1.3 Tratamiento farmacológico local	125
A. Inyección intraarticular	125
B. Artroscopía	128
4.2 Tratamiento no Farmacológico	129
4.2.1 Tratamiento general	129
A. Reposo	130
B. Ejercicio	130
C. Dieta	131
D. Calor	131
E. Uso de férulas	132
F. Otros	132
4.3 Tratamientos recientes	133
4.3.1 Antibioticoterapia	133

A Tetraciclina	133
B Minocilina	133
C Ciprofloxacina	133
4.3.2 Terapia combinada	134
4.3.3 Terapia biológica	136
4.4 Manejo Terapéutico	138
5. DISCUSIÓN	147
6 CONCLUSIONES	161
7 BIBLIOGRAFÍA	163

## ÍNDICE DE FIGURAS

Nº		Pag.
1	Diagnóstico de dolores articulares.	9
2	Diferencia entre una articulación normal y una con AR	10
3	Representación esquemática de la destrucción inflamatoria mediada por células del tejido conectivo sinovial.	25
4	Biosíntesis de las PG y los TX.	31
5	Efectos del TX A <sub>2</sub> y de la prostaciclina sobre la agregación plaquetaria.	33
6	Estructura química de la Aspirina	35
7	Estructura química del Diflunisal.	42
8	Estructura química de la Indometacina.	43
9	Estructura química del Sulindaco.	47
10	Estructura química del Etodolac.	49
11	Estructura química del Diclofenaco.	50
12	Estructura química de la Tolmetina.	53
13	Estructura química del Ibuprofeno	56
14	Estructura química del Naproxen.	57
15	Estructura química del Piroxicam.	59
16	Estructura química del Nabumetona.	61
17	Estructura química de la Hidrocortisona	68



18	Estructura química de la Prednisona	69
19	Receptor humano de GCO.	70
20	Modelo clínico de acción de los GCO	72
21	Esquema general del origen y relación de las células que participan en la respuesta inmunitaria	82
22	Desarrollo de una respuesta inmune	85
23	Sitios de acción de fármacos inmunosupresores específicos en diversas etapas de la respuesta inmunitaria.	88
24	Ciclo mitótico	90
25	Estructura química de la Azatioprina.	91
26	Estructura química de la Ciclofosfamida.	93
27	Efectos de la ciclofosfamida sobre los linfocitos.	96
28	Estructura química del Metotrexate.	97
29	Sitios de acción del MTX.	100
30	Conversión del dihidrofolato a su forma activa y bloqueos del MTX	101
31	Estructura química de la Ciclosporina	106
32	Mecanismo celular de la Ciclosporina	108
33	Estructura química de la Cloroquina	112
34	Estructura química del Auranofin	117
35	Estructura química de la Aurotioglucosa	117
36	Estructura química del Aurotiomalato de sodio.	118

## INDICE DE TABLAS

N°		Pag.
1	Etapas de la AR y sus características.	11
2	Productos de linfocitos y monocitos.	23
3	Principales clases de fármacos AINES.	29
4	Principales inhibidores de la Prostaglandina sintetasa	30
5	Características de los AINES	63, 64
6	Indicaciones, efectos e interacciones de los AINES	65, 66, 67
7	Características de los GCO.	80
8	Características generales de la AZA.	94
9	Propiedades características de la Ciclofosfamida.	98
10	Características principales del MTX.	105
11	Características de la Ciclosporina.	111
12	Características de la Cloroquina.	116
13	Características generales del Oro	123
14	Generalidades de la Penicilamina.	126
15	Factores que predicen una respuesta adecuada a la ASA.	139
16	Efectos adversos que comparten los AINES.	141
17	Efectos adversos de los Corticoides	142

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Hormona anti diurética
Ag	Antígeno.
AIE	Antiinflamatorio esteroideo
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo.
APC	Célula presentadora de antígeno
AR	Artritis reumatoide.
ASA	Apoyo social asistencial.
AZA	Azatioprina.
CBG	Proteína transportadora de Glucocorticoides.
Co	Condrocito
COX	Ciclooxigenasa
CPH	Complejo principal de histocompatibilidad
CsA	Ciclosporina A.
CTX	Factor quimiotáctico de monocitos.
DHFR	Enzima dihidrato folato reductasa
dUMP	2- desoxiuridilato.
EB	Virus de Epstein-Barr.
ELAM-1	Molécula 1 de adhesión endotelial linfocitaria

F	Fibroblasto
FA <sub>2</sub>	Fosfolipasa A <sub>2</sub>
FAF	Factor activador de fibroblastos
FH <sub>4</sub>	Tetrahidrofolato
FNTRF <sub>c</sub>	Receptor F <sub>c</sub> del factor de necrosis tumoral.
GI	Gastrointestinal
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago
GRE	Elemento de respuesta a glucocorticoides
12-HETE	12-hidroxi eicosatetraico.
HHS	Hipotalámico-hipófisis-suprarrenal.
12-HPETE	12-hidro peroxieicosatetraico
HSP	Proteína de shock térmico.
ICAM-1	Molécula de adhesión plaquetaria endotelial
IF	Inmunofilina.
IFN	Interferón
IL	Interleucina.
IPS	Inhibidor de la Prostaglandina sintetasa
K	Células Killer
LES	Lupus eritematoso sistémico
LNPE	Factor de permeabilidad de nódulos linfáticos.
LT	Leucotrienos

mAb	Anticuerpos monoclonales.
MCAF	Factor activador quimiotáctico de macrófagos
MCF	Factor celular mononuclear.
MIF	Factor inhibidor de macrófagos
6-MP	6-mercaptopurinas
MTX	Metotrexato.
n	Nucléotido.
NFAT <sub>c</sub>	Factor nuclear de células T activadas
NK	Células Natural Killer
OAF	Factor activador de osteoclastos.
Os	Osteoclastos.
PA	Activador de plasminógeno.
PECAM	Molécula de adhesión a plaquetas endoteliales
PG	Prostaglandina.
PMN	Polimorfonucleares
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática
R	Receptor
SA	Activador sinovial.
Su	Sustrato.
TCR	Receptor de células T
TGF $\beta$	Factor transformador de crecimiento $\beta$

“EN EL PEOR DE LOS CASOS, LA ENFERMEDAD  
RARA VEZ ES FATAL PARA LA VIDA; PERO,  
¿QUÉ ES LA VIDA SI UNO ES UN TOTAL  
INVÁLIDO, UNA CARGA PARA UNO MISMO Y  
PARA TODOS LOS SERES CERCANOS A UNO?”

Bannatyne (61)

## 1. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide es la más temida e incapacitante de las enfermedades reumáticas. Es una poliartritis inflamatoria no supurativa, crónica que afecta las articulaciones en forma simétrica o asimétrica y con evolución subaguda o crónica de exacerbaciones y remisiones que ocurren espontáneamente y por razones desconocidas (1,4, 5,16). La enfermedad puede estar totalmente inactiva, con ausencia de dolor articular por muchos años, solamente para entrar a otra fase con inflamación e inhabilidad de la articulación (16). Suelen ocurrir manifestaciones sistémicas (ejemplo anemia, astenia, pérdida de peso o fiebre discreta), así como manifestaciones extraarticulares del tejido conectivo en diferentes órganos del cuerpo (4,5). La posibilidad de que la inflamación sinovial cause destrucción del cartilago, erosiones óseas y deformaciones articulares, constituye el signo crucial de la enfermedad (6).

La prevalencia de Artritis Reumatoide es de 1 al 3% de la población, ataca a las mujeres 3 veces más que a los varones y aumenta la probabilidad con la edad. Es una enfermedad que aparece en todo el mundo y en todas las razas (1,4,6). Suele iniciarse entre el cuarto o quinto decenio de la vida y 80% de todos los enfermos presentan la enfermedad entre los 35 y los 50 años (6).

Se cree que la Artritis Reumatoide es una enfermedad mantenida por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las mucoproteínas de las formaciones articulares (1). Se han considerado múltiples causas y factores que pueden actuar conjuntamente para producir la enfermedad en individuos con cierta predisposición genética. Estas causas son: clima, dieta, trauma, endocrina, bioquímica, genética, autoinmune e infecciones; las tres últimas están siendo estudiadas con interés en los últimos años (4,5,6).

Un diagnóstico precoz correcto puede llevar a instaurar las medidas terapéuticas adecuadas (2). Deben emplearse todos los medios que se tengan a la mano para suprimir la inflamación o atenuarla y detener, en lo posible, la evolución de la enfermedad; primero a base de medicamentos y segundo, previniendo las rigideces y deformaciones a fin de que las articulaciones conserven su función en lo posible (5).

El manejo terapéutico debe ser uno farmacológico y otro no farmacológico. El tratamiento farmacológico consiste en : a) tratamiento sintomático; b) tratamiento de fondo; c) tratamiento local de las articulaciones. El tratamiento no farmacológico consiste en una serie de técnicas de ejercicios y reposo para conservar la movilidad de las articulaciones.

El Q.F.B., profesional de la salud y que forma parte del equipo hospitalario, tienen la capacidad de educar al paciente sobre su enfermedad, cómo debe

llevar su tratamiento y el riesgo que corre si no lo sigue. En algunos casos es necesario que el paciente lleve alguna terapia de rehabilitación constante y puesto que es una enfermedad crónica y degenerativa es importante hacerle comprender que cumplir con el tratamiento es la base para controlar su padecimiento.

También el Q.F.B. debe informar al paciente las consecuencias que tiene el utilizar algunos medicamentos. Dentro del tratamiento farmacológico de fondo se han empleado medicamentos tales como las sales de oro, los antipalúdicos, los inmunosupresores etc., los cuales tienen reacciones secundarias, en algunos casos, de cuidado. A esto hay que agregarle los medicamentos del tratamiento sintomático que también tienen sus riesgos.

Estas son las razones por las cuales el Q.F.B. debe estar en contacto directo con el paciente para garantizar, en cierta forma, el cumplimiento de la prescripción médica y que tenga un adecuado manejo terapéutico.



## **2. OBJETIVO**

Llevar a cabo la revisión bibliográfica relacionada con las diferentes alternativas terapéuticas para pacientes con Artritis Reumatoide y analizar las diferentes terapias comúnmente empleadas en la clínica en base a riesgo-beneficio

### 3. GENERALIDADES

#### 3.1 LA REUMATOLOGÍA

El aparato locomotor está formado por huesos, músculos y articulaciones que son impulsados por los estímulos que parten del Sistema Nervioso y permiten así los movimientos mecánico-dinámicos que son necesarios en la vida. El esqueleto, los músculos y las articulaciones son órganos con funciones metabólicas generales; el esqueleto es un importante depósito de minerales; los músculos son reserva de proteínas, potasio, fósforo, creatinina, etc., y las articulaciones con su cápsula conjuntiva y la membrana sinovial, forman parte del sistema defensivo general. Sus síndromes reumatológicos, óseos y musculares son sólo expresiones locales o parciales de enfermedades generales (metabólicas, endocrinas, infecciosas, neurológicas, etc.) (1)

La etiopatogenia de las enfermedades reumáticas es multifactorial, en ella los factores genéticos influyen de manera importante y de estos, el más relevante es el Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH) (15)

El estudio de la Reumatología es de gran importancia ya que las enfermedades reumatológicas constituyen una de las causas más frecuentes de consulta al médico y uno de los motivos que justifican mayor número de incapacidades para el trabajo (1)

##### 3.1.1 Exploración de enfermedades reumatológicas:

El dolor articular es una queja común de pacientes que solicitan consulta por primera vez, aunque las enfermedades reumáticas clínicamente significativas son poco frecuentes. Una gran variedad de pruebas diagnósticas son desarrolladas para ayudar a identificar a pacientes con síntomas causados por condiciones inflamatorias que requieren una pronta evaluación y tratamiento (2)

El siguiente esquema de evaluación para las enfermedades reumatológicas requiere por parte del médico, un correcto conocimiento de la sintomatología para así poder dirigir el diagnóstico en el camino correcto. La exploración empieza con; historia clínica, exploración física, examen radiológico, evaluación de laboratorio, examen de líquido sinovial y artroscopía (1,2)

La historia clínica incluye información básica como edad y sexo, se enfoca en la mayoría de los casos a los síntomas del dolor, preguntando,

- Cuándo, cómo y en qué circunstancias empezaron las molestias

- Localización de las molestias o dolores y calidad de los mismos
- Datos inflamatorios locales, averiguar si existe tumefacción articular, rubicundez o calor local.
- Impotencia funcional y limitación de la movilidad articular.
- Aparición de deformaciones.
- Analizar la evolución, es decir, si hay remisión, han quedado limitaciones o dolores resistentes.
- Interrogatorio sobre el estado o capacidad funcional
- Interrogatorio sistémico sobre posibles signos y síntomas viscerales acompañantes como úlceras gastroduodenales porque limitan el empleo de fármacos
- Historia de salud familiar (1,2)

El examen físico de pacientes con dolor articular determina la localización y la severidad del dolor. Debe hacerse de manera que no se olvide ninguna articulación corporal. La articulación afectada es revisada visualmente, investigando la presencia de tumefacción, calor y derrame articular; palpación de crujido articular (artrosis); limitación de la movilidad que puede ser parcial o total (1,2)

El examen radiológico permitirá afirmar o rechazar muchos diagnósticos sugeridos por la clínica y además puede evidenciar algún proceso que no se haya sospechado antes. Las imágenes radiológicas sólo son típicas o características en una minoría de casos. En la lectura de las radiografías se analizan los siguientes datos:

- Forma de los huesos, especialmente las epífisis y posición respectiva.
- Contorno y anchura de la zona compacta.
- Estructura de la esponjosa.
- Superficies articulares.
- Amplitud o anchura de la hendidura articular.
- Partes blandas periarticulares (1,2)

Los resultados de laboratorio de pacientes con artralgias pueden dificultar la interpretación, en parte porque muchas pruebas son poco sensibles y poco específicas. La petición de las pruebas de laboratorio deben estar orientadas por un conocimiento suficiente de la clínica y del auténtico significado del análisis solicitado. En todos los enfermos se solicitará VSG (inespecífica de inflamación), hemograma completo y proteinograma para detectar otras posibles anomalías. De acuerdo con la orientación diagnóstica, se solicitan los exámenes llamados específicos como antiestreptolisina, reacción de Waaler-Rose y del latex, uricemia, etc. Otras pruebas aún más específicas como anticuerpos anti-DNA, calcemia, fosforemia, fosfatasa, etc. (1,2)

El líquido sinovial es un dializado del plasma que contiene como sustancia característica el ácido hialurónico, secretado por las células sinoviales, el cual le confiere su especial viscosidad. El líquido sinovial es claro, pálido amarillento, muy viscoso, coagula espontáneamente una vez extraído. Del líquido se cuentan las células, se analizan cristales y cultivo del fluido. La aspiración articular puede ser útil si hay una posible infección y el diagnóstico no es claro, además provee un rápido y preciso diagnóstico de gota, pseudogota o artritis infecciosa (1,2)

La artroscopía es una técnica que permite observar el interior de la articulación y tomar, mediante pinzas especiales, muestras de las zonas sinoviales más afectadas (1,2)

### **3.1.2 Clasificación de las enfermedades reumatológicas:**

No existe una clasificación satisfactoria de las enfermedades reumatológicas, circunstancia que se explica porque se desconoce la etiología de la mayoría de ellas. En consecuencia, el número de clasificaciones es elevado (1)

El dolor articular puede ser clasificado como Articular o Periarticular. La clasificación Articular es causada por enfermedades articulares verdaderas, las Periarticulares son enfermedades causadas no por articulaciones. Esta clasificación no es exclusiva ya que pueden coexistir ambas (2)

Los procesos Periarticulares incluyen un número de desórdenes dolorosos comunes, incluyendo bursitis, tendinitis, síndromes de compresión nerviosa, daños a tejidos blandos y fibromialgias. La historia clínica y la exploración física normalmente revelan esas condiciones Periarticulares y se distinguen de las articulares. Las pruebas de laboratorio y radiografías a menudo son inútiles para diagnosticar estos desórdenes, aunque pueden ser necesarios para excluir condiciones traumáticas o neoplásicas (2).

Un diagrama para acercarse al diagnóstico de dolores articulares se describe en la figura 1. Aunque las clasificaciones de las artritis pueden ser útiles, muchos pacientes con dolor articular no entran inmediatamente en ninguna categoría. La naturaleza de los síntomas determina la urgencia de evaluación y tratamiento. Un paciente con enfermedad articular severa o evidencias de inflamación articular activa, requiere una rápida evaluación (2)

## **3.2 LA ARTRITIS REUMATOIDE.**

La Artritis Reumatoide es una enfermedad cuyo principal órgano blanco es la membrana sinovial, con alguna frecuencia ocasionan manifestaciones extraarticulares que eran consideradas como complicaciones de la enfermedad, hoy se sabe que son parte integral de ella, constituyendo por lo tanto una

enfermedad sistémica. Se puede comprometer casi cualquier órgano del cuerpo y por lo general se asocia con alteraciones inmunológicas (71)

Las manifestaciones extraarticulares son relativamente frecuentes, pero muchas veces están ocultas o pasan inadvertidas, rara vez dominan el cuadro clínico y pueden causar la muerte.

El número y severidad dependen de muchos factores, los más importantes son:

- Duración y agresividad de la enfermedad.
- Nódulos subcutáneos
- Factor reumatoide positivo con títulos elevados
- Eosinofilia.
- Trombocitosis.

Aunque no se conocen sus causas probablemente se deben a precipitados de complejos inmunes en los diferentes órganos y tejidos

Las manifestaciones extraarticulares que se presentan son:

1. Manifestaciones hematológicas de las cuales las más comunes son:
  - Anemia
  - Eosinofilia
  - Trombocitosis
  - Síndrome de Fety
2. Nódulos reumatoideos, se han encontrado casi en cualquier articulación y también en pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, meninges, laringe, cuerdas vocales y oído y ojo.
3. Manifestaciones oculares, hay que reconocerlas porque algunas producen ceguera:
  - Síndrome de Sjögren (queratoconjuntivitis seca)
  - Escleritis (bilateral, puede causar ceguera)
  - Epiescleritis
  - Uveítis
4. Manifestaciones pulmonares, las más comunes son:
  - Pleuritis
  - Nódulos reumatoideos interpulmonares
  - Neumoconiosis reumatoidea (Síndrome de Caplan)
  - Fibrosis intersticial difusa
  - Bronquitis obliterante
  - Artritis pulmonar
5. Manifestaciones cardíacas, rara vez ocasionan alteraciones funcionales
  - Pericarditis
  - Miocarditis
  - Arteritis

6 Vasculitis, puede variar desde una arteritis digital pasando por venulitis leucocitostática, hasta la más severa generalizada potencialmente fatal es indistinguible de la poliartritis nodosa (71).

De la figura 1 podemos ver que la Artritis Reumatoide, tema que nos ocupa, es una disfunción articular dolorosa que afecta varias articulaciones de forma simétrica (1,2) En la figura 2 se puede apreciar la diferencia que existe entre una articulación normal y una con Artritis Reumatoide. En las articulaciones normales (derecha) las extremidades óseas están revestidas por los cartílagos y membrana sinovial y reunidas por la cápsula articular. En la Artritis Reumatoide (izquierda) el tejido de granulación adhesivo, "Pannus", se extiende hacia el cartílago y, al avanzar, puede destruir la superficie articular del hueso; el resultado del proceso puede ser la anquilosis o bien una marcada limitación de la movilidad (1)

### 3.2.1 Clasificación y síntomas de la Artritis Reumatoide:

Desde 1947 cuando un técnico, ayudante del Doctor Harry Rose de la Universidad de Columbia, descubrió que su suero aglutinaba excesivamente, el Dr. Rose sugirió que se debía a la artritis. Charles Ragan, un Reumatólogo que siguió con los estudios descubrió la prueba de aglutinación de células de carnero, ahora conocida como factor Reumatoide. Esto fue clave para comenzar el estudio de la Artritis Reumatoide (AR), y las normalidades inmunológicas en los paciente con la enfermedad. Aunque solamente el 70 a 80 % de pacientes tienen aglutinación en la prueba de factor reumatoide, la presencia de esos anticuerpos IgM contra IgG sirvió para identificar a aquellos pacientes con pronóstico poco probable de diferenciarlos con enfermos establecidas como la AR (15).

El primer criterio para la clasificación de la AR fue publicada en 1958, y se utilizó durante 30 años hasta su revisión en 1988. Su clasificación se basó principalmente por epidemiología, no por diagnóstico de casos individuales. El siguiente criterio es útil como pauta para el diagnóstico; rigidez matutina en las articulaciones y alrededor de ellas con duración de por lo menos una hora antes del máximo alivio; inflamación del tejido suave (artritis) en tres o más articulaciones; inflamación de las interfalángicas proximal, metacarpofalángicas o articulaciones de las muñecas; artritis sistémica; nódulos subcutáneos, prueba positiva al factor reumatoide; y evidencia radiográfica de erosiones, osteopenia periarticular, en las articulaciones de la mano, muñeca o en ambas.

Para tratar pacientes con AR más efectivamente, es esencial determinar las fases patológicas y biológicas de la enfermedad (tabla 1) Analizando en cada etapa sus características se podrá comprender mejor cómo manejar la terapia del paciente

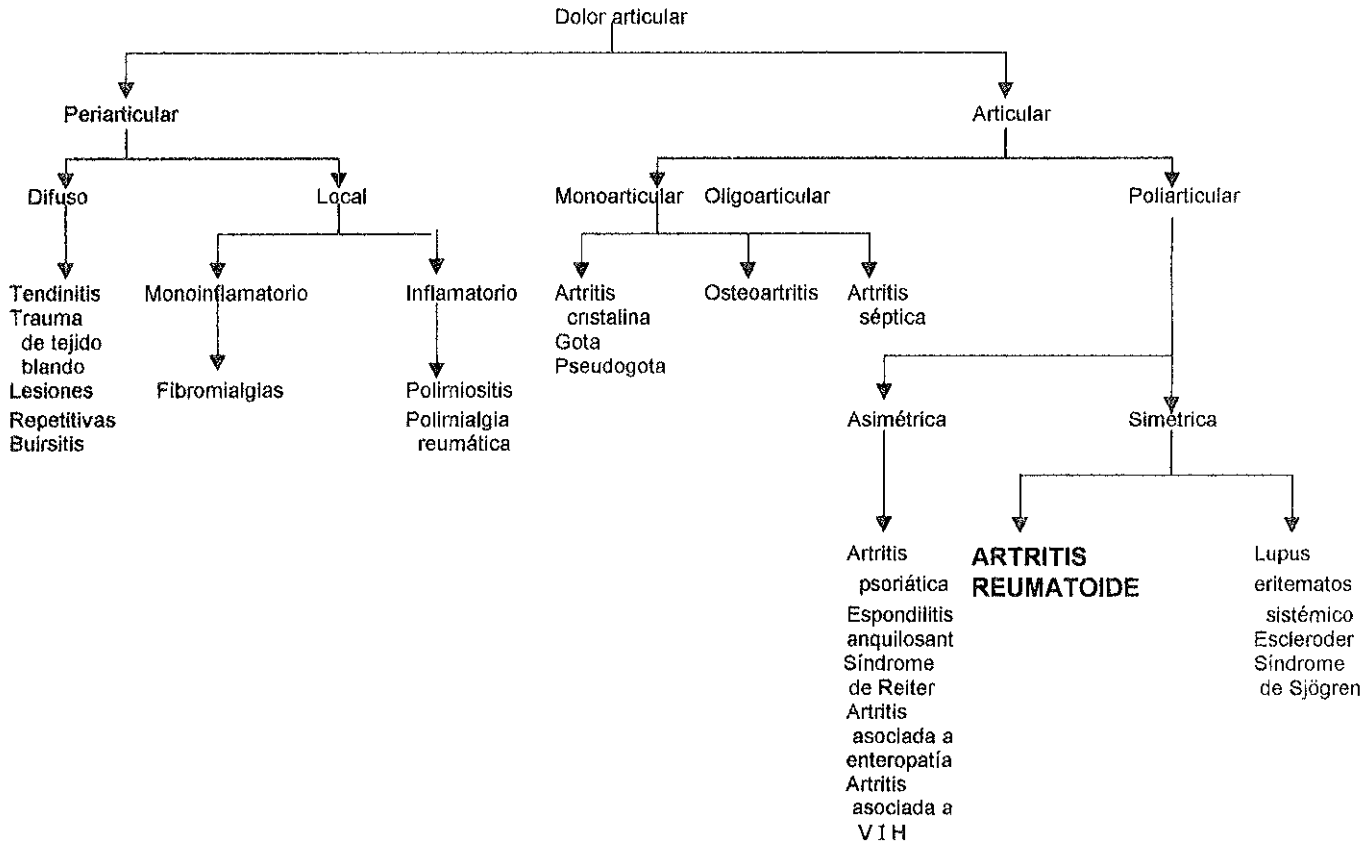


FIG. 1 DIAGNÓSTICO DE DOLORES ARTICULARES

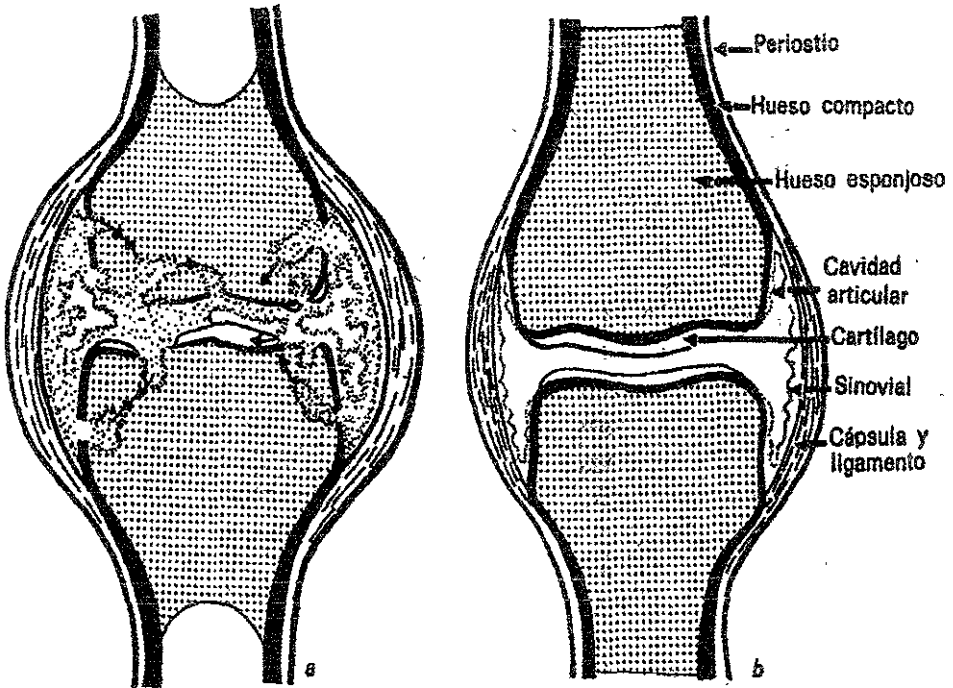


FIG:2 DIFERENCIAS ENTRE UNA ARTICULACIÓN NORMAL (DERECHA) Y UNA CON ARTRITIS REUMATOIDE (IZQUIERDA).

A) Etapa 1.

La presentación de un antígeno pertinente a un huésped susceptible inmunogenéticamente es suficiente para desencadenar la AR. Se sabe más de susceptibilidad inmunogenética que de agentes causativos de la AR (3)

Como se dijo antes, de los factores genéticos el más importante es el Complejo Principal de Histocomapibilidad (CPH) el cual esta localizado en el brazo corto del cromosoma 6, posee tres tipos de genes: clase I (HLA-A, B y C); clase II (HLA-DR, DP y DQ); y clase III (C2, Factor B, C4A y C4B). Los genes clase I y II son el sistema más polimórfico del genoma humano, lo que significa que existen muchos alelos en cada uno de los loci. Los alelos del CPH varían en el mundo según el grupo étnico estudiado (15)



TABLA 1 ETAPAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y SUS CARACTERÍSTICAS.

ETAPAS	PROCESOS PATOLÓGICOS	SÍNTOMAS	SIGNOS FÍSICOS	CAMBIOS RADIOGRÁFICOS
1	Presentación del antígeno a células T	Probablemente ninguna	Ninguna	Ninguna
2	Proliferación células T. Proliferación células B Angiogénesis en la membrana sinovial	Indisposición, articular suave, rigidez e hinchazón.	Hinchazón de pequeñas articulaciones de manos, muñecas o dolor en manos, muñecas, tobillos y pies.	Ninguna
3	Acumulación de neutrófilos en fluido sinovial. Proliferación de células sinovial sin polarización o invasión del cartílago.	Dolor articular e hinchazón, rigidez matutina, indisposición y debilidad	Articulaciones calientes, hinchadas, exceso de líquido sinovial proliferación de tejido blando dentro de la articulación, dolor y limitación del movimiento, nódulos reumatoideos.	Hinchazón de tejido blando.
4	Polanzación de sinovitis dentro con pannus invasivo central. Activación de condrocitos. Iniciación de degradación enzimática (proteínasa) del cartílago.	Los mismos que en la etapa 3.	Los mismos que en la etapa 3, pero hinchazón más pronunciada.	Pannus proliferativo revela MRI; evidencia radiográfica de ortopenia periarticular.
5	Erosión del hueso subcondral. Invasión del cartílago por el pannus. Proliferación de condrocitos. Estrechamiento de ligamentos alrededor de las articulaciones.	Las mismas que la etapa 3, mas pérdida de funciones y primera deformidad (ej. desviación de articulaciones metacarpo-falángicas).	Las mismas que la etapa 3, más inestabilidad de articulaciones, contracturas de flexión, disminución del rango de movimiento, complicaciones extraarticulares.	Claros erosiones y limitación del espacio articular.

De la inmunogenética se sabe que las células presentadoras de antígenos (macrófagos o células dendríticas de la membrana sinovial) son las primeras involucradas en la respuesta inmune. Ellas ingieren, procesan y presentan los antígenos de proteínas extrañas a los linfocitos T, los cuales inician una

respuesta inmune celular y estimulan la diferenciación de linfocitos B dentro del plasma celular que secreta anticuerpos. Los receptores apropiados sobre las células presentadoras de antígenos son moléculas del CPH Clase II. Después de unir el antígeno a las glucoproteínas del CPH entonces son reconocidos por los receptores de las células T ayudadoras completando el complejo antígeno-CPH. En AR el locus CPH clase II está asociado con la susceptibilidad. La mayoría de los pacientes con AR tienen HLA-R4 HLA-DR1 o ambos (3, 15).

Entender el mecanismo por el cual HLA-DR4 y HLA-DR1 pueden participar en la susceptibilidad a AR reside en la hipótesis de un derivado equivalente conformacional obtenido del estudio de la estructura molecular del CPH Clase II codificado en el cromosoma 6. Las moléculas Clase II son heterodímeros de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . Los genes codificados de la subregión HLA-DR incluye un HLA-DR $\alpha$  pero diversas cadenas polimórficas HLA-DR $\beta$ . La cadena HLA-DR4 puede ser dividida por tipificación celular en cinco subtipos: Dw4, Dw10, Dw13, Dw14 y Dw15. Una gran diferencia en la estructura de aminoácidos derivados de la secuencia del DNA estaría limitado a los códigos alrededor de la posición 70 del primer dominio de la cadena HLA-DR $\beta$ 1, una región correspondiente a su tercera región hipervariable. La secuencia de AA del 70 al 74 que fomenta la susceptibilidad a AR es Glu-Leu-Arg-Ala-Ala, o Glu-Arg-Arg-Ala-Ala. Dos de los subtipos de la HLA-DR4, Dw4 y Dw14, se encontró que favorecen la susceptibilidad a AR y que cada una de esas secuencias de AA están en la tercera región hipervariable de las cadenas  $\beta$ .

Los agentes causativos de la AR se desconocen. Es posible que muchos estímulos artrítogénicos activen la respuesta inmune en el huésped susceptible inmunogenéticamente. No obstante, hay estudios enfocados a candidatos infecciosos exógenos como agente o agentes causativos, así como sustancias endógenas tales como proteínas de tejido conectivo (por ejemplo colágeno y proteoglicanos) e inmunoglobulinas alteradas.

En años recientes se han incluido diversos agentes como el virus Linfotrópico de células T humanas Tipo 1, virus de la Rubéola, Citomegalovirus, Herpesvirus y Micoplasma como posibles causantes de la AR, pero ninguna esta sustentada científicamente.

El virus de Epstein-Barr (EB) ha estado ligado a la AR durante años por las siguientes razones. 89% de pacientes con AR tienen en circulación anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos para el virus de EB, y la respuesta autoanticuerpos en AR mejora la respuesta a estos antígenos. Es claro que el virus de EB es un activador policlonal de los linfocitos B, resultando en la sobreproducción de inmunoglobulinas, incluyendo factor reumatoide. Pacientes con AR arrojan más virus EB en lavados de garganta que sujetos control. Ellos también tienen aumentado el número de células B circulantes infectadas con el

virus y disminuida la respuesta de células T citotóxicas inducidas en respuesta al virus de EB

Pacientes con evidencias serológicas de una previa infección con el virus, muestran que tienen anticuerpos en suero que reconocen los mismos péptidos para la glucoproteína viral gp110 y HLA-Dw4 (Glu-Leu-Arg-Ala-Ala o Glu-Arg-Arg-Ala-Ala). Una hipótesis lógica a este trabajo es que el reconocimiento de las células T sobre las proteínas determinantes situadas en el virus de EB con HLA-Dw4, -Dw14 o -DR1, pueden distinguir a pacientes quienes son propensos a desarrollar AR de quienes no lo son. Es posible que en estos pacientes la tolerancia de los mismos antígenos puede afectar la respuesta inmune al virus de EB influido por un curso alterado de la infección que se podría manifestar como AR.

Los Parvovirus son pequeños virus DNA que causan enfermedades en diferentes especies. El Parvovirus B19 está implicado como la causa de una artropatía en adultos que están usualmente auto-limitados y no parece AR. Aunque se han reportado pacientes con AR que tienen evidencias de una reciente infección con parvovirus B19, y tienen documentado serológicamente infección aguda con el Parvovirus B19 en quienes fue transitoria la prueba positiva para el factor reumatoide, a los 6 meses la prueba fue negativa y los síntomas de artritis desaparecieron. Se han encontrado otros Parvovirus implicados con la AR por su presencia en la membrana sinovial de pacientes con la enfermedad.

La relación de la Micobacteria con la AR es que la bacteria expresa proteínas de shock térmico, las cuales son un factor artritogénico de artritis adyuvante en ratas. Las proteínas de shock térmico aparecen en las superficies celulares en respuesta a varias clases de estrés. En animales y bacterias, esta proteína tiene mucha semejanza con la proteína de shock térmico y se cree que tienen cierto papel en la inflamación. Los pacientes con AR tienen elevados niveles de anticuerpos para la proteína de la micobacteria recombinable. Es de particular interés que en el fluido sinovial de pacientes con AR hay relativamente un gran número de linfocitos T "doble-negativo" (linfocitos sin CD4 o CD8 como marcadores de superficie) con un distinto receptor de células T asociado a CD3 compuesto por cadenas  $\gamma$  y  $\delta$ . Estas son las células que proliferan en respuesta a los antígenos micobacterianos. A partir de estos datos se puede inferir que: por un lado, la expresión de proteínas de shock térmico pueden ser simplemente una fase aguda de la reacción; por otro lado, la proliferación de heterodímeros  $\gamma/\delta$  receptores de células T en respuesta a los antígenos de la micobacteria, pueden ser amplificados y perpetuados por reactividad cruzada con la proteína de shock térmico sobre las células sinoviales y por lo tanto directamente relacionadas a la génesis de la AR.

La mayoría de los investigadores piensan que la autoinmunidad tiene un papel en la progresión de la AR, pero los datos que soportan la autoinmunidad como

causa de la AR son poco firmes. El colágeno y la IgG son las proteínas endógenas más frecuentemente implicadas en esta hipótesis.

El colágeno es una causa directa de artritis en roedores y en animales de formas mayores (incluyendo monos), y la artritis inducida por colágeno es frecuentemente considerada como un modelo relevante de AR. Estudios hechos en humanos son consistentes con la hipótesis que la AR no es causada por el desarrollo de anticuerpos hacia el colágeno (tipo II) encontrado en el cartílago, más bien que la sinovitis y tal vez la polarización centripeta de la artritis destructiva son amplificadas por los anticuerpos anti colágeno. Elevados títulos de anticuerpos de ambas formas de colágeno Tipo II, natural y desnaturalizado fueron encontrados en el suero de pacientes con AR, sin embargo, esos datos demuestran que los anticuerpos contra colágeno Tipo II natural no precede el ataque clínico de AR. Es probable que como el cartílago está invadido y destruido por la sinovitis proliferativa, una respuesta inmune sea montada contra otras porciones degradadas del colágeno y que el complejo colágeno antígeno-anticuerpo en compañía con el complejo factor reumatoide-IgG precipite en las capas superficiales del cartilago y servir como un quimioatrayente del tejido invasivo.

El factor reumatoide está usualmente presente en la AR, está asociado con el incremento de morbilidad y ciertamente puede ser considerado un amplificador de la inflamación reumatoide. La información más sugestiva es que en la AR tanto como en otras formas de artritis hay patrones de glicosilación reducida de la IgG y esta reducción puede estar relacionada con el descubrimiento de que los niveles de enzimas involucradas en la glicosilación de proteínas están disminuidas en AR. Se podría argumentar que esta IgG glicosilada anormalmente, sirva como un inmunógeno en el huésped susceptible genéticamente, pero no hay datos que respalden su validez.

Hay evidencias que el gen capaz de codificar el factor reumatoide es común entre los humanos. Los autoanticuerpos anti-IgG pueden ser codificados por genes inmunoglobulinas con regiones variables conservadas, las cuales están presentes en personas normales y sanas y muchos de los factores reumatoides humanos de diferentes personas tienen cadenas delgadas codificadas por la misma región variable conservada del gen para la cadena ligera  $\kappa$ . Se han encontrado personas con ciertas partes polimórficas del gen expresando una región constante de la cadena ligera  $\kappa$  de la IgG que ha demostrado tener un relativo riesgo para AR, sosteniendo la evidencia que la susceptibilidad inmunogenética de la enfermedad puede incluir factores genéticos externos del CPH.

El siguiente paso claro en la respuesta inmune a AR es la presentación del antígeno a las células T ayudadoras. Usando linfocitos T clonados de pacientes con AR, Morel y colaboradores (3), establecieron que cuando un clon de células T

HLA-Dw14 específica, fue probada contra células reumatoideas, cualquiera de las células correspondientes recibe la secuencia asociada a HLA-Dw14 conteniendo Glu-Leu-Arg-Ala-Ala en la tercera región hipervariable, independientemente del subtipo HLA-DR. Es interesante que el clon de células T reactivas reconoce el 60% de los pacientes con AR. Esta evidente correlación entre el reconocimiento de la célula T y la porción crítica de la secuencia HLA-DR $\beta$  sugiere que la tercera región hipervariable es importante en el registro del agente o agentes causativos de la AR (15)

### B) Etapas 2 y 3.

La segunda y tercera etapas de AR son similares en naturaleza y difieren principalmente en su severidad y amplitud. Los efectos de diferentes componentes e inflamación y proliferación en la articulación reumática son aditivos, pero ellos pueden ser estudiados separadamente no obstante que son activado simultáneamente.

La respuesta inmune esta bien organizada en las áreas perivasculares en la membrana sinovial como el incremento en el número de células T llevadas para la proliferación y diferenciación de las células B y para la producción de anticuerpos dentro de una extensa red de nuevos vasos sanguíneos y proliferación de células sinoviales

Esta red de nuevos vasos sanguíneos en la membrana sinovial es esencial para la evolución de la sinovitis reumatoide. Los macrófagos del tejido sinovial reumatoide pueden inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos y esta inducción parece ser mediada por citocinas (factor de crecimiento unido a heparina Clase I y Clase II) que manifiesta sitios específicamente dirigidos. Una vez activada para reproducirse, las células endoteliales forman dentro de ellas mismas conductos, llevando en la sangre un activador plasminógeno rápido y metalproteínas que facilitan la invasión del tejido conectivo para liberar nutrientes a las células proliferativas.

Las primeras etapas de la AR, coinciden con la neovascularización de la membrana sinovial, adherir linfocitos circulantes al endotelio en las vénulas sinoviales postcapilares que están marcadas por células endoteliales con mallas excelentes. Después de la adherencia, los linfocitos migran a través de las paredes de los vasos sanguíneos y se incorpora en el microambiente característico al rededor de los vasos sanguíneos debajo de la superficie sinovial. Ciertas citocinas que son perfectas para la mediación de la inflamación reumatoide (por ejemplo, gamma interferón, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) aumentan la viscosidad de las células endoteliales a causa de los linfocitos. Las proteínas sobre las vénulas postcapilares que favorecen la adhesión, son asignadas como adhesinas vasculares; las estructuras de la superficie celular sobre los linfocitos que median el reconocimiento y la

adherencia hacia el endotelio activado en las vénulas postcapilares son órgano-específicas. La estructura de las adhesinas de las vénulas postcapilares en la membrana sinovial reumatoide, difiere de aquellas en los nódulos linfáticos o en la gota, esas adhesinas pueden atraer subpoblaciones específicas de linfocitos T a la incipiente sinovitis en pacientes con AR.

Los linfocitos T que se acumulan en la membrana sinovial tienen un papel crucial en el desarrollo de la AR. Hay más linfocitos T que células B en la membrana sinovial. Los linfocitos T ayudadores / inductores se unen mejor a las proteínas adhesivas del endotelio que el subgrupo supresor / inductor y así gana acceso más fácilmente a la matriz extracelular de la membrana sinovial. Los linfocitos establecidos en el líquido sinovial tienen una semejanza sólida con los encontrados en la membrana sinovial más que a aquellos de la sangre periférica. Hay una virtual ausencia de células T supresoras / inductoras y un marcado incremento en las células T ayudadoras / inductoras en el fluido sinovial reumatoide. Casi todos los datos soportan la hipótesis que en la AR hay sobreactivación de linfocitos, pero esa sobreactivación está dirigida más hacia las células T ayudadoras que a las supresoras.

Los linfocitos T y el antígeno, inicialmente activan a los linfocitos B en la membrana sinovial. Las células B entonces proliferan y algunas se diferencian dentro de las células secretando anticuerpos. Estos pasos son mediados por las citocinas, particularmente por la interleucina-2.

La principal característica de los pacientes con AR son los altos títulos de factor reumatoide, una inmunoglobulina dirigida contra la región Fc de la IgG. Muchos pacientes que tienen factor reumatoide positivo en sangre se diagnostican con AR, otro grupo que tienen factor reumatoide negativo, se clasifican como AR seronegativos. Muchos de esos paciente pueden, cada uno de ellos, tener otra enfermedad enmascarada con AR (por ejemplo, enfermedad de Lyme o espondiloartropatías seronegativas) o tener en verdad AR en la cual el factor reumatoide está disfrazado por interferencia de proteínas de otras sustancias.

Hay duda de que el factor reumatoide amplifique la inflamación en AR. El factor reumatoide ha demostrado tener dentro isotipos  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\gamma$  y  $\epsilon$  de inmunoglobulinas. Los factores reumatoides tienen formas complejas largas que son capaces de activar la cascada del complemento. Una característica potencialmente importante del factor reumatoide es su propensión a precipitar fuera con la IgG en las capas superficiales del cartílago, formando complejos que pueden ser atrayentes para el "Pannus" invasivo y destructivo que ocurre en la articulación.

Las citocinas son pequeñas proteínas producidas por inmunocitos, macrófagos y fibroblastos que afectan la expresión genética en células con receptores de

citocina en microambientes tales como las encontradas en la sinovitis reumatoide. Hay pocos argumentos de que las citocinas pueden amplificar y perpetuar la inflamación en las articulaciones. Las citocinas y sus actividades son complejas, una citocina puede estimular la proliferación de células bajo ciertas condiciones e inhibir el crecimiento bajo otras. Las células blanco también pueden ser células efectoras. Las diferentes citocinas pueden tener funciones similares, y sus interacciones pueden ser sinérgicas, aditivas o inhibitorias. En algunos sistemas las diferentes citocinas pueden actuar en series para efectuar un cambio en la expresión del gen.

Las citocinas pueden ser separadas en grupos funcionales que también reflejan sus células de origen. Las interleucinas-2, 3 y 4 y el gamma interferón son los productos de las células T y sus funciones más conocidas están relacionadas con la activación y amplificación de la respuesta celular y humoral inmune. Las interleucinas-1 y 6, el factor-1 estimulante de colonias y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  son sintetizados principalmente por los macrófagos y fibroblastos; aunque están involucrados en la iniciación de la respuesta inmune, esas citocinas tienen amplios efectos sobre muchas células, lo principal es la proliferación de células, incrementando las prostaglandinas y la actividad de la proteasa degradante de la matriz, fiebre y la resorción de huesos.

Se ha encontrado que las sustancias liberadas por los macrófagos inhiben la expresión de las citocinas de los linfocitos en la AR.

El factor- $\beta$  de crecimiento transformado es una interesante citocina porque parece impedir muchos de los efectos de la interleucina-1, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucina-6 mientras actúa sinérgicamente aumentando los efectos de otras citocinas. Por ejemplo suprime la producción de colagenasa por las células sinoviales. Esto tiene características reparadoras antes que destructivas; esto agrava la biosíntesis de proteínas matrices, y es inmunosupresiva bajo ciertas condiciones. Está presente en dos formas, activa y latente en el fluido sinovial de pacientes con AR y sus concentraciones son tan altos como en los fluidos de pacientes con osteoartritis.

Dos de los misterios alrededor de la AR son su tendencia a presentar y progresar como un proceso simétrico y el efecto que varios rasgos neuropatológicos pueden tener sobre esa simetría. Pacientes con parálisis unilateral, por ejemplo, rara vez tienen sinovitis inflamatoria en el miembro paralizado si subsecuentemente desarrolla AR. Una explicación puede estar vinculada con la sustancia P, un neurotransmisor relacionado con las terminales periféricas de los nervios aferentes. En artritis experimental en ratas, hay una correlación directa entre la liberación de sustancia P por articulaciones específicas y la cantidad de inflamación en esas articulaciones. La sustancia P y un neuropéptido conexo, sustancia K, induce la liberación de interleucina-1, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , e interleucina-6 desde los monocitos en humanos. La

sustancia P activa las células sinoviales reumatoideas para producir prostaglandinas y metalproteínas (3).

#### B) Etapa 4.

La destrucción irreversible ocurre en esta etapa de la enfermedad. Empieza cuando la membrana sinovial proliferativa parece organizada en un frente que invade cartílago, tendones y hueso subcondral. Al mismo tiempo, es el estado más difícil para diagnosticar o monitorear.

La sinovitis en AR se comporta muy parecido a la neoplasia localizada, hace que la membrana sinovial reumatoide pese 100 veces más su peso original. Más importante que su peso, es su poder destructivo como el invadir el cartílago, ligamentos y centrípetamente el hueso subcondral.

Las principales proteinasas liberadas por las células sinoviales reumatoideas, colagenasa y stromelisin son capaces de destruir casi toda la proteína matriz presente en el cartílago y el hueso articular. Las mismas enzimas son secretadas por condrocitos. Los grandes espacios que se desarrollan alrededor de los condrocitos en el cartílago de los pacientes con AR son prueba que esas células están involucradas en la destrucción de la verdadera matriz en la cual ellas están normalmente depositadas.

Aunque hay inhibidores circulantes y tisulares para colagenasa y stromelisin, la evidencia patológica es suficiente para demostrar que los mecanismos inhibidos están saturados y por esto, abatidos en el proceso reumatoide (3).

#### C) Etapa 5.

Hay destrucción irreversible del cartílago e intentar proteger las articulaciones de la destrucción progresiva es inútil. Una terapia agresiva con fármacos citotóxicos o aún compuestos más específicos generados por la recombinación podría tener un pequeño beneficio en pacientes con enfermedad de la etapa 5 (3).

### 3.2.2 Inflamación.

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo introducido en el huésped. Estos estímulos incluyen agentes químicos, físicos, infecciosos, lesiones térmicas e interacciones antígeno-anticuerpo. Cada estímulo desencadena un patrón característico de reacción o respuesta con variantes relativamente pequeñas del mismo fenómeno. A nivel macroscópico, la respuesta se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema y dolor a la palpación. La respuesta a la inflamación está ligada a la inmunidad. Surge en tres fases



diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos: 1) una fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar, 2) una fase subaguda tardía que se identifica más bien por infiltración de leucocitos y fagocitos, y 3) una fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisular (7,8,18)

En los mecanismos de las reacciones inflamatorias la interacción entre múltiples factores es obligada y participan numerosos componentes que incluyen los estímulos quimiotácticos, la fagocitosis y la liberación de enzimas lisosomales, así como la activación de las vías de la coagulación, fibrinolítica, de las quininas y del complemento (7,18). Estas reacciones inflamatorias se dividen en una respuesta aguda y una respuesta crónica.

#### A) Inflamación Aguda.

Los signos clásicos de una reacción inflamatoria aguda son calor, rubor, dolor, tumefacción y pérdida de la función (7, 19).

Inmediatamente después de la agresión inicial al tejido, puede haber vasoconstricción pasajera, pero esto es seguido de forma invariable por una respuesta de vasodilatación local con incremento del flujo sanguíneo. En los tejidos superficiales hay aumento del rubor y calor. Los mediadores de la dilatación incluyen histamina, cininas y prostaglandinas, existen otras sustancias no bien definidas que pueden estar implicadas. El daño a la célula matriz en el tejido libera histamina que mantiene la vasodilatación.

Como la respuesta inflamatoria progresa, ocurre una serie de cambios. El endotelio vascular se llega a hinchar y su permeabilidad se incrementa; la pérdida de fluido plasmático dentro del tejido lleva al incremento de la viscosidad sanguínea. Las plaquetas y los leucocitos en sangre se pegan a la pared endotelial dañada. El grupo de eritrocitos, a la vez, forman paquetes, los cuales también incrementan la viscosidad. El agregado plaquetario tiene la facultad de iniciar la coagulación local y liberar serotonina y compuestos adenil los cuales añaden sus efectos a la reacción vascular. La fibrina puede ser depositada con el grupo de plaquetas y las venas pueden todavía cerrarse por un trombo.

El incremento en la presión capilar producida por la vasodilatación local resulta en una tasa incrementada del movimiento del fluido del plasma dentro de los tejidos. Además este aumento en la permeabilidad del endotelio conduce a un incremento sustancial en la proporción del movimiento de la proteína plasmática dentro del tejido. El incremento de la permeabilidad ocurre en el endotelio de las venas tanto como en los capilares.

La presión osmótica del exudado inflamatorio está mucho más elevada que la del fluido de tejido normal debido al incremento en la cantidad de proteína

plasmática presente allí y también a causa del colapso de las macromoléculas de la sustancia fundamental intersticial y la liberación de los constituyentes de las células dañadas. El movimiento de fluido del plasma dentro del tejido está en consecuencia incrementado. El grado de incremento del flujo tisular por la región inflamada, se refuerza por el colapso de la sustancia fundamental. El flujo de linfocitos de la región inflamada se incrementa llevando material soluble y células a los nódulos linfáticos regionales. El fluido exudado es responsable del signo inflamatorio tumoral

La tendencia de los leucocitos a pegarse al endotelio capilar en las etapas tempranas de la respuesta inflamatoria, se incrementa hasta su límite de unión (marginación). Entonces ellos empujan desde la pared por medio de una actividad ameboide. Primero los neutrófilos polimorfonucleares, después los monocitos penetran dentro del tejido y proceden a migrar hacia las células dañadas que iniciaron la respuesta inflamatoria. Los histiocitos tisulares (células reticuloendoteliales) en la vecindad también migran al foci inflamatorio. Parece probable que el movimiento ameboide de esas células fagocíticas son dirigidas por quimiotaxis donde uno o más factores humorales están involucrados, pero su naturaleza es desconocida. La leucotoxina, una mezcla de polipéptidos extraída de exudados inflamatorios, es un posible candidato quimiotáctico in vitro pero no parece serlo in vivo. El factor de permeabilidad de nodo linfático (LNPF) también parece estar involucrado en la respuesta inflamatoria presentándose en las reacciones de hipersensibilidad mediada por células. La leucotoxina y el LNPF tienen la propiedad de incrementar la permeabilidad capilar. Las prostaglandinas (PG) son leucotácticas y pueden estar involucradas en el mantenimiento de la exudación celular.

El exudado celular puede formar pus y se le llama inflamación supurativa, cuando el agente inflamatorio es tóxico para células fagocíticas. La pus consiste de los productos de autólisis de las células tisulares, leucocitos polimorfo nucleares (PMN) muertos (células pus) y los productos de sus contenidos fagocitados. La pus forma un absceso el cual llega a ser rodeado por una cubierta fibrosa conteniendo muchos macrófagos y, si es persistente, células plasmáticas. Cuando la inflamación es supurativa e involucra la superficie epitelial, se forma una úlcera.

El proceso de reparación seguido a la reacción inflamatoria involucra primero la remoción de fibrina, células pus y material extraño por los macrófagos. Si éste proceso se retarda en la región dañada se lleva a cabo una reacción de granulación con invasión de crecimiento interno de tejido conectivo. Finalmente, el proceso de reparación termina (vuelve el tejido a su organización y funciones previas) o hay una formación de cicatriz (consolidación del tejido conectivo fibroso)

El dolor de la inflamación puede ser debido a la estimulación de las terminales nerviosas sensoriales por sustancias tales como la histamina, serotonina, cininas, disminución del pH y  $K^+$  de células dañadas: esas mismas sustancias son los candidatos para ser los mediadores de la respuesta vascular en la inflamación. En la piel, el desarrollo de la respuesta vascular y el dolor van juntos, teniendo elevación de la llamada eritralgia. Las tumefacciones provocan además un estímulo a las terminales nerviosas sensoriales y contribuyen al dolor. Las PG también deprimen el umbral de las terminales sensoriales a sustancias productoras del dolor. El dolor se agudiza por el movimiento de la región inflamada, y esto es responsable de la disminución de la función.

## B) Inflamación Crónica.

Si el estímulo inicial de una reacción inflamatoria no es eliminada por la reacción o controlada adecuadamente, persiste un continuo estado de inflamación. Este estado de desórdenes se presenta en silicosis, tuberculosis, enfermedades de la colágena y particularmente en desórdenes autoinmunes.

En forma característica hay abundancia de exudado, tejido granulomatoso, monocitosis con muchas células gigantes multinucleares formadas por fusión, linfocitosis y acumulación de células plasmáticas. La invasión del tejido conectivo resulta en la formación de mucho tejido fibroso (fibrosis). Puede haber hiperplasia del tejido parenquimal circundante debido a que el tejido contiene un foco inflamatorio crónico con la capacidad de autoregularse. También hay hiperplasia del sistema reticuloendotelial y de tejido linfoide: estas hiperplasias pueden ser generalizadas o relativamente localizadas dependiendo del sitio y naturaleza de la condición inflamatoria crónica.

Los elementos del tejido dañado, pueden generar anticuerpos autoinmunes o una respuesta autoinmune mediada por células y las reacciones con los componentes antigénicos de los tejidos, resultan en un estímulo inflamatorio adicional, prolongando la crisis tisular y conservando el estímulo antigénico de la respuesta inmune.

Los cambios que pueden ocurrir en la sangre como resultado de una reacción inflamatoria crónica podrían ser: anemia si hay pérdida de sangre (estado ulcerativo), linfocitosis (debido al estímulo inmune), leucopenia (a causa de la utilización de leucocitos), o más común, leucocitosis (causado por el estímulo para la producción de leucocitos) con neutrofilia y eosinofilia. El aumento en la razón globulina/albúmina debido al estímulo de producción de globulina más pérdida de albúmina en el exudado inflamatorio, resulta en un incremento en el grado de sedimentación de eritrocitos (19)

### C) Inflamación en AR y formación de Pannus.

La sintomatología de la AR se debe a la interacción de diversas citocinas con proteínas reactantes de fase aguda que tienen un efecto tisular proinflamatorio.

La respuesta de fase aguda la constituyen diversas reacciones homeostáticas generadas por el organismo del enfermo para enfrentar la situación de estrés que en AR es causado por el proceso autoinmunitario. Las reacciones se manifiestan clínicamente por fiebre, ataque al estado general, leucocitosis, aumento en la captura hepática de algunos aminoácidos y de algunos metales como el hierro (17)

Los eventos inmunológicos que ocurren en el tejido sinovial en personas con AR no se conoce completamente. El mecanismo humoral puede no afectar directamente sobre la actividad de la enfermedad debido a la escasa correlación existente entre los factores humoral y la actividad clínica. Sin embargo, existen muchas similitudes entre los eventos inmunológicos y el tejido sinovial y esas características de reacción de hipersensibilidad retardada. Las células T sinoviales pueden responder a antígenos específicos y los macrófagos pueden presentar antígenos. Estos descubrimientos sugieren que las células infiltradas en el tejido sinovial reumatoide están involucradas en la reacción de hipersensibilidad tardía y que esta reacción inflamatoria por el huesped presumiblemente induce a la destrucción de la articulación.

Como indicó el Dr. Malone (16), un subgrupo de pacientes pueden ser identificados como quienes son alérgicos y tienen una reacción semejante a hipersensibilidad tardía en un alto grado celular en el tejido sinovial. En esos pacientes la secuencia de los eventos puede conducir a la destrucción articular: Las células T helper / inductoras en la articulación son primero expuestas a un antígeno no identificado endógeno o exógeno. Después se promueve la estimulación por HLA-DR unido a macrófagos e interleucina-1, las células T proliferan y secretan linfocinas dentro de su microambiente, las cuales aumentan y perpetúan la respuesta inflamatoria. Las linfocinas que se manifiestan y son producidas por el tejido sinovial o células, se encuentran en la tabla 2, que muestra los productos encontrados de linfocitos y monocitos en el fluido sinovial, tejido sinovial y cultivo de células sinoviales de pacientes con Artritis Reumatoide

Muchas de esas linfocinas actúan sobre macrófagos para estimular el incremento de la actividad fagocítica y la secreción de mediadores activos biológicos de la inflamación. Esas monocinas también contribuyen al abastecimiento y activación de células inflamatorias. En adición a la estimulación de liberación de monocinas, las linfocinas de células T pueden estimular a los macrófagos para liberar enzimas, tales como activador de plasminógeno y colagenasa, los cuales pueden además contribuir al daño tisular y efectos vasculares asociados con sinovitis

TABLA 2. PRODUCTOS DE LINFOCITOS Y MONOCITOS.

Productos de linfocitos: - Factor quimiotáctico de monocitos - Factor inhibidor de la migración - Factor inhibidor de la migración de leucocitos - Factor mitogénico de linfocitos - Factor activador de fibroblastos.	Productos de monocitos: - Interleucina-1 - Activador celular mononuclear - Factor activador de fibroblastos - Activador sinovial - Activador de plasminógeno - Colagenasa - Prostaglandinas - Enzimas lisosomales.
---	--

En adición a la habilidad de las linfocinas y monocinas para regular la expansión y propiedades funcionales de otras células inflamatorias, esos mediadores pueden modular el crecimiento y función celular del tejido conectivo. La hiperplasia de células del recubrimiento sinovial y fibroblastos que ocurre en asociación con la apariencia y persistencia de linfocitos es un rasgo precoz y característico de la sinovitis asociada con AR. Evidencias recientes indican que el tejido sinovial y las células mononucleares de este tejido, espontáneamente genera mediadores del crecimiento de fibroblastos. Estas observaciones sugieren que las interacciones celulares están involucradas en la formación y función del Pannus, el cual está compuesto de fibroblastos, proliferando numerosos pequeños vasos sanguíneos, colágeno y células inflamatorias. Las células inflamatorias, por la liberación de factores solubles, pueden mediar esta proliferación sinovial la cual probablemente contribuya a los excesivos niveles de colagenasa y generación de prostaglandinas en la sinovitis, los cuales, en cambio, pueden contribuir significativamente a la destrucción del tejido conectivo. La erosión del hueso, cartílago y tejido conectivo blando ocurre primero en áreas adyacentes a esas células

La expansión de la población de fibroblastos sinoviales puede ser además modulado por un producto monocito, factor celular mononuclear o niveles elevados de prostaglandinas y colagenasa. El factor celular mononuclear puede ser idéntico a la interleucina-1, la cual puede ser aislada de fluido sinovial y aumentarse la secreción de prostaglandinas y colagenasa de las células sinoviales. Otros productos de monocitos; activador sinovial, estimuladores de plasminógeno, activador de fibroblastos sinoviales, resultan en la generación de plasmina la cual puede degradar elementos del tejido conectivo. Los monocitos también secretan colagenasa y prostaglandinas cuando son activados, además aumentan la destrucción tisular. Así, los linfocitos y monocitos en la sinovial no solamente generan mediadores del crecimiento de fibroblastos sino también

elevan la producción de enzimas que destruyen tejidos y mediadores que potencian la inflamación

El daño al cartílago esta asociado con el desarrollo de incapacidad y deformidad. El cartílago cerca de las células inflamatorias está sustancialmente perdido debido a los proteinglicanos y colágeno en contraste con los cartílagos distantes. El deterioro funcional causado por pérdida de proteoglicanos puede ser reversible si la síntesis de proteoglicanos es restaurada. Sin embargo, una vez que comienza la degradación del colágeno, la densidad dependiente de él en el cartílago, disminuye y la integridad funcional probablemente no pueda restaurarse.

La sinovial libera un factor que estimula los condrocitos para producir PG-E2 y activador. La interleucina-1 derivada de monocitos induce la liberación de glicosaminglicanos para el cartílago expuesto, los productos monocito también pueden mediar la síntesis de colagenasa y prostaglandinas por condrocitos aislados. Estos descubrimientos sugieren que la destrucción de los constituyentes del cartílago pueden proceder por dos caminos: Pannus mediado por células (macrófagos y fibroblastos) o destrucción enzimática proteolítica mediada por condrocitos. La habilidad de los condrocitos de ellos mismos degradar su matriz, puede explicar la depleción de la matriz observada en áreas de cartílago libre de cualquier formación aparente de Pannus. Como la enfermedad progresa, más cartílago es destruido y reemplazado por tejido conectivo fibroso.

En adición al daño del tejido conectivo cartilaginoso, las células inflamatorias también probablemente intervienen en la resorción del hueso subcondral. En esta situación, los monocitos y los fibroblastos, a través de la elaboración de PG, pueden mediar la resorción ósea. Los linfocitos activados generan linfocinas, factor activador de osteoclastos que también pueden mediar la destrucción de constituyentes óseos. Además, la producción de factor activador de osteoclastos por los linfocitos es regulado por PG de monocitos. Los monocitos pueden proporcionar un papel clave en el proceso de resorción ósea, en todo caso por modulación de la actividad de los osteoclastos o directamente resorbiendo el hueso ellos mismos. Así, la hiperplasia del tejido sinovial tanto como la producción y liberación de enzimas degenerativas que contribuyen a la perpetuación y destrucción tisular pueden todas ser mediadas por signos de células mononucleares.

En la figura 3 se representa el proceso de la inflamación mediada por células hasta la formación del Pannus en el tejido conectivo sinovial. El proceso es el siguiente. Los macrófagos (M) procesan y presentan el antígeno (Ag) a los linfocitos T (TL) en conjunción con la interleucina-1 (IL1). Esos linfocitos T activados producen linfocinas, incluyendo factor quimiotáctico de monocitos (CTX) y factor inhibidor de macrófagos (MIF), que recluta y activa macrófagos. Los macrófagos activados producen prostaglandina E2 (PG-E2), proteasas neutras,

activador de plasminógenos (PA) y colagenasa, los cuales contribuyen a la destrucción del tejido conectivo. Adicionalmente, la interleucina-1 derivada de macrófagos estimula a los condrocitos (Co) para liberar enzimas destructivas similares. Los productos de macrófagos (activador sinovial [SA], interleucina-1, factor celular mononuclear [MCF], y factor activador de fibroblastos [FAF]) dispara el crecimiento de fibroblastos (F), enzimas y producción de mediadores. Los linfocitos T activados producen factor activador de osteoclastos (OAF) los cuales inducen la resorción ósea. Así, la célula mononuclear señalada puede modular la hiperplasia celular sinovial y la liberación de enzimas y mediadores que son responsables de la destrucción característica de la Artritis Reumatoide, la formación del Pannus. Interleucina-2 (IL2); osteoclastos (Os) (16).

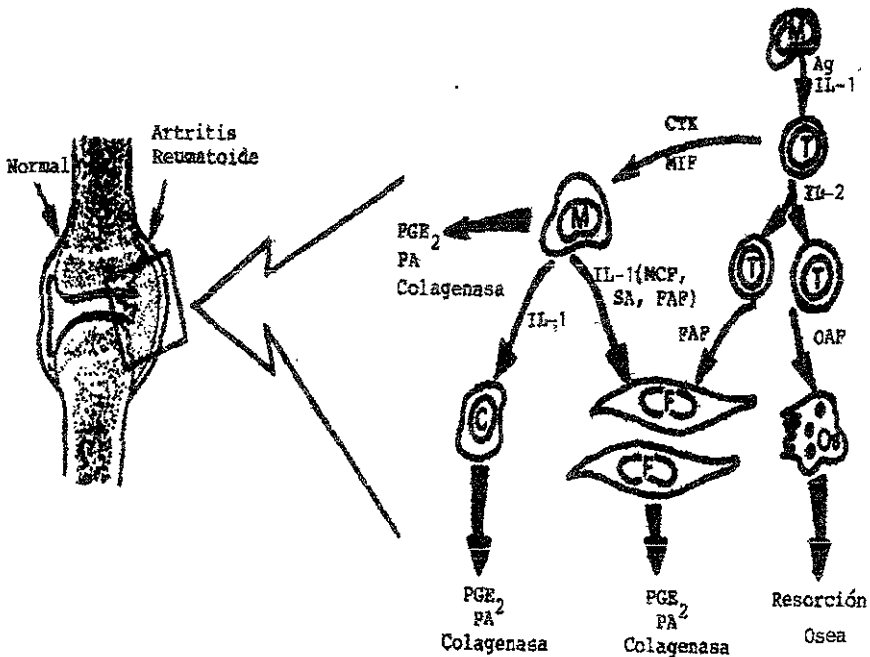


FIG. 3: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA DESTRUCCIÓN INFLAMATORIA MEDIADA POR CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO SINOVIAL.

### 3.2.3 Diagnóstico.

En un gran número de casos de AR, especialmente en las formas avanzadas, o bien en aquellas en que las manifestaciones clínicas son claras, no es difícil

realizar el diagnóstico de las enfermedades basándose en los datos clínicos exclusivamente (1).

Como las enfermedades crónicas, la AR exige una evaluación frecuente e integral del paciente, para establecer su situación clínica en cada momento de la evolución. Estas evaluaciones periódicas nos van a permitir valorar qué grado de progresión presenta la enfermedad, predecir un pronóstico, y en consecuencia, indicar el programa terapéutico más acorde; adicionalmente, nos ayudarán a evaluar el grado de cumplimiento del tratamiento y la eficacia de éste y sus posibles efectos adversos (63).

En la etapa 1 de la AR, la inhibición de la respuesta inmune celular no produce síntomas. Es poco probable que los pacientes tengan síntomas durante estos primeros eventos de reconocimiento inmune. Los síntomas de AR comienzan solamente cuando ocurre la producción y liberación de citocinas por los macrófagos y linfocitos T activados, la angiogénesis comienza en la membrana sinovial edematosa y los neutrófilos son atraídos a la cavidad de la articulación.

En las etapas 2 y 3 la AR usualmente llega a ser gradual su sintomatología. Las articulaciones metacarpofalángica, interfalángica proximal y muñecas son las primeras en volverse sintomáticas. La cadera y los tobillos rara vez son afectados como los primeros. En estas etapas de la enfermedad, la fatiga y la indisposición pueden estar presentes antes que los síntomas articulares y son probablemente generados por citocinas como el factor de necrosis tumoral e interleucina-1. La rigidez matutina, un síntoma sensitivo pero no específico de AR es generado por un incremento en el fluido extracelular en y alrededor de la articulación. Las articulaciones están calientes a causa de los vasos sinoviales que están dilatados y reproduciéndose, la piel es raro que esté roja. Cuando la articulación desarrolla derrames, el paciente limita el doblado de 5 a 20 grados, ésta acción es muy dolorosa.

Una cuidadosa historia clínica y examen físico son esenciales para la creación del diagnóstico de AR. Las pruebas de laboratorio algunas veces no pueden ser usadas para un diagnóstico concluyente de AR, particularmente al inicio de la enfermedad. La biosíntesis de la fase aguda reactiva es inducida por la interleucina-6. La eosinofilia y trombocitosis a menudo acompañan a la enfermedad activa ya que producen una moderada elevación del número de neutrófilos circulantes. La elevación de la concentración en suero de crioglobulinas y anticuerpos que precipitan al antígeno celular soluble, es reportado para correlacionarlo con la enfermedad extraarticular.

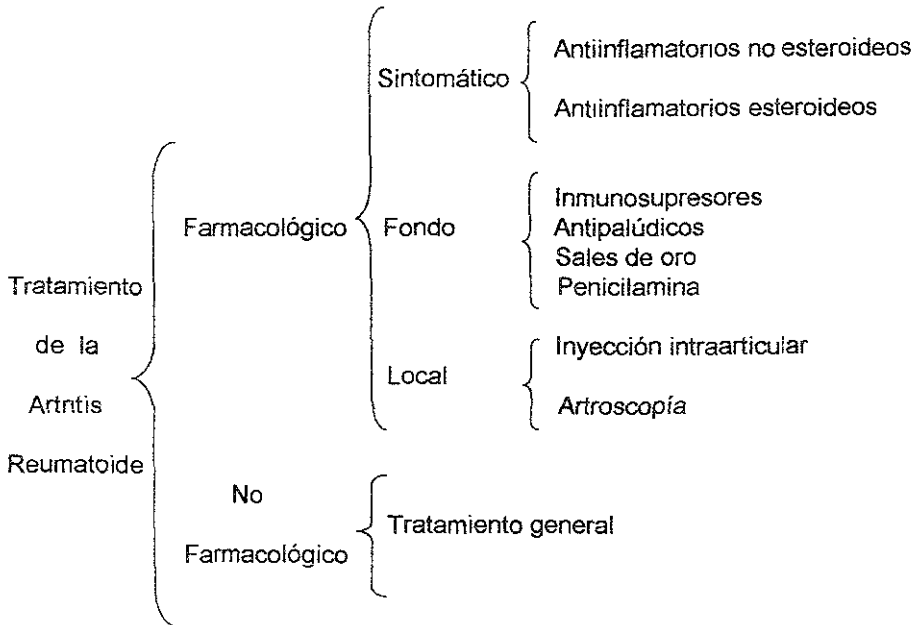
Etapa 4. Por años los Reumatólogos han buscado en las pruebas de laboratorio cómo identificar pacientes en las etapas iniciales de la enfermedad, quienes están destinados a ser los más dañados y qué pacientes no. Algunos resultados que son reportados para correlacionarlos con el desarrollo de



erosiones óseas y pérdida del cartílago, incluyen niveles elevados en sangre de Factor Reumatoide, IgA y complejos inmunes conteniendo IgA en circulación, depresión de niveles de C1q en sangre, altos niveles de péptidos amino terminal de colágeno tipo III, y de colágeno en la orina. Ninguna de estas medidas tiene un uso común o posible para ser útil en la predicción anticipada de pacientes que tienen pérdida irreversible del cartílago. Millones de radiografías pueden ser tomadas de pacientes con AR a través de los años y la contribución de éstas imágenes es un método altamente subjetivo de apreciación de erosiones del hueso, excepto porque el cartílago articular puede ser perforado por ranuras de sinovitis erosiva. Ante cualquier disminución de espacios articulares, se establece la evidencia radiográfica de enfermedad erosiva pero no es evidente hasta que el cartílago está irreversiblemente destruido. Estudios de resonancia magnética detectan proliferación sinovial y Pannus del cartílago y hueso, éstas imágenes sugieren la destrucción irreversible del cartílago (3)

## 4. TRATAMIENTO

El tratamiento de la AR es amplio debido a la variabilidad de medicamentos que se utilizan. Como se dijo anteriormente el tratamiento debe ser farmacológico y no farmacológico. El siguiente esquema nos muestra el tratamiento de la AR y los grupos de fármacos que se utilizan



### 4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el tratamiento farmacológico se analizan los medicamentos que se emplean en el padecimiento de interés, en este caso Artritis Reumatoide. Se deben tomar en cuenta cada una de las etapas del tratamiento farmacológico (sintomático, fondo y local), para poder hacer un adecuado manejo terapéutico. El análisis se hace desde el mecanismo de acción, pasando por la farmacocinética, efectos adversos hasta llegar a la presentación y posología.

Al analizar los medicamentos del tratamiento farmacológico y las principales características de cada uno de estos grupos, nos darán una idea de cual de todos puede ser el más adecuado por ser más efectivo y tener menos reacciones adversas.

#### 4.1.1 Tratamiento farmacológico sintomático.

El tratamiento sintomático ataca los problemas inflamatorios (sean agudos o crónicos) y dolorosos de la AR.

Las dos clases más importantes de agentes farmacológicos que inhiben la respuesta inflamatoria son: 1) los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y 2) los antiinflamatorios esteroideos (AIE) que después veremos, por ahora nos enfocaremos en los AINE (7)

##### 4.1.1. A. Antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINES son fármacos muy diversos que nunca tienen relación química alguna (aunque casi todos son ácidos orgánicos), pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales. Los efectos farmacológicos similares son la de inhibir la síntesis y liberación de prostaglandinas, éstas tienen efectos sobre los síntomas de la inflamación, elevación de la temperatura corporal, dolor y en la agregación plaquetaria (8,14)

Los AINES pueden subdividirse en inhibidores de la prostaglandina sintetasa (IPS) y los no inhibidores de la prostaglandina sintetasa (no-IPS). Los representantes de estos grupos se ven en la tabla 3.

Tabla 3: PRINCIPALES CLASES DE FÁRMACOS AINES

Inhibidores de la prostaglandina sintetasa (IPS)		No inhibidores de la prostaglandina sintetasa (no-IPS)		
Derivados del ácido Carboxílico	Derivados del ácido enólico	Paraamino fenoles	Agentes anti AR	Agentes anti gotoso
Ácido salicílico Ácido acético Ácido propiónico Ácido fenámico	Oxicanos Pirazolonas	Fenacetina Acetaminofen	Oro Inmunosupresores Penicilamina Antipalúdicos -Cloroquina -Hidroxicloroquina	Colchicina Alopurinol Uricosúricos -Probecid -Sulfenpirazona

Los no-IPS forman un grupo heterogéneo de compuestos químicamente no relacionados, clasificándose de acuerdo a sus efectos sobre diversos síntomas o enfermedades (7). La tabla 4 nos muestra los fármacos principales de lo IPS.

Como se puede ver de la tabla 4 son una gran cantidad de fármacos que inhiben la PG sintetasa (ciclooxigenasa).

Los AINES más utilizados son: Aspirina, Diflunisal, Indometacina, Sulindaco, Tolmetina, Dicofenaco, Etonolac, Ibuprofeno, Naproxeno, Piroxicam y Nabumetone.

Todos los antiinflamatorios no esteroideos son además antipiréticos y analgésicos, pero existen diferencias importantes en sus actividades, razón por la cual los analizaremos en forma individual, las características generales las discutiremos después.

Tabla 4: PRINCIPALES INHIBIDORES DE LA PROSTAGLANDINA SINTETASA

Derivados del ácido carboxílico			Derivados del ácido enólico		
Esteres y ácidos salicílicos	Derivados del ácido acético	Derivados del ácido propiónico	Derivados del ácido fenámico	Pirazolonas	Oxicanos
Aspirina	Indometacina	Ibuprofeno	Ácido mefenámico	Fenilbutazona	Piroxicam
Diflunisal	Sulindaco	Naproxeno	Ácido meclofenámico	Exifenbutazona	Meloxicam
Salicilatos de: Na Ca Colina Colina y Mg Salicil	Tolmetina  Dicofenaco Etozolac Ketorolac	Fenoprofeno  Ketoprofeno Flurbiprofeno Oxaprozina Fenbuteno Carprofeno Perprofeno Edobuteno	Ácido flufenámico		Tenoxicam

### Mecanismo de acción

Los AINES inhiben diversas reacciones in vitro como inflamación, fiebre y dolor, lo hacen por inhibición de la producción enzimática de PG las cuales son liberadas siempre que hay daño celular y aparecen en exudados inflamatorios (8).

Estos fármacos inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), primera enzima que cataliza la síntesis de endoperóxidos cíclicos importantes para la formación de PG. Todas las células de mamíferos estudiados hasta ahora contienen enzimas

microsomales necesarias para la síntesis de PG. La formación de los metabolitos del ácido araquidónico parecen iniciarse con la liberación del ácido araquidónico libre a partir de fosfolípidos de la membrana celular. Los agentes nocivos proinflamatorios alteran la membrana celular, llevando a la activación de la fosfolipasa A2 y a la resultante degradación de la capa fosfolipídica de la membrana celular en ácido araquidónico y diacilglicerol. En la figura 4 se muestra la biosíntesis de las PG y los tromboxanos (TX) (7,8,14)

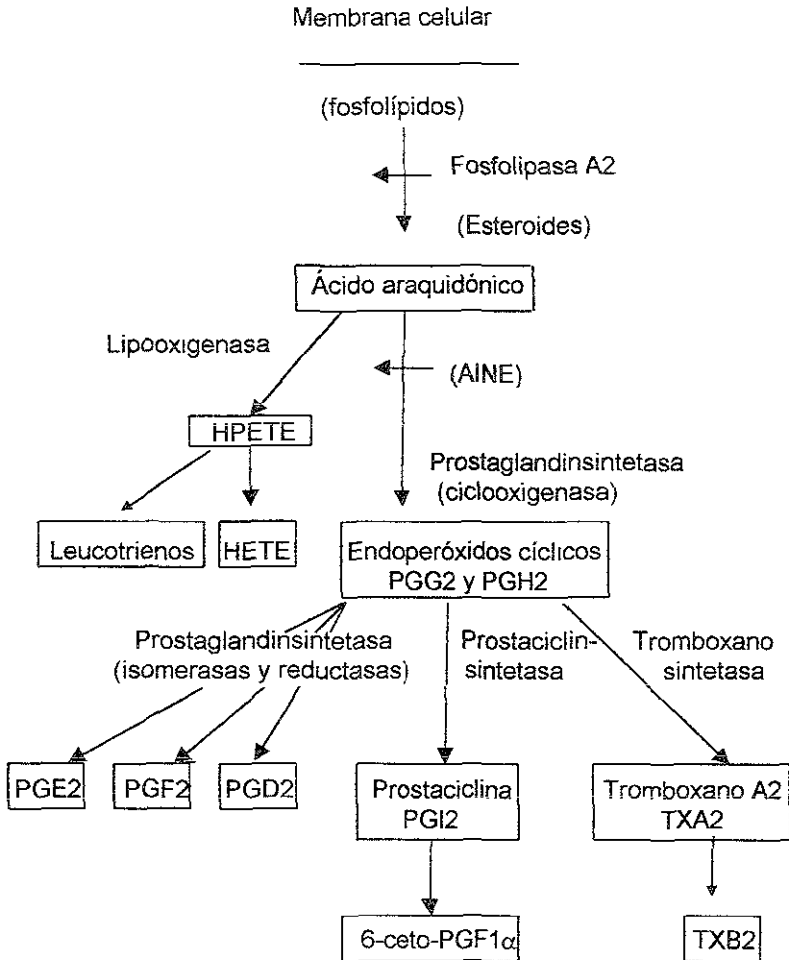


FIG.4: BIOSÍNTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANOS

Luego de la liberación del ácido araquidónico, tres enzimas intervienen en la formación de PG. En la primera vía biosintética la PG ciclooxigenasa cataliza el paso inicial, dando como resultado dos endoperóxidos de PG: la PG-G2 y la PG-H2 que son intermediarios inestables. Estos intermediarios pueden ser convertidos en PG estables como la PG-E2, la PG-D2 y la PG-F2 $\alpha$ . Además, la PG-G2 y la PG-H2 inestables pueden ser metabolizadas a TX-A2 por la TX sintetasa y a PG-I2 por la prostaciclina sintetasa. Estos compuestos lábiles son rápidamente convertidos en el TX-B2 y la 6-ceto-PG-F1 $\alpha$  estables pero biológicamente inactivos. El ácido araquidónico también puede ser transformado por medio de la 12-lipooxigenasa en ácido 12-hidro-peroxieicosatetraicoico (12-HPTE) y un ácido 12-hidroxi-eicosatetraicoico (12-HETE) que da lugar a diversos leucotrienos. El ácido acetil salicílico y los AINES inhiben a la enzima ciclooxigenasa y la producción de PG, pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa en la formación de leucotrienos (7,8)

Las cantidades relativas de compuestos formados dependen del tejido o células en estudio. Cuando las plaquetas son activadas por el colágeno, el tejido subendotelial, la trombina, el difosfato de adenosina, la adrenalina, los complejos antígeno-anticuerpo, las bacterias y los virus, predomina la producción del TX-A2 inestable que junto con los endoperóxidos de PG inducen la agregación rápida e irreversible de las plaquetas (figura 5), también contraen las células del músculo liso vascular. En muchas otras células y tejidos predomina la síntesis de las PG (7, 14)

La PG-E2 y la PG-I2 producen o incrementan la vasodilatación y aumentan el dolor inducido por la bradiquinina o la serotonina debido a que potencian su efecto sobre los receptores que median el dolor, dando como resultado rubor, tumefacción y dolor. Se ha demostrado la PG-E2 y la PG-I2 aumentan durante la fiebre inducida por pirógenos mientras que la PG-D2 disminuye la temperatura corporal, esto indica un posible papel de las PG en la regulación de la temperatura corporal sistémica (7).

Desde fechas recientes se sabe que hay dos formas de ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en tanto que la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y por mediadores inflamatorios (7,8).

La Aspirina en forma covalente modifica las dos variedades de ciclooxigenasa (1 y 2), y así lograr inhibición irreversible de la actividad de estas enzimas; ello constituye una acción importante y peculiar de la Aspirina, dado que la duración de los efectos de este fármaco dependen de la velocidad de recambio de la ciclooxigenasa en diferentes tejidos blanco. La Aspirina acetila en COX-1 de modo que impide que se ligue el ácido araquidónico al sitio activo de la enzima y de ese modo, la posibilidad de que esta última elabore PG.

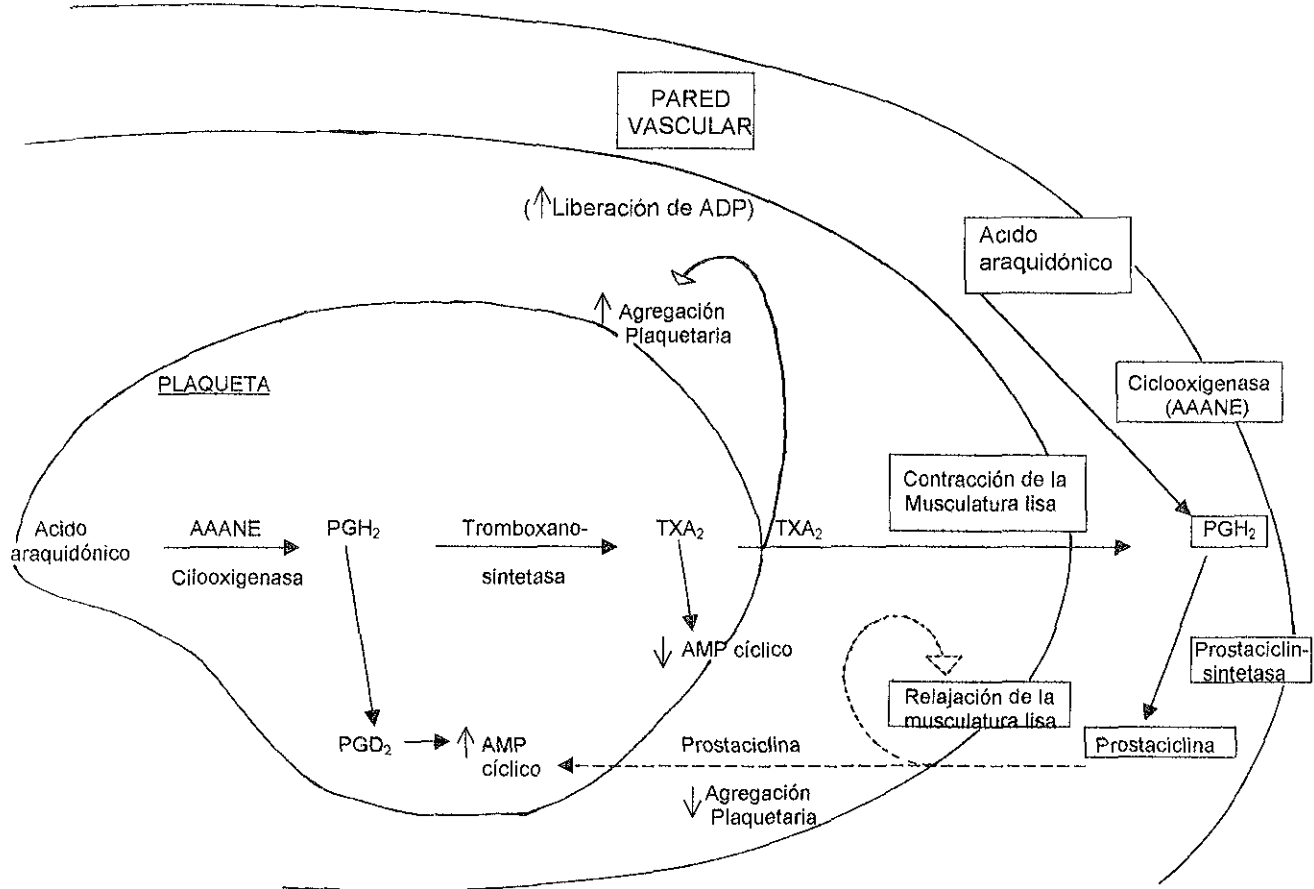


FIG 5: EFECTOS DEL TROMBOXANO A<sub>2</sub> Y DE LA PROSTACICLINA SOBRE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas son especialmente sensibles a la inactivación irreversible de la COX mediada por Aspirina porque posee escasa o nula habilidad para la biosíntesis de proteínas y, de ese modo, no regeneran a la enzima ciclooxigenasa. Esto significa que una sola dosis del fármaco inhibirá la ciclooxigenasa plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta (8 a 11 días). A diferencia de la Aspirina, el Ácido salicílico no posee habilidad acetiladora. Sin embargo, a semejanza de la Aspirina, disminuye la síntesis de PG in vivo.

La mayor parte de los AINES son ácidos orgánicos y a diferencia del Ácido acetilsalicílico constituyen inhibidores competitivos reversibles de la actividad de ciclooxigenasa. Incluso un producto original no ácido, la Nabumetona, in vivo es transformado a un derivado activo del Ácido acético.

Los AINES de mayor uso inhiben de manera no selectiva las isoformas de COX-1 y COX-2 o poseen pequeña selectividad por la isoforma constitutiva COX-1. Una excepción es la Nabumetona, que inhibe sobre todo a COX-2 (8).

En fechas recientes ha sido reportado el efecto in vitro de varios medicamentos antiinflamatorios (Ketoprofen, Aspirina e Indometacina) en la interacción de neutrófilos y células endoteliales activadas mediadas a través de selectina-L.

La selectina es una molécula de adhesión que, según estudios realizados por Lourdes Baranda y colaboradores (31), las llamadas moléculas de adhesión celular son un conjunto de receptores de membrana cuya característica es mediar la adherencia de células a la matriz extraarticular o a otras células. Estas moléculas son importantes en múltiples fenómenos normales y patológicos y juegan un papel clave en la respuesta inmune incluyendo su inducción, regulación y fase efectora. La mayor parte de las moléculas de adhesión sirven eficientemente a la generación de señales intraarticulares.

Con base en sus características bioquímicas, las moléculas de adhesión se han agrupado en diferentes familias: a) familia de las selectinas; b) superfamilia de las inmunoglobulinas y c) familia de las integrinas. Existen otras moléculas de adhesión que no pertenecen a estas familias como las cadherinas o algunas moléculas involucradas en la localización preferente de células inmunes a ciertos tejidos. Estas últimas moléculas que se expresan en células endoteliales se les conoce como adresinas, directinas o receptores de recirculación linfocitaria.

Las selectinas se expresan en leucocitos y células endoteliales y tienen como ligando o contra-receptores principales a moléculas que tienen contenido siálico. Se han descrito tres selectinas: -E, -P y -L o CD62E, CD62P y CD62L respectivamente, la primera se expresa en endotelio, la segunda en plaquetas y endotelio y la tercera en leucocitos. Las selectinas juegan un papel muy importante en la extravasación de células inmunes, específicamente en la etapa



inicial de la adhesión de estas células al endotelio. La selectina-L es de importancia en la localización selectiva de células linfoides a ciertos tejidos y la extravasación de neutrófilos a sitios de inflamación. La función de esta selectina consiste en mediar el fenómeno de rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio, evento inicial en la extravasación leucocitaria. Posterior a la activación celular, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) disminuyen en forma rápida y dramática su expresión de CD62L.

Los AINES bloquean la producción de prostaglandinas al inhibir el metabolismo del ácido araquidónico en su vía de la ciclooxigenasa. Esta actividad ha sido ampliamente aceptada como aquella que explica su efecto analgésico y antipirético. Sin embargo, el efecto antiinflamatorio de los AINES no parece deberse solamente a esta acción inhibitoria.

El hecho de que ciertos antiinflamatorios, por medio de la selectina-L activen a neutrófilos y células endoteliales provocó estudios al respecto.

La expresión de CD62L en la superficie de los neutrófilos disminuye rápidamente en presencia de los AINES mencionados anteriormente, sin afectar esto la expresión de otras moléculas de adhesión. Este efecto también ha sido encontrado para el Aceclofenaco y el Diclofenaco, pero no para Dexametasona. Ensayos de adhesión celular revelaron que el Aceclofenaco disminuye significativamente la adhesión de neutrófilos dependientes de CD62L a células endoteliales. Otros AINES tales como el Piroxicam y Meloxicam no inducen disminución de la expresión de selectina-L, pero inhiben otras vías de adhesión leucocitaria (31).

### 1) Derivados del ácido salicílico.

#### 1.1) Aspirina:

Nombre químico: ácido acetil salicílico

Fórmula empírica:  $C_9H_8O_4$

Peso molecular: 180.15

Estructura química:

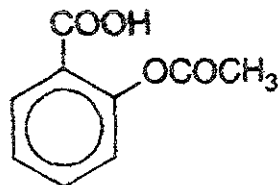


FIG 6: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ASPIRINA.

### Propiedades farmacológicas.

Por lo general, los salicilatos actúan gracias a su contenido de ácido salicílico, aunque algunos de los efectos característicos de la Aspirina se deben a su habilidad para acetilar proteínas. Las sustituciones en los grupos carboxilo o hidroxilo cambian la potencia en la toxicidad de los salicilatos. La posición orto del grupo hidroxilo es una característica importante que denota la acción del salicilato.

### Farmacocinética.

Los salicilatos ingeridos se absorben con rapidez, una parte en el estómago y la mayoría lo hace en la porción superior del intestino delgado. En plasma se identifican concentraciones importantes en menos de 30 min; después de una sola dosis se alcanza una cifra máxima en dos horas, y después de este lapso hay disminución gradual de tal valor. La rapidez de absorción depende de muchos factores, en particular, la velocidad de desintegración y disolución de tabletas, el pH de las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico (8,14)

La absorción del salicilato se realiza por difusión pasiva principalmente del ácido salicílico o acetilsalicílico no disociados a través de las membranas de vías gastrointestinales, debe desintegrarse primero en partículas menores, que después se disuelven en el jugo gástrico. Los preparados en los que la Aspirina se encuentra ya disuelta proporciona concentraciones más altas de salicilato en plasma que las obtenidas tras la ingestión de una tableta. El aumento del pH en el microambiente que rodea a las partículas desintegradas favorece su disolución (8,14)

La absorción de salicilatos por el recto suele ser más lenta que después de ingerirlos y es incompleta y no fiable. El ácido salicílico se absorbe en forma rápida en la piel intacta, en particular si se aplican linimentos o pomadas grasas.

Una vez absorbidos, los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares, más bien por procesos pasivos que dependen del pH. Los compuestos en cuestión son transportados activamente por un sistema saturable de baja capacidad, por el líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo. El fármaco cruza fácilmente la barrera placentaria.

La Aspirina después de ingerida, se absorbe más bien en forma original pero parte penetra en la circulación general en la forma de ácido salicílico, por la hidrólisis que ejercen las esterasas de la mucosa de vías gastrointestinales y el hígado. La Aspirina se detecta en el plasma solamente por un lapso breve, y ello es consecuencia de hidrólisis en plasma, hígado y eritrocitos. El salicilato de metilo también es hidrolizado rápidamente hasta generar ácido salicílico, más bien en hígado (8)

A las concentraciones utilizadas en clínica, 80 a 90% del salicilato se liga a proteínas plasmáticas, y en particular albúmina. La fracción no ligada se distribuye con rapidez a través de todos los tejidos corporales por procesos pasivos dependientes del pH. La Aspirina y su metabolito activo, el salicilato, se encuentran en el líquido cefalorraquídeo, la saliva y los fluidos peritoneal y sinovial. El salicilato cruza la barrera placentaria y llega al feto en desarrollo. La Aspirina alcanza concentraciones efectivas en lugares donde la inhibición de la actividad ciclooxigenasa tiene efectos antiinflamatorios (sinovial en artritis), antipiréticos (en SNC) y analgésicos (en tejidos inflamados, SNC). Además la hipoalbuminemia, como puede surgir en artritis reumatoide, se acompaña de un nivel proporcionalmente mayor de salicilatos libres en plasma. Los salicilatos establecen competencia con compuestos por los sitios de unión de proteínas plasmáticas, y entre ellos se hallan tiroxina, triyodotironina, penicilina, fenilhidantoína, sulfipirazona, bilirrubina, ácido úrico y otros AINES como el Naproxeno. La Aspirina se liga en grado mucho más limitado; sin embargo, acetila la albúmina plasmática humana in vivo al reaccionar con el grupo  $\epsilon$ -amino de la lisina, acetilación que cambia la unión de fármacos con la albúmina. También acetilan hormonas, DNA y hemoglobina, así como otras proteínas (8,14)

Los salicilatos son biotransformados en muchos tejidos, aunque dicho fenómeno ocurre sobre todo en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias de hígado. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicílico (conjugado con glicina); el glucurónido de éter o fenólico, y el glucurónido de éster o acilo. Además se oxida una pequeña fracción hasta dar ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico) y ácidos 2,3-dihidroxibenzoico y 2,3,5-trihidroxibenzoico; también se forman ácido gentísúrico que es el conjugado glicínico del ácido gentísico

Los salicilatos se excretan por la orina en la forma de ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (75%), glucurónidos fenólico salicílico (10%) y acilo (5%) y ácido gentísico (menos de 1%). Sin embargo, la excreción de salicilato libre es muy variable y depende de la dosis y del pH de la orina. En orina alcalina, puede eliminarse, en la forma de salicilato libre, más de 30% del fármaco ingerido, en tanto que en la orina ácida puede disminuir incluso a 2 %.

La vida media de la aspirina es de unos 15 min en plasma; del salicilato es de dos a tres horas a dosis bajas, y de unas 12 h a las dosis antiinflamatorias usuales. La vida media de los salicilatos puede ser incluso de 15 a 30 h a dosis terapéuticas altas, en casos de intoxicación. Por tanto, incrementos pequeños en las dosis pueden ocasionar aumentos desproporcionados en los valores plasmáticos de salicilatos. Dicha eliminación que depende de la dosis es consecuencia de la capacidad limitada del hígado para formar ácidos salicílico y glucurónido fenólico, y de que por orina se excreta una mayor proporción del fármaco sin cambios, si se consumen dosis grandes (8)

### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración

Los AINES reducen los síntomas inflamatorios, pero no alteran la progresión del proceso patológico de la AR (14)

Los salicilatos tienen muchos usos sistémicos y pocos locales. Los efectos sistémicos recaen sobre el salicilato sódico y el ácido acetilsalicílico (Aspirina).

Los principales efectos de los salicilatos son:

- 1) Antipirético donde estos casi siempre disminuyen de manera rápida y eficaz el incremento de la temperatura corporal. Sin embargo, dosis moderadas que tienen dicho efecto también incrementan el consumo de oxígeno y el metabolismo. A dosis tóxicas, los salicilatos generan un efecto pirético que ocasiona sudación, y ello intensifica la deshidratación que ocurre en la intoxicación por dichos compuestos. Administrado en adultos con dosis de 325 a 650 mg y en niños la dosis es de 50 a 75 mg/kg de peso al día, controlan la elevación de la temperatura, la vía casi siempre es oral, pocas veces parenteral y en lactantes se usa la vía rectal.
- 2) Alivian en forma inespecífica dolores como cefalea, artralgias, dismenorrea, neuralgias y mialgias con las mismas dosis y vías de administración que los antipiréticos. El tipo de dolor que alivian usualmente los salicilatos es el de poca intensidad, nacidos de estructuras integumentarias y no de vísceras. Los compuestos de esta categoría alivian el dolor gracias a su acción periférica, aunque quizá también intervengan efectos directos en el sistema nervioso central.
- 3) Suprimen los signos clínicos e incluso mejoran el cuadro histológico en la fiebre reumática aguda, pero no modifican el daño tisular ulterior, como lesiones cardíacas y otras alteraciones viscerales. Además de su efecto en la síntesis de PG, el mecanismo de acción de los salicilatos en enfermedades reumáticas quizá también incluya efectos en otros procesos celulares e inmunitarios en el mesénquima y en tejidos conectivos. Son los fármacos de elección (Aspirina) para combatir la AR pero tiene muchos efectos adversos, la dosis recomendada es alta durante periodos largos de 4 a 6 g/día aunque algunos pacientes llegan a necesitar fármacos más tóxicos a los que se les llama de segunda elección (Sales de oro, Cloroquina, Penicilamina, etc)
- 4) Como la Aspirina tiene efectos potentes y perdurables sobre la función de las plaquetas, se utiliza en el tratamiento o profilaxis de cuadros con problemas de coagulación como pueden ser arteropatías coronarias y trombosis de venas profundas, en el posoperatorio, estos efectos se deben al bloqueo selectivo de la síntesis de TXA2 por las plaquetas sin impedir la

producción de PGI<sub>2</sub> por células endoteliales y aunque no se conocen las dosis óptimas, la acción antiplaquetaria se logra mejor con 40 a 325 mg/día de Aspirina. a dosis mayores también se impide la producción de PGI<sub>2</sub>. Para obtener un efecto antiinflamatorio óptimo en sujetos con enfermedades reumáticas, se necesitan concentraciones de salicilato en plasma de 150 a 300 µg/ml; con estos límites de dosis, la eliminación del fármaco es casi constante (aunque se acerca a la saturación de la capacidad metabólica) porque la fracción del medicamento libre, y de este modo queda disponible para metabolismo o excreción conforme se saturan los sitios de unión en las proteínas plasmáticas (8)

- 5) A dosis altas, los salicilatos provocan efectos tóxicos en el SNC que incluyen estimulación (que comprende a veces convulsiones) y después depresión. A veces se observa confusión, mareos, tinnitus, hipoacusia para tonos altos, delirio, psicosis, estupor y coma. El tinnitus y la hipoacusia causada por la intoxicación por salicilatos son consecuencia de la mayor presión laberíntica o de un efecto en las células ciliadas del caracol, tal vez consecuencia de vasoconstricción en los vasos finos del oído. De manera característica, el tinnitus aparece a concentraciones plasmáticas de salicilato de 200 a 450 µg/ml, y se advierte una relación estrecha entre la magnitud de la hipoacusia y las concentraciones de estos fármacos en plasma.
- 6) Los efectos de salicilatos en la respiración son importantes porque contribuyen a graves perturbaciones del equilibrio ácido-básico que caracterizan a la intoxicación por este tipo de compuestos. Los salicilatos estimulan la respiración de manera directa e indirecta. Las dosis terapéuticas completas de ellos intensifican el consumo de oxígeno y la producción de CO<sub>2</sub> (en particular, en músculo estriado) y dichos efectos son consecuencia del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, inducido por salicilatos. La mayor producción de CO<sub>2</sub> estimula la respiración. El incremento de la ventilación alveolar equilibra la mayor producción de CO<sub>2</sub> y, por tal razón, no cambia la tensión plasmática de dicho gas (PCO<sub>2</sub>). El incremento inicial de la ventilación alveolar se caracteriza más bien por profundización de la respiración y leve aceleración de la frecuencia.
- 7) La ingestión de salicilatos puede ocasionar molestias epigástricas, náusea y vómito. A veces generan úlceras gástricas; en individuos que reciben altas dosis, se han observado exacerbaciones de los síntomas de úlcera péptica (pirosis, dispepsia), hemorragia de vías gastrointestinales y gastritis erosiva, pero estos datos pueden surgir incluso con dosis pequeñas. La hemorragia gástrica inducida por salicilatos a veces es indolora y si pasa inadvertida, como suele ocurrir, puede ocasionar anemia ferropénica. La ingestión diaria de 4 a 5 g de aspirina, dosis que produce concentraciones plasmáticas en límites usuales de la terapéutica antiinflamatoria (120 a 350

µg/ml), hace que en promedio se pierdan de 3 a 8 ml de sangre al día en comparación con 0.6 ml al día en sujetos no tratados

- 8) Los salicilatos ocasionan como mínimo dos formas de daño hepático. En la primera, la hepatotoxicidad depende de la dosis y casi siempre surge a concentraciones plasmáticas superiores a 150 µg/ml en forma constante. La mayor parte de los casos se observan en individuos con enfermedades del tejido conectivo; casi nunca aparecen síntomas y el principal signo de daño en el hígado es el incremento de las actividades de enzimas hepatocelulares en plasma. En promedio, 5% de estas personas también tienen hepatomegalia, anoxia, náusea e ictericia

Como se ha analizado en párrafos anteriores, los salicilatos causan retención de sodio y agua, también disminución aguda de la función renal en sujetos en insuficiencia congestiva cardíaca, con enfermedad renal o hipovolemia. El consumo de salicilatos solos durante largo tiempo casi nunca se acompaña de nefrotoxicidad, pero la ingestión duradera y excesiva de mezclas analgésicas que los contienen junto con otros compuestos, como Acetaminofén, puede ocasionar necrosis papilar y nefritis intersticial (7,8)

### Efectos adversos.

Los efectos adversos de la toxicidad de los AINES se ejercen de forma consistente sobre cuatro sistemas orgánicos: hematopoyético, renal, hepático y gastrointestinal. Las discrasias hematológicas y las lesiones del riñón y el tracto gastrointestinal se deben sobre todo a los salicilatos y los antiinflamatorios similares usados para el tratamiento de la artritis. Los AINES no actúan de forma selectiva al disminuir los síntomas de inflamación; es decir, producen con frecuencia hemorragia, irritación y úlcera gástrica tras uso prolongado a dosis terapéuticas. Estos fármacos están contraindicados en los enfermos con historia clínica de úlcera gastrointestinal y no deben usarse junto con otros fármacos capaces de favorecer la formación de úlceras, como el alcohol.

El empleo prolongado y a dosis altas de salicilatos y sustancias similares para el tratamiento de la artritis puede causar toxicidad renal. Esta comienza por necrosis papilar seguida de nefritis intersticial crónica, conduce con frecuencia a insuficiencia de los riñones en los consumidores habituales de combinación analgésica.

La hipersensibilidad a la Aspirina aparece en aproximadamente el 0.9% de las personas y aparece como urticaria aguda-angio-edema, broncoespasmo, rinitis severa o shock durante las 3 horas siguientes a la ingestión. En las personas alérgicas a la Aspirina no deben utilizarse ningún AINE (14)

Existen ciertos efectos tóxicos que se producen luego de una sobredosis o por sensibilidad que son relativamente específicos de los salicilatos dado que pueden ser severos y potencialmente letales.

Salicismo es el término colectivo aplicado a un síndrome bien descrito que resulta de la sobredosis de Aspirina y otros salicilatos. Es una causa común de intoxicación accidental en los niños y ha sido responsable de numerosos decesos.

La sobredosis de Aspirina que lleva a la muerte es muy variable y depende del tamaño del paciente, la tasa de absorción y otros parámetros. En general se observan efectos tóxicos leves a moderados con dosis de 150 a 250 mg/kg y efectos tóxicos severos a letales con dosis de más de 250 mg/kg. El metilsalicilato (aceite de gualterina) es particularmente tóxico en bajas dosis; se han informado decesos con la ingesta de una sola cucharadita (aproximadamente 5 g). Los efectos tóxicos leves de los salicilatos por lo común se asocian con niveles plasmáticos de salicilato de 40 a 70 mg/dl; los efectos tóxicos moderados se asocian con niveles de 70 a 150 mg/dl, y los efectos tóxicos severos a letales, con niveles de más de 150 mg/dl.

Los síntomas precoces de la intoxicación con salicilatos incluyen tinnitus, disminución de la agudeza auditiva, cefaleas, sudoración, náuseas y vómitos. Casi siempre existe hiperventilación, atribuible al efecto estimulador directo de los salicilatos sobre los centros respiratorios en el SNC y del CO<sub>2</sub> generado por el desacople de la fosforilación oxidativa producido por la aspirina. Esto da como resultado una alcalosis respiratoria inicial que es compensada en 3 días por el aumento de la excreción renal de bicarbonato de potasio y de sodio.

El salicismo en niños representa un cuadro más funesto porque una dosis tóxica de Aspirina produce marcados efectos en el SNC, incluyendo depresión respiratoria, marcada hipertermia, vómito, diarrea y sudación, todo lo cual se combina para producir la acidosis respiratoria y metabólica superpuesta que finalmente lleva a convulsiones, coma y muerte. La acidosis metabólica es resultado de la acumulación de ácidos orgánicos (los salicilatos y sus derivados, los ácidos láctico y acetoacético, los ácidos sulfúrico y fosfórico) frente a los depósitos de "amortiguadores" ya despleccionados por la pérdida renal de bicarbonato, que ocurre como una compensación de las fases iniciales de la alcalosis respiratoria.

Se produce hipersensibilidad a la Aspirina en un bajo número de pacientes (0.3%), en particular en aquellos con asma y pólipos nasales. Si bien se ha encontrado principalmente con la Aspirina también se ha informado hipersensibilidad en esta población susceptible con muchos otros IPS, los cuales deben ser evitados en estos individuos. Las manifestaciones de hipersensibilidad incluyen rinitis vasomotora, prurito, sibilancia bronquiales y edema laríngeo,

edema generalizado, colapso vasomotor y shock. El mecanismo de estas reacciones no está claro

El síndrome de Reye es una encefalopatía potencialmente letal asociada con degeneración grasa y disfunción hepática en los niños en asociación con epidemias de gripe y con el virus de la varicela. Si bien se han presentado evidencias de que la Aspirina puede precipitar o acentuar este trastorno, no existen pruebas inequívocas de que esta asociación sea válida. Aún así, parecería prudente evitar el uso de Aspirina en los niños para el tratamiento sintomático de la gripe y la varicela (7)

### Interacciones farmacológicas.

La Aspirina desplaza cierto número de fármacos de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas, incluyendo los otros IPS antiinflamatorios, como los derivados de los ácidos acético y propiónico, la Warfarina, el Metrotexato, la Tolbutamida, la Propamida, la Fenitoina y el Probenecid. La Aspirina también antagoniza el efecto del tratamiento con diuréticos como la Espironolactona y, por sus acciones competitivas en el sistema de transporte renal orgánico, aumenta la concentración de la Penicilina G y disminuye el efecto uricosúrico de la Sulfonilpirazona y el Probenecid. Los efectos antiinflamatorios de la aspirina son poco afectados por otros fármacos, si bien sus efectos colaterales gastrointestinales como la gastritis y la hemorragia son aumentados por el consumo concomitante de alcohol. Dado que los efectos hemorrágicos de la Aspirina son acentuados por sus propiedades de inhibición de las plaquetas y por el desplazamiento del anticoagulante Warfarina de las proteínas plasmáticas, la combinación de alcohol y aspirina en los pacientes que están recibiendo tratamiento anticoagulante puede ser letal (7, 8, 9, 10)

#### 1.1.1) Diflunisal

Nombre químico: ácido 2'4'-difluoro-4-hidroxi-[1,1'-difenil]-3-carboxilo

Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular. 250.19

Estructura química:

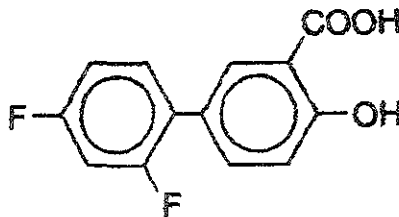


FIG. 7. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL DIFLUNISAL



El Diflunisal es un derivado difluorofenil del ácido salicílico y no es metabolizado en ácido salicílico in vivo. Es más potente que la Aspirina en cuanto a sus acciones analgésicas y antiinflamatorias, al parecer constituye un inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa. Sin embargo, en gran medida, carece de efectos antipiréticos tal vez por su poca penetración en el sistema nervioso central. El Diflunisal se ha utilizado más bien como analgésico en el tratamiento de la osteoartritis, y de esguinces o luxaciones musculoesqueléticas; en dichos casos, su potencia es tres a cuatro veces mayor que la de la Aspirina. La dosis inicial común es de 500 a 1000 mg a la que seguirán 250 a 500 mg cada 8 a 12 h. En la Artritis Reumatoide o la osteoartritis, se proporcionan 250 a 500 mg dos veces al día; la dosis de sostén no debe rebasar 1,5 g/día. El Diflunisal no genera efectos colaterales de tipo auditivo y al parecer origina menores efectos en vías gastrointestinales y antiplaquetarios menos intensos que la Aspirina. El Diflunisal aparece en la leche de las mujeres que están amamantando (7,8, 9, 10)

## 2) Derivados del ácido acético.

### 2.1) Indometacina.

Nombre químico: Acido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético

Fórmula molecular:  $C_{19}H_{16}NClO_4$

Peso molecular: 357.79

Estructura química:

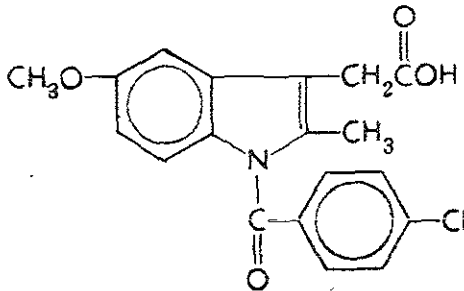


FIG 8 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA INDOMETACINA

### Mecanismo de acción

Es un potente inhibidor de la prostaglandina sintetasa, al igual que la Aspirina. Presenta todas las acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas clásicas de la Aspirina, pero es 20 a 30 veces más potente, comparable en este aspecto con la Fenilbutazona. Sin embargo, es importante hacer notar que no todos los efectos de la Indometacina pueden ser atribuidos a la inhibición de la síntesis de

las PG. Así, la Indometacina reduce la producción de renina por parte de las células yuxtaglomerulares de la corteza renal, lo cual puede dar como resultado importantes efectos sobre la presión arterial, el agua y la sal, independientes de las PG. Asimismo, la Indometacina puede afectar las funciones del monofosfato de adenosina (AMP) cíclico en virtud de su efecto inhibitorio sobre la fosfodiesterasa

### Propiedades farmacológicas.

La estructura química de la Indometacina es un derivado indólico metilado, insoluble en agua. Posee notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas que son semejantes a las de los salicilatos.

El fármaco en cuestión es más potente que la Aspirina, pero las dosis que toleran los sujetos con AR no producen efectos que sean superiores a los de los salicilatos. La Indometacina posee propiedades analgésicas diferentes de sus efectos antiinflamatorios, y hay datos de que actúa a nivel del sistema nervioso central y del periférico; es también antipirética

### Farmacocinética

Después de ingerida, la Indometacina se absorbe en forma rápida y casi completa por vías gastrointestinales, incluyendo la mucosa rectal cuando se administra en supositorios. La concentración máxima se alcanza en término de dos horas en el sujeto en ayuno, pero puede tardar un poco más si el medicamento se ingiere después de las comidas. No se han valorado en forma definitiva las concentraciones plasmáticas necesarias para lograr efecto antiinflamatorio, pero quizá sean menores de 1  $\mu\text{g/ml}$ . Las concentraciones en equilibrio dinámico en plasma después de la administración durante largo tiempo son de 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , en promedio. La Indometacina se liga 90% a las proteínas plasmáticas y también lo hace en forma extensa a los tejidos. Su concentración en LCR es pequeña, pero la que priva en líquido sinovial es igual a la del plasma en término de cinco horas de la administración. La Indometacina tiene una significativa circulación enterohepática que es metabolizada por las enzimas microsomales hepáticas (7,8, 9, 10)

La Indometacina es convertida primordialmente en metabolitos inactivos, incluidos aquellos que se forman por O-desmetilación (en promedio, 50%), conjugación con ácido glucurónico (en promedio, 10%) y N-deacilación. Algunos de los metabolitos mencionados son detectables en plasma, y los metabolitos libres y conjugados se eliminan por orina, bilis y heces. Hay recirculación enterohepática de los conjugados y quizá de la propia Indometacina. Se sabe que 10 a 20% del fármaco se excreta sin modificaciones en orina, y ello se debe en

parte a la secreción tubular. La vida media en plasma es variable, quizá por la recirculación enterohepática, pero es de unas tres horas en promedio (8)

### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración

Ante la gran incidencia y gravedad de los efectos colaterales que conlleva la administración de Indometacina por largo período, no se le usa a menudo como analgésico o antipirético. Sin embargo, tiene utilidad probada como antipirético en algunas situaciones (como enfermedad de Hodgkin) cuando la fiebre sea rebelde a otros fármacos

Las indicaciones clínicas de la Indometacina incluyen el alivio de los síntomas de la osteoartritis, la espondilitis anquilosante y de AR. En forma global, 66% de los enfermos se benefician de la Indometacina de manera característica si se inicia el tratamiento con 25 mg dos o tres veces al día. Es muy útil para combatir la gota aguda, pero no es uricosúrica. Los enfermos de síndrome de Bartter han sido tratados de manera satisfactoria con Indometacina y otros inhibidores de la PG sintetasa. Los resultados suelen ser impresionantes; sin embargo, el estado de los enfermos se deteriora rápidamente si se interrumpe el tratamiento y se necesita la terapéutica a largo plazo para controlar la enfermedad con el fármaco que sea mejor tolerado.

La Indometacina tiene dos usos como mínimo en obstetricia y neonatología. Puede utilizarse como agente tocolítico para suprimir las contracciones uterinas en trabajo de parto pretérmino. Además, con la administración de antiinflamatorios es posible controlar la insuficiencia cardiaca en neonatos causada por persistencia del conducto arterioso. La limitación principal para tratar a los neonatos es la toxicidad renal, y se interrumpe la administración del fármaco si la diuresis disminuye a menos de 0.6 ml/kg/h. Las contraindicaciones de la Indometacina incluyen insuficiencia renal, enterocolitis, trombocitopenia o hiperbilirrubinemia.

### Efectos adversos

Un porcentaje altísimo de enfermos (35 a 50%) que reciben las dosis terapéuticas de Indometacina presentan síntomas indeseables y en promedio 20% debe abandonar su empleo. Casi todos los efectos colaterales dependen de la dosis.

Los síntomas y complicaciones gastrointestinales consisten en anorexia, náusea y dolor abdominal. Se han señalado úlceras solas o múltiples en todas las vías gastrointestinales superiores, a veces con perforaciones y hemorragia. La pérdida de sangre oculta puede ocasionar anemia sin que haya úlceras. También

se han señalado casos de pancreatitis aguda. Es posible la aparición de diarrea y a veces se acompañan de lesiones ulcerosas del intestino. Casi nunca se afecta el hígado, pero también se han notificado algunos casos letales de hepatitis e ictericia. El efecto más frecuente en SNC (y de hecho el más común de los colaterales) es la cefalea frontal intensa que surge con 25 a 50% de las personas que ingieren indometacina durante largo tiempo. También es frecuente observar mareos, vértigo, obnubilación y confusión mental.

Las reacciones hematopoyéticas incluyen neutropenia, trombocitopenia y, en pocas ocasiones, anemia aplásica. La función plaquetaria se altera con la Indometacina. Las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan en la forma de erupciones, prurito, urticaria y como cuadro más grave, crisis agudas de asma. Los sujetos sensibles a la Aspirina pueden presentar reacción cruzada con la Indometacina. Esta última no debe utilizarse en personas embarazadas, mujeres que amamantan a su hijo, personas que operan maquinaria o individuos con trastornos psiquiátricos, epilepsia o mal de Parkinson. El fármaco también está contraindicado en individuos con nefropatías o lesiones ulcerosas de estómago o intestinos.

### Interacciones farmacéuticas.

La concentración plasmática total de Indometacina y la de sus metabolitos inactivos aumenta si se administra de manera concomitante Probenecid, tal vez por la menor secreción tubular del antiinflamatorio. Sin embargo, no se ha sabido si la dosis de Indometacina debe ajustarse cuando se utilizan los dos medicamentos mencionados. La Indometacina no interfiere en el efecto uricosúrico del Probenecid. Se ha dicho que tampoco modifica los efectos de los anticoagulantes orales. Sin embargo, puede ser peligrosa proporcionarla de modo concomitante por el mayor peligro de hemorragia gastrointestinal. La Indometacina antagoniza los efectos natriuréticos e hipertensivos de la Furosemida; también puede disminuir los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos; los agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgicos o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (7,8, 9, 10).

#### 2.11) Sulindaco

Nombre químico: ácido 5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfonil)fenil]metilen-(Z)-1H-Indeno-3-acético.

Fórmula molecular:  $C_{20}H_{17}FO_3S$

Peso molecular: 356.41

Estructura química:

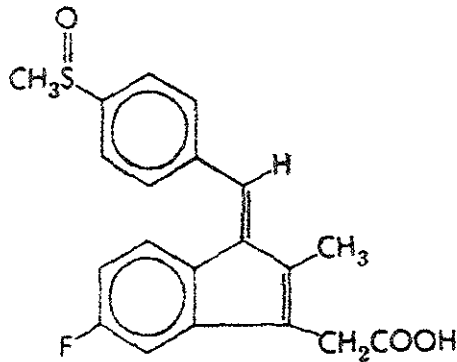


FIG. 9: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL SULINDACO.

#### Mecanismo de acción.

Es un inhibidor de la ciclooxigenasa

#### Propiedades farmacológicas.

El Sulindaco guarda relación estructural estrecha con la Indometacina. Es poco probable que el Sulindaco, un derivado sulfóxido indeno, por sí sólo genere notable eficacia terapéutica intrínseca, y gran parte de su actividad farmacológica reside en su metabolito sulfuro.

Posee las actividades clásicas de los antiinflamatorios no esteroides. En todos los estudios, ha presentado menos de la mitad de la potencia de la Indometacina. Es un profármaco y ha sido inactivo o relativamente débil en muchas investigaciones, en tanto que su metabolito sulfuro es muy activo. Este metabolito tiene una potencia 500 veces mayor que el Sulindaco como inhibidor de la ciclooxigenasa; dichas observaciones quizá expliquen la incidencia un poco menor de toxicidad de vías gastrointestinales propias del Sulindaco, en comparación con la Indometacina, dado que la mucosa del estómago o intestino no está expuesta a grandes concentraciones del fármaco activo después de ingerido. Sin embargo, la toxicidad en vías gastrointestinales es más común con el Sulindaco que con otros AINES.

## Farmacocinética

El metabolismo y la farmacocinética del sulindaco son complejos y varían enormemente de una especie a otra. En seres humanos, en promedio se absorbe 90% del fármaco después de ingerido. Las concentraciones máximas del Sulindaco en plasma se alcanzan en término de una hora, en tanto que las del metabolito sulfuro se detectan unas dos horas después de la ingestión del producto original.

El Sulindaco presenta dos biotransformaciones mayores además de reacciones de conjugación. Es oxidativo hasta la forma de sulfona y después reducido de manera reversible a la forma sulfuro. Es precisamente este último metabolito, el que constituye la forma activa aunque los tres compuestos aparecen a concentraciones similares en el plasma humano. Aproximadamente el 95% del profármaco y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas. La vida media del propio Sulindaco es de unas siete horas, pero con el sulfuro activo puede durar 18 h. El Sulindaco y sus metabolitos pasan por circulación enterohepática externa lo cual permite una actividad antiinflamatoria más prolongada y un régimen de administración de dos dosis diarias.

En orina se detectan muy pocos metabolitos sulfuro o conjugados. Los principales componentes que se excretan por dicho líquido son la sulfona y su conjugado, que comprenden en promedio 30% de una dosis administrada; el Sulindaco y sus conjugados conforman sólo el 20% aproximadamente. Incluso 25% de una dosis ingerida puede aparecer en la forma de metabolito en heces.

## Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración.

El Sulindaco se ha utilizado más bien para tratar AR, osteoartritis y espondilitis anquilosante, gota aguda, bursitis y tendinitis. Se han obtenido buenos resultados con él contra la gota aguda. Los efectos analgésicos y antiinflamatorios del Sulindaco (400 mg/día) son similares a los que se logran con 4 g de Aspirina al día. La dosis debe optimarse para cada enfermo, pero la cantidad más común en adultos es de 150 a 200 mg dos veces al día. Este fármaco casi siempre se proporciona con alimentos para reducir las molestias gástricas, y ello puede retrasar la absorción y disminuir su concentración en plasma. A semejanza de la Indometacina, el Sulindaco se ha utilizado como tocolítico. Una utilización nueva de descripción reciente es la administración de Sulindaco para disminuir número y tamaño de los adenomas de colon en individuos con poliposis adenomatosa familiar.

### Efectos adversos.

La incidencia de efectos tóxicos es menor que con la Indometacina, pero son frecuentes las reacciones adversas al Sulindaco. En aproximadamente 20% de los enfermos se advierten consecuencias adversas en vías gastrointestinales aunque suelen ser leves. Las molestias más frecuentes incluyen dolor abdominal y náusea. Se han presentado evidencias que sugieren un menor efecto renal del Sulindaco, en particular en los pacientes con glomerulonefritis y cirrosis. Más recientemente ha habido informes de una complicación rara de la litiasis renal luego de la administración del Sulindaco, con la incorporación de los metabolitos del Sulindaco en los cálculos renales. Esto no se ha informado con otros IPS y puede relacionarse con el metabolismo único del sulindaco luego de su absorción. En el 10% de los enfermos ocurren efectos colaterales del SNC que comprenden somnolencia, mareos, cefalea y nerviosidad, éstos son los señalados con mayor frecuencia. En 5% de los sujetos, hay erupciones cutáneas o prurito. De modo menos habitual, aparecen incrementos transitorios de las enzimas hepáticas en plasma (7,8, 9, 10)

#### 2.iii) Etodolac.

Nombre químico: Ácido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidroxipirano-(3,4-b) indol-1-acético

Fórmula molecular:  $C_{17}H_{21}NO_3$

Peso molecular: 287.35

Estructura química:

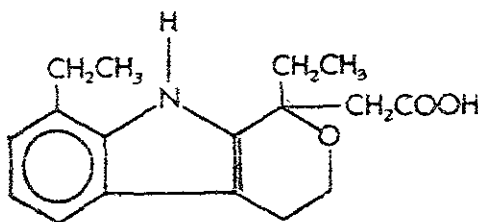


FIG.10: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ETODOLAC

### Mecanismo de acción.

El Etodolac es un inhibidor de la ciclooxigenasa y posee actividad antiinflamatoria aunque existe una diferencia extraordinariamente grande entre las dosis que generan efectos antiinflamatorios y las que causan irritación gástrica en animales de experimentación, ello puede ser consecuencia del efecto relativamente limitado en la producción de PG-E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica.

### Farmacocinética.

Después de ingerido el Etodolac se absorbe con rapidez y en grado suficiente, en promedio, 99% de él está ligado a proteínas plasmáticas. El hígado lo metaboliza de manera activa hasta generar metabolitos que se excretan en gran medida por orina. El Etodolac puede pasar por circulación enterohepática en los seres humanos; su vida media en plasma es de unas siete horas.

### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración.

Una sola dosis de 200 a 400 mg de Etodolac por vía oral produce analgesia postoperatoria, la cual dura en promedio seis a ocho horas. El Etodolac también es eficaz en el tratamiento de osteoartritis y Artritis Reumatoide.

### Efectos adversos.

Las manifestaciones más comunes de toxicidad incluyen irritación y úlceras en vías gastrointestinales, pero dichos efectos colaterales surgen con menor frecuencia con el Etodolac que con otros AINES. En promedio, 5% de los sujetos que han ingerido el fármaco incluso durante un año interrumpen su consumo por presentar efectos colaterales, los cuales también pueden comprender erupciones cutáneas y manifestaciones en SNC (7,8, 9, 10)

#### 2.iv) Diclofenaco.

Nombre químico: Ácido 2-[(2,6-diclofenil)amino]-bencenoacético.

Fórmula molecular:  $C_{14}H_{11}NCl_2O_2$

Peso molecular: 296.15

Estructura química:

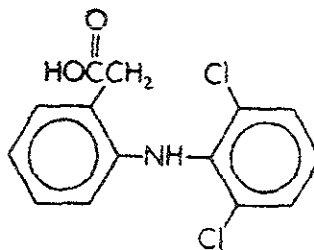


FIG. 11 ESTRUCTURA QUÍMICA DEL DICLOFENACO.



### Mecanismo de acción

El Diclofenaco es un IPS fenilacético. La estructura química, que incluye un grupo amino secundario y un anillo fenilo con dos átomos de cloro en la posición orto fue desarrollada sobre la base de las relaciones entre la estructura y la actividad de otros IPS. Si bien el mecanismo de acción del Diclofenaco es por inhibición de la síntesis de PG, también da como resultado la disminución de los productos de la lipooxigenasa (los leucotrienos) por incremento de la captación del ácido araquidónico hacia los triglicéridos. El atributo más importante del Diclofenaco, que lo diferencia de muchos otros IPS, es su prolongada absorción hacia el líquido sinovial, en concentraciones que persisten por encima de los niveles plasmáticos durante 24 horas (7,8)

Según estudios recientes, el Diclofenaco induce una disminución rápida y significativa en la expresión de selectina-L por polimorfonucleares (PMN) de sangre periférica. Su efecto antiinflamatorio, al menos parcialmente, es a través de inducir una disminución en la expresión de CD62L por PMN (31).

### Propiedades farmacológicas.

El Diclofenaco posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la Indometacina, el Naproxen y otros medicamentos. Además, disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre, en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso.

### Farmacocinética

Después de ingerido el Diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa, y en plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de dos a tres horas. La administración simultánea con los alimentos torna lento el ritmo de absorción, pero no la magnitud de la misma. Se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo 50% del fármaco, aproximadamente. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de una a dos horas. El Diclofenaco se distribuye en todos los tejidos corporales y atraviesa las membranas sinoviales hacia el líquido articular en 4 horas, lo cual produce concentraciones en el líquido sinovial más altas que las del plasma lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática.

El Diclofenaco es ampliamente metabolizado en el hígado dando por lo menos cuatro metabolitos; el más notable es el 4'-hidroxi-diclofenaco activo. Los conjugados del Diclofenaco y sus tres metabolitos son eliminados sobre todo por

los riñones (65%) y en menor medida en la bilis (35%). Una pequeña cantidad de Diclofenaco se excreta sin modificar.

#### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración

El Diclofenaco sódico es aprobado en Estados Unidos para el tratamiento sintomático a largo plazo de AR, osteoartritis y espondilitis anquilosante. La dosis diaria corriente contra dichas enfermedades es de 100 a 200 mg en varias fracciones. Puede ser útil también por breves lapsos en lesiones musculoesqueléticas agudas, hombro con dolor agudo (tendinitis bicipital y bursitis subdeltoidea), dolor postoperatorio, dismenorrea, los cólicos renales y biliares, la cirugía oral y el dolor lumbar crónico. Es un IPS potente, con una potencia aproximadamente igual a la de la Indometacina. El hecho que se acumule en el líquido sinovial por tiempo prolongado, junto con la vida media plasmática breve de 2 horas del Diclofenaco y la falta de acumulación del ácido libre en los pacientes con enfermedades renales y hepáticas, permite su administración una a dos veces en el día, si bien en general se emplean tres dosis diarias. Por tanto, no es necesario reducir la dosis de Diclofenaco en los pacientes con compromiso de la función hepática y renal. Además, los niveles circulantes más bajos de Diclofenaco se asocian con una menor incidencia y severidad de los efectos colaterales clásicos de los IPS.

#### Efectos adversos.

El Diclofenaco es más seguro y mejor tolerado que los dos IPS más comúnmente utilizados, la Aspirina y la Indometacina. Produce efectos adversos en 20% de los pacientes y, en promedio, 2% de ellos interrumpen su uso como consecuencia de dicha situación. Los efectos en vías gastrointestinales son los más habituales; se han observado hemorragia, úlcera o perforación de la piel intestinal. En 15% de los enfermos, hay incremento de las actividades de aminotransferasa hepática en plasma; aunque casi siempre el aumento es moderado, las cifras pueden ser de más de tres tantos en un porcentaje pequeño de pacientes, a menudo los que reciben el fármaco para combatir la osteoartritis. Los incrementos de la cifra de aminotransferasa suele ser reversible y sólo en contadas ocasiones se acompañan de manifestaciones clínicas de hepatopatía. En las primeras ocho semanas de proporcionar Diclofenaco, hay que evaluar las actividades de la aminotransferasa e interrumpir el uso del fármaco si persisten cifras anormales o si surgen nuevos signos o síntomas. Otras respuestas adversas de él incluyen efectos en SNC, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema y, en infrecuentes ocasiones, trastornos de la función renal. No se recomienda usarlo en niños, ni en mujeres que amamantan o embarazadas (7,8, 9, 10)

Reacciones adversas serias de Diclofenaco incluyen úlcera péptica, hepatitis e insuficiencia renal. Los efectos adversos hematológicos se encuentran pocas veces pero incluye anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia tanto como anemia aplásica fatal. En forma normal no produce púrpura trombocitopénica, pero se han reportado algunos casos la cual es acompañada por ictericia e insuficiencia renal (32)

## 2 v) Tolmetina

Nombre químico: ácido 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acético sal sódica dihidrato

Fórmula molecular:  $C_{15}H_{14}NNaO_3 \cdot 2H_2O$

Peso molecular: 315.30

Estructura química:

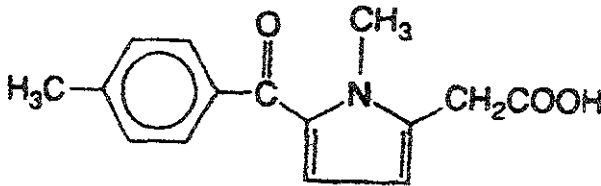


FIG. 12: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TOLMETINA.

### Mecanismo de acción.

Su mecanismo es similar al de los otros AINES, inhibición de la producción de prostaglandinas.

### Propiedades farmacológicas

La Tolmetina es un derivado estructuralmente similar al ácido acético heteroarílico, es un ácido pirrolealcanoico, pero con distintas características farmacológicas. Es un antiinflamatorio eficaz que también posee efectos analgésico y antipirético. Suele ser mejor tolerado, es más potente que la Aspirina pero menos que la Indometacina.

### Farmacocinética.

La Tolmetina, después de ingerida se absorbe con rapidez y en forma completa. En término de 20 a 60 min después de su ingestión, se alcanzan concentraciones máximas y la vida media en plasma es de unas 5 horas. La

acumulación del fármaco en líquido sinovial comienza en término de dos horas y persiste incluso ocho horas después de consumir una sola dosis

Después de absorbido el fármaco se liga ampliamente (99%) a proteínas plasmáticas. Es posible recuperar casi todo el fármaco en la orina después de 24 h; parte de él se encuentra en estado original, pero la fracción metabólica principal incluye oxidación del grupo parametil para generar ácido carboxílico.

#### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración

Ha sido probado en Estados Unidos para combatir la osteoartritis, AR, AR juvenil y espondilitis anquilosante. La Tolmetina puede ser un poco mejor tolerada que la Aspirina a dosis igualmente eficaces. La dosis máxima recomendada es de 2 g/día, de manera característica en fracciones administradas con alimentos, leche o antiácidos para reducir las molestias gastrointestinales. Sin embargo, si se ingiere el fármaco con los alimentos, disminuyen las concentraciones plasmáticas máximas y la biodisponibilidad

#### Efectos adversos

En 25 a 40% de los sujetos que consumen Tolmetina se producen efectos colaterales, y 5 a 10% de los pacientes abandonan el uso del fármaco. Los efectos colaterales más habituales en vías gastrointestinales incluyen dolor epigástrico (15% de incidencia), dispepsia, diarrea, náusea y vómito como principales manifestaciones. También se han observado úlceras gástricas y duodenales. Los efectos colaterales en SNC comprenden nerviosidad, angustia, cefalea, insomnio, somnolencia y perturbaciones visuales y son menos comunes y, según algunos expertos, no ocurren con la misma frecuencia ni intensidad que los causados por la Indometacina. De modo similar, es menor la incidencia de tinnitus, sordera y vértigo que cuando se emplea Aspirina.

#### Interacciones farmacéuticas

A diferencia de la mayoría de los otros IPS, la Tolmetina no desplaza los anticoagulantes, como la Warfarina, de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas, si bien prolonga el tiempo de sangría, presumiblemente debido a su efecto inhibitor del TXA2 plaquetario, y prolonga el tiempo de protrombina (7,8)

### 3) Derivados del ácido propiónico

Los derivados del ácido arilpropiónico constituyen un grupo de antiinflamatorios no esteroideos útiles y eficaces, pueden tener ventajas notables con respecto a la Aspirina e Indometacina en muchos pacientes, porque suelen ser mejor tolerados

Las indicaciones aprobadas para utilizar algunos de los derivados del ácido propiónico incluyen el tratamiento sintomático de AR, osteoartritis, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda; también se les usa como analgésicos, contra tendinitis y bursitis aguda y en la dismenorrea primaria

En personas con AR, se advierte disminución de la hinchazón articular, el dolor y la duración de la rigidez matinal. Con mediciones objetivas se observa mejoría en la potencia, la movilidad y el vigor corporal. En términos generales, la intensidad de los efectos adversos es menor que la correspondiente a la ingestión de Indometacina o dosis altas de Aspirina.

#### Propiedades farmacológicas.

Las propiedades farmacodinámicas de los derivados del ácido propiónico no difieren de manera significativa. Todos son inhibidores eficaces de la ciclooxigenasa aunque se advierte notable variación en su potencia.

Todos los compuestos de este grupo modifican la función plaquetaria y prolongan el tiempo de sangrado, y es importante suponer que todo sujeto que no tolera la Aspirina puede sufrir asimismo una reacción intensa después del consumo de cualquiera de estos productos. Algunos derivados del ácido propiónico poseen notables efectos inhibidores de la función de leucocitos, y en este sentido es particularmente potente el Naproxeno. Todos son antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos eficaces y pueden causar efectos adversos en vías gastrointestinales de seres humanos, aunque suelen ser menores que con el uso de Aspirina.

#### Interacciones farmacológicas.

Las posibles interacciones adversas y de interés particular con los derivados del ácido propiónico son consecuencia de su enorme avidéz por la albúmina en plasma. Sin embargo, los compuestos de esta categoría no alteran los efectos de los hipoglucemiantes ingeridos ni de la Warfarina. Las características particulares de cada derivado del ácido propiónico se verán por separado (7,8, 9, 10)

## 3.1) Ibuprofeno

Nombre químico: ácido alfa metil-4,2-(metilpropil)(±)-bencenoacético

Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 206.28

Estructura química.

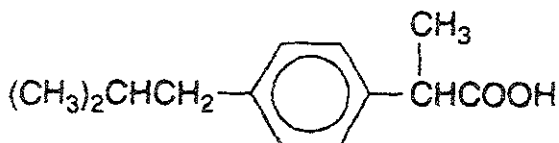


FIG. 13: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL IBUPROFENO.

Farmacocinética.

Después de ingerido, el Ibuprofeno se absorbe con rapidez, y en término de una a dos horas se advierten sus concentraciones máximas en plasma. La vida media en plasma es de unas dos horas. Con los supositorios, la absorción también es eficaz aunque más lenta. El Ibuprofeno se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), pero ocupa sólo una fracción de los sitios totales de unión de ellas al fármaco en las cifras habituales. Pasa lentamente al interior de los espacios sinoviales y en ellos puede permanecer a concentraciones mayores en tanto disminuyen las del plasma. En animales de experimentación, el Ibuprofeno y sus metabolitos pasan fácilmente la placenta.

La excreción del Ibuprofeno es rápida y completa. Más de 90% de la dosis ingerida se excreta por la orina en forma de metabolitos y sus conjugados. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado.

Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración.

En AR y osteoartritis pueden administrarse dosis diarias incluso de 3200 mg en fracciones, aunque la dosis total habitual es de 1200 a 1800 mg; también es posible disminuir la dosis con fin de sostén. Para combatir el dolor leve o moderado y en particular el de la dismenorrea primaria, la dosis usual es de 400 mg cada cuatro a seis horas, según se necesite. El producto puede consumirse con leche o alimentos para reducir al mínimo los efectos adversos en vías gastrointestinales. No se ha definido la inocuidad ni la eficacia del Ibuprofeno en niños. El Ibuprofeno es efectivo para el tratamiento sintomático de AR y la osteoartritis y como un analgésico para el alivio del dolor musculoesquelético. alivia de manera efectiva la dismenorrea primaria porque reduce el nivel de las PG en el líquido menstrual e inhibe las contracciones uterinas.

### Efectos adversos.

El Ibuprofeno se ha utilizado en individuos con antecedentes de intolerancia gastrointestinal a otros AINES. Sin embargo, el tratamiento debe interrumpirse en 10 a 15% de los enfermos porque no toleran el fármaco.

Los efectos adversos en el tubo digestivo se observan en 5 a 15% de quienes reciben Ibuprofeno y los más comunes son dolor epigástrico, náusea, pirosis y sensación de distensión de vías gastrointestinales. Sin embargo, la incidencia de tales efectos es menor con el Ibuprofeno que con la Aspirina o la Indometacina. Pocas veces se detecta pérdida de sangre oculta en heces. Otros efectos colaterales del Ibuprofeno han sido menos frecuentes e incluyen trombocitopenia, lesiones cutáneas, cefalea, mareos y visión borrosa, en unos cuantos casos, ambliopatía tóxica, retención de líquido y edema. Las personas que muestran perturbaciones oculares deben interrumpir el consumo de este fármaco.

No se recomienda usarlo en embarazadas ni en mujeres que amamantan a sus hijos (7, 8, 9, 10)

### 3.ii) Naproxeno.

Nombre químico: ácido 6-metoxi-alfa-metil(±)-2-naftalenacético.

Fórmula molecular:  $C_{14}H_{14}O_3$

Peso molecular: 230.26

Estructura química:

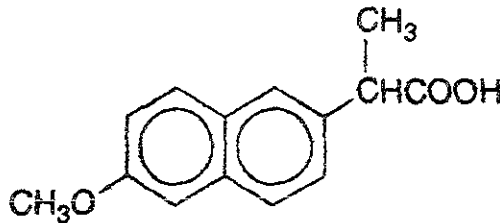


FIG. 14: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL NAPROXEN

### Propiedades farmacológicas.

El Naproxeno es uno de los IPS más potentes entre los derivados del ácido propiónico: es 10 a 20 veces más potente que la Aspirina. También posee características únicas que se han utilizado para el tratamiento antiinflamatorio más efectivo. En primer lugar la prolongada vida media del Naproxeno permite su administración dos veces en el día. En segundo lugar, el Naproxeno presenta potentes propiedades inhibitoras de la migración leucocitaria que pueden explicar su éxito en el tratamiento de la artritis gotosa aguda.

### Farmacocinética.

Después de ingerido, el Naproxeno se absorbe en su totalidad. La rapidez de la absorción pero no la magnitud de ella es influida por los alimentos en el estómago. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen en término de dos a cuatro horas, y a veces un poco más, después de administrar Naproxeno sódico. La absorción puede acelerarse por el suministro concomitante de bicarbonato de sodio o reducirse por el consumo de óxido de magnesio o hidróxido de aluminio. El Naproxeno también se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones máximas en plasma se logran con mayor lentitud. La vida media de este compuesto en plasma es de unas 14 h, cifra que aumenta dos tantos en ancianos de tal modo que en ellos se necesita a veces hacer ajustes de la dosis.

Los metabolitos de Naproxeno se excretan casi por completo en la orina. En promedio 30% del fármaco muestra 6-desmetilación y gran parte de este metabolito, así como el propio Naproxeno se excretan en forma de glucoronido u otros conjugados.

El Naproxeno se liga en una forma casi total (99%) a las proteínas plasmáticas después del consumo de dosis terapéuticas normales. El medicamento cruza la placenta y aparece en la leche materna, aproximadamente a razón de 1% de la concentración plasmática de la madre.

### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración.

El Naproxeno es un agente efectivo para el tratamiento de AR, artritis juvenil, osteoartritis, la espondilitis anquilosante, las tendinitis y las bursitis agudas y la artritis gotosa aguda y como un analgésico en la dismenorrea. Para la AR, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante la dosis diaria aconsejada es de 500 a 1000 mg de Naproxeno o el Naproxeno sódico en dosis de 550 a 1100 mg al día. La dosis se ajusta de acuerdo con el alivio de los síntomas o los efectos colaterales a intervalos de 1 a 2 semanas, sin exceder los 1500 mg/día de Naproxen o los 1650 mg/día de Naproxen sódico. Para la AR juvenil la dosis aconsejada es de 10 mg/kg divididos en dos dosis por día. Para la artritis gotosa aguda la dosis aconsejada de Naproxen es de 750 mg seguidos por 250 mg cada 8 h y la de Naproxen sódico es de 825 mg seguidos por 275 mg cada 8 h, hasta la desaparición de los episodios agudos. Como analgésico, en la dismenorrea, las tendinitis y las bursitis agudas, la dosis habitual de Naproxen es inicialmente de 500 mg seguidos por 250 mg cada 6 a 8 h, sin exceder los 1250 mg/día.



### Efectos adversos

La incidencia de efectos colaterales en vías gastrointestinales y SNC es casi igual a la observada con la Indometacina, pero en uno y otro aspectos, es mejor tolerado el Naproxeno. Las complicaciones gastrointestinales han variado desde dispepsia relativamente leve, molestias gástrica y pirosis, hasta náusea, vómito y hemorragia gástrica. Los efectos adversos en SNC varían desde somnolencia, cefalea, mareos y sudación hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Entre las reacciones menos frecuentes están prurito y diversos problemas dermatológicos. Se han notificado unos cuantos casos de ictericia, deficiencias de la función renal, edema angioneurótico, trombocitopenia y agranulocitosis (7, 8, 9, 10)

### 4) Oxicanos.

Todos los IPS mencionados previamente, incluyendo los salicilatos, son derivados del ácido carboxílico, mientras que los oxicanos son benzotiazinas que poseen un sustituyente enólico 4-hidroxi.

#### 4.1) Piroxicam.

Nombre químico: 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido.

Fórmula molecular:  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$

Peso molecular: 331.35

Estructura química.

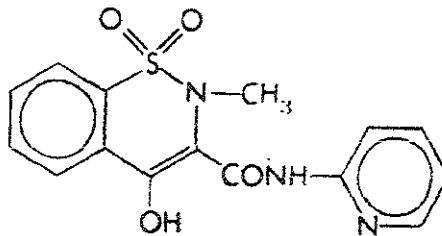


FIG. 15. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL PIROXICAM.

### Propiedades farmacológicas.

El Piroxicam es uno de los derivados del oxicam, una clase de ácidos enólicos con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. A las dosis recomendadas, es equivalente a Aspirina, Indometacina o Naproxeno en el tratamiento a largo plazo de la Artritis Reumatoride o la osteoartritis. Puede ser mejor tolerado que la Aspirina o la Indometacina. La ventaja principal del

Piroxicam es debido a la activa circulación enterohepática del fármaco que tiene una vida media prolongada (30 a 85 h) que permite la administración de una sola dosis diaria (20 mg) para lograr una meseta de niveles sanguíneos terapéuticos (3 a 8  $\mu\text{g/ml}$ ) después de 7 a 10 días

Es un antiinflamatorio eficaz y su potencia es casi igual a la de la Indometacina como inhibidor de la síntesis de PG in vivo. También bloquea la activación de neutrófilos incluso en presencia de productos de la ciclooxigenasa; por tal razón, se han propuesto otros mecanismos de acción antiinflamatoria propios del Piroxicam y entre ellos están la inhibición de la proteoglucanasa y de la colagenasa en cartilago. En animales de experimentación y en humanos, el Piroxicam posee efectos antipiréticos y analgésicos. Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroides, el fármaco ocasiona erosiones del estómago y prolonga el tiempo de hemorragia

#### Farmacocinética.

Después de ingerido, el Piroxicam se absorbe completamente y en término de dos a cuatro horas se logran sus concentraciones máximas en plasma. Los alimentos o los antiácidos no modifican la rapidez ni la magnitud de la absorción. Hay recirculación enterohepática del fármaco y las cifras de vida media en plasma han sido variables; una concentración media al parecer es de 50 horas.

Después de absorbido, el Piroxicam se liga extensamente a proteínas plasmáticas (99%); en estado de equilibrio dinámico (después de 7 a 12 h) son aproximadamente iguales las concentraciones del fármaco en plasma y en líquido sinovial. Menos de 5% del producto se excreta por la orina sin modificaciones. La principal transformación metabólica en seres humanos incluye hidroxilación del anillo piridil, medida por citocromo P450, su metabolito inactivo y su conjugado glucurónico comprenden 60%, aproximadamente del fármaco que se excreta por orina y heces.

#### Aplicaciones terapéuticas.

El Piroxicam ha sido aprobado en Estados Unidos para usarlo contra AR y osteoartritis. La dosis diaria usual es de 20 mg, a veces en dos fracciones. Dado que se necesita un periodo de unos días para alcanzar el estado estable o de equilibrio dinámico, no han de esperarse respuestas terapéuticas máximas en un lapso de dos semanas. También se le ha utilizado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, trastornos musculoesqueléticos agudos, dismenorrea, dolor postoperatorio y gota aguda.

### Efectos adversos

La incidencia notificada de efectos colaterales en sujetos que reciben Piroxicam es de 25%, en promedio, cerca de 5% de los pacientes abandona el uso del fármaco por efectos adversos. Entre ellos, los más comunes son las reacciones gastrointestinales; la incidencia de úlcera péptica es menor de 1%. El Piroxicam disminuye la excreción renal de litio en grado clínicamente importante (7, 8, 9, 10)

### 5) Nabumetona

Nombre químico: 4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona.

Fórmula molecular  $C_{15}H_{16}O_2$

Peso molecular. 228.29

Estructura química:

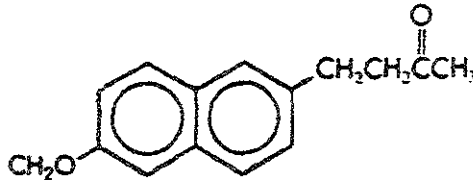


FIG. 16: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA NABUMETONA.

### Propiedades farmacológicas

La Nabumetona es un antiinflamatorio que fue aprobado recientemente para utilizar en Estados Unidos. Friedel y colaboradores (8) en 1993 han ocupado de diversos aspectos detallados de sus características farmacológicas.

Los estudios con Nabumetona en seres humanos han indicado eficacia importante en el tratamiento de la AR y la osteoartritis con una incidencia relativamente baja de efectos adversos. La dosis habitual es de 1000 mg una vez al día. El fármaco es eficaz en el tratamiento a corto plazo de lesiones en tejidos blandos.

La Nabumetona es un inhibidor débil de la ciclooxigenasa in vitro, pero es un antiinflamatorio activo con actividades antipiréticas y analgésicas. En animales de experimentación, parece causar menos daño gástrico que otros antiinflamatorios.

### Farmacocinética.

La Nabumeta se absorbe con rapidez y es transformada en hígado a uno o más metabolitos activos, en particular ácido 6-metoxi-2-naftilacético, un inhibidor potente de la ciclooxigenasa y, en particular, de la isoforma COX-2; dicho metabolito es inactivado por O-demetilación en hígado para ser conjugado antes de ser excretado, y su vida media es de casi 24 horas

### Efectos adversos.

Los efectos adversos de la administración de Nabumetona incluyen molestias en íleon y colon, erupciones cutáneas, cefalgias, mareos, pirosis, tinnitus y prurito. Al parecer, la incidencia de úlceras gastrointestinales es mucho más baja con este fármaco que con otros antiinflamatorios no esteroideos (7,8, 9, 10). En las tablas 5 y 6 se observan en resumen todas las características de los AINES.

#### 4.1.1.B. Antiinflamatorios esteroideos.

Los corticoesteroides son compuestos derivados del colesterol y secretados por la corteza suprarrenal bajo la influencia del eje hipotálamo-hipófisario-adrenal. Se conocen dos grupos: glucocorticoides (GCO) cuyo principal exponente es el cortisol y los mineralocorticoides de los que la aldosterona es el más importante

Diversos esteroideos que se clasifican de manera predominante como glucocorticoides, como el Cortisol y la Prednisona, también poseen actividad mineralocorticoide moderada pero importante. A dosis que tienen influencia máxima sobre el equilibrio de electrolitos, la aldosterona no posee actividad glucocorticoide importante y, así actúa como un mineralocorticoide puro

### Relación estructura-actividad.

El Cortisol es mantenido en concentraciones séricas entre 5-25  $\mu\text{g} / \text{ml}$  (10-20 mg día), con variación en su secreción diurna. El 90% se encuentra unido a una  $\alpha$ -globulina transportadora (transcortina) y albúmina, y el 10% se encuentra libre (la fracción activa)

Las modificaciones químicas de la molécula de Cortisol han generado derivados con mayores separaciones entre la actividad glucocorticoide y mineralocorticoide; las acciones de diversos glucocorticoides sintéticos sobre los electrolitos son mínimos, incluso ante las dosis más altas usadas. Además, esas

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS AINES

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Mecanismo de acción
Aspirina	Aspirina de Bayer	Tabletas: 325 y 650 mg adultos 975 mg niños: 81 mg	Analgésico y antipirético adultos: 325-975 mg 4 veces al día niños: 60-75 mg / kg por día Osteoartritis o AR: 4-6 g / día	Inhibidor de la síntesis de prostaglandinas
Diflunisal	Dolobid	Tabletas: 250 a 500 mg	Analgesia: 500-750 mg / día Osteoartritis: inicio: 500-1000 mg después: 250-500 mg cada 8-12 h	Inhibidor de la ciclooxigenasa.
Indometacina	Indocid Indocid SR y otros	Cápsulas: 10, 25, 50, 75 mg Cápsulas liberación sostenida: 75 mg Suspensión oral: 25 mg/5 ml Inyección ampolleta: de 1 mg Supositorios: 50	Artritis y espondilitis anquilosante de leve a grave: inicial: 5 mg / 8-12 h o 75 mg / día después: 25-50 mg cada 8 h hasta llegar a 200 mg / día Artritis gotosa aguda: 50 mg / 8 h	Inhibidor de la ciclooxigenasa y anula la movilidad de los polimorfonucleares
Sulindaco	Clenoril	Tabletas: 100, 150 y 200 mg	Osteoartritis, AR, espondilitis anquilosante: inicial: 150 mg / 12 h aumentar a 200 mg / 12 h Bursitis, tendinitis y gota 200 mg/12hX7 a 14 días	Su metabolito inhibe la ciclooxigenasa
Etodolac	Lodine Lodine retard	Cápsulas: 300 mg Tabletas 600 mg	200 a 400 mg vía oral, Produce analgesia.	Inhibidor de la enzima Ciclooxigenasa
Tolmetín	Tolectin Tolectin DS	Tabletas: 200 mg Cápsulas: 400 mg	Artritis, osteoartritis, gota, dismenorrea, AR juvenil: adultos: 400 mg/ 6-8 h niños más de 2 años: 15-30 mg / kg / día	Inhibidor de la prostaglandina sintetasa

TABLA 5: (continua)

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Mecanismo de acción
Diclofenaco	Voltaren y otros	Tabletas: 50 y 100 mg Supositorios: 100 mg Ampolletas: 75 mg	AR. 100 a 200 mg en varias dosis. sups: 100 mg diarios 1 amp / 24 horas	Inhibe la ciclooxigenasa y a la lipooxigenasa aunque en menor grado.
Ibuprofeno	Advil y otros	Tabletas: 200, 300, 400, 600 y 800 mg "Caplets": 200 mg Suspensión oral: 100 mg / 5 ml	AR y Osteoartritis 1200-3200 mg / 6-8 h Dismenorrea: 200-400 mg / 4-6 h	Inhibidor de la ciclooxigenasa, similar en potencia a la Aspirina.
Naproxen	Naxen y otros	Tabletas: 250, 375, 500 mg Suspensión oral: 125 mg / 5 ml Supositorios: 500 mg	AR, Osteoartritis y espondilitis anquilosante: 250-500 mg / 12 h Artritis gotosa aguda: 750 mg / 8 h seguido de 250 mg / 8 h Dismenorrea, Tendinitis y bursitis: 500 mg / 6-8 h seguido de 250 mg / 6-8 h	Igual que el Ibuprofeno pero con una potencia 20 veces superior a la Aspirina.
Piroxicam	Feldene y otros	Cápsulas: 20 mg Supositorios: 20 mg Ampolletas: 20 mg/ml	AR: 20 mg / 12 h	Inhibe la síntesis de prostaglandinas y también bloquea la actividad de neutrófilos. Inhibe la proteoglicanasa y colagenasa en el cartilago.
Nabumeta	Relifex	Tabletas: 500 mg	AR y osteoartritis 1000 mg / 24 h por la noche	Inhibidor débil de las prostaglandinas, pero es selectiva para la isoforma COX-2

TABLA 6 INDICACIONES, EFECTOS E INTERACCIONES DE LOS AINES

Nombre genérico	Indicaciones Farmacéuticas	Efectos Secundarios	Interacciones farmacéuticas
Aspirina	Antipirético, analgésico y antiinflamatorio de enfermedades como AR, Osteoartritis, fiebre reumática, espondilitis anquilosante. También en cefaleas, migraña, dismenorrea y fiebre. A dosis bajas previene trombosis coronaria, y accidentes cerebrovasculares.	A dosis altas produce lo que se llama Salisismo. SNC: convulsiones, depresión, confusión, mareos, tinnitus, hipoacusia, delirio, psicosis, estupor, coma, náuseas y vómito. Respiración por hiperventilación hay alcalosis respiratoria, después parálisis respiratoria central y colapso circulatorio y hay acidosis respiratoria. Digestivo: úlceras gástricas o pépticas, pirosis, dispepsia, hemorragia gástrica indolora y anemia ferropénica. Hepatomegalia, anorexia, ictericia. A nivel renal sólo hay retención de Na y agua.	Desplaza de proteínas plasmáticas a AINE derivados del ácido acético y propiónico, a la Warfarina, metrexato, tolbutamida, propamida, fenitoina y el probenecid. Antagoniza con los efectos de los diuréticos como la espironolactona. Aumenta la concentración de penicilina G y disminuye el efecto uricosúrico de la fenpirazolona y probenecid. Aumentan sus efectos gastrointestinales por el consumo con alcohol. No administrar a personas con daño hepático, deficiencia de vit K y hemofílicos.
Diflunisal	Analgésico y antiinflamatorio en: Osteoartritis, esguinases, luxaciones y AR.	No tienen efectos auditivos y hay menor daño gastrointestinal y antiplaquetario.	Con antiácidos disminuye la concentración plasmática del fármaco.
Indometacina	Antipirético en enfermedad de Hodgkin. Alivia síntomas de Osteoartritis, espondilitis anquilosante y AR. Es útil en artritis gotosa, bursitis y tendinitis agudas. Se llega a usar como tocolítico. Reduce el dolor, la hinchazón y la hipersensibilidad articular; incrementa la potencia manual y reduce la rigidez matinal.	Gastrointestinal: anorexia, náusea y dolor abdominal, úlceras gastrointestinales superiores con posible hemorragia; algunas veces hay pancreatitis. SNC: cefalea frontal inducida, mareos, vértigo, obnubilación y confusión mental. Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia y pocas veces anemia aplásica.	Aumenta su concentración si se administra junto con probenecid aunque no interfiere con el efecto uricosúrico del probenecid. Antagoniza con furosemida los efectos triuréticos e hipertensivos. Disminuye los efectos antihipertensivos y diuréticos tiazínicos, agentes $\beta$ -adrenérgicos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Contraindicado en embarazadas, mujeres que amamantan, individuos con trastornos psíquicos, epilepsia o mal de Párginson: paciente con nefropatías.

TABLA 6: (Continua)

Nombre genérico	Indicaciones Farmacéuticas	Efectos Secundarios	Interacciones farmacológicas
Sulindaco	Para el tratamiento de AR, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, bursitis y tendinitis. Se utiliza como tocolítico. Se ha utilizado para disminuir el número y tamaño de los adenomas de colon.	Los más frecuentes son dolor abdominal y náuseas En SNC se presenta somnolencia, mareos, cefalea y nerviosismo. En muy pocas personas se presentan erupción y prurito	Compite con los anticoagulantes por las proteínas plasmáticas, si aumenta el tiempo de sangrado
Etodolac	Antiinflamatorio	Irritación y úlceras gastrointestinales pero poco menos que otros AINE, también hay erupciones cutáneas.	Reduce la proteína de enlace de la warfarina. Puede afectar las funciones del hígado y el riñón alterando los niveles de varias drogas en el cuerpo como digoxina, beta bloqueadores unidos al propranolol, litio, metotrexate
Tolmetín	Osteoartritis, AR, artritis reumatoide juvenil y espondilitis anquilosante	Erosiones gástricas y prolonga tiempo de sangrado. Hay dolor epigástrico, dispepsia, diarrea, náusea y vómito En SNC hay nerviosidad, cefalea, angustia, insomnio y somnolencia que son menos comunes.	Aunque no compite por los sitios de unión de las proteínas plasmáticas con los anticoagulantes, si se incrementa el tiempo de sangrado.
Diclofenaco	Tratamiento a largo plazo de AR, osteoartritis y espondilitis anquilosante. A corto plazo en lesiones musculoesqueléticas como tendinitis bicipital y bursitis subdeltoidea; dolor posoperatorio y dismenorrea	Los efectos en vías gastrointestinales, en SNC y renales, son mucho menores o algunas veces nulas en comparación y otros AINE	No se recomienda usarlo en mujeres embarazadas o amamantando, ni en niños.
Ibuprofeno	Tratamiento sintomático de AR, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda, tendinitis, bursitis y dismenorrea.	Los efectos colaterales gastrointestinales son los comunes para todos los AINE pero menos frecuentes que con aspirina e indometacina. Lo mismo sucede con la trombocitopenia, lesiones cutáneas cefalea, mareos y visión borrosa.	No se recomienda usarlo en mujeres embarazadas o amamantando. Pueden reducir la eficacia diurética de furosemina y diuréticos tiazídicos.



TABLA 6: (continua)

Nombre Genérico	Indicaciones Farmacéuticas	Efectos Secundarios	Interacciones farmacológicas
Naproxeno	Efectivo para la artritis gotosa aguda, AR, dismenorrea, artritis reumatoide juvenil, osteoporosis, espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis	En GI y SNC son menores que con la indometacina. Se han presentado casos de ictericia, deficiencia de función renal, trombocitopenia y agranulocitosis	Desplaza de sus sitios de unión a drogas que se unen a albúmina. No usar junto con aspirina. Inhibe efectos natriuréticos de la furosemida. Reduce los efectos antihipertensivos del propranolol y otros beta bloqueadores. El probenecid incrementa los niveles en plasma de naproxen
Piroxicam	Antipirético, analgésico y antiinflamatorio. AR y osteoartritis, también se ha usado en la espondilitis anquilosante, trastornos musculoesqueléticos, dismenorrea, dolor posoperatorio y gota aguda.	Ocasiona erosiones del estómago y prolonga el tiempo de sangrado. Disminuye la excreción renal de Litio clínicamente importante	Con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia. Con la aspirina disminuye la concentración plasmática de piroxicam. Con hipoglucemiantes orales hay reducción mayor de glucosa sanguínea. Aumenta la concentración plasmática de Li.
Nabumeta	AR, osteoartritis, es eficaz en el tratamiento a corto plazo de lesiones de tejido blando. Es muy bueno como analgésico, antipirético y antiinflamatorio.	Se presentan molestias en íleon y colon, erupciones cutáneas, cefalgia, mareo, pirosis, tinnitus y prurito. Úlceras gastrointestinales se presentan con menos frecuencia que con otros AINE.	Con anticoagulantes orales, hidantoínas e hipoglucemiantes (sulfonilureas) producen sobredosis. La administración simultánea con hidróxido de aluminio. Paracetamol y ácido acetilsalicílico no afecta la biodisponibilidad del Nabumetone

modificaciones han conducido a la obtención de derivados con mayores potencias y con duración de acción más prolongadas. En consecuencia, se dispone de una amplia gama de preparaciones esteroideas para uso por vía oral, parenteral y local. Sin embargo, dado que los efectos antiinflamatorios y metabólicos de los glucocorticoides, es difícil distinguir con eficacia entre las acciones antiinflamatorias y los efectos sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, o las acciones supresoras del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, de los diversos derivados (8)

La estructura básica de los GCO es la Cortisona, constituida por cuatro anillos de carbono (21 átomos de carbono) interconectados por enlaces simples,

con grupos cetona (O) en el carbono 3 y 11 $\beta$ , y un grupo hidroxilo (OH) en el carbono 17 $\alpha$ , con una doble unión entre los carbonos 4 y 5. La potencia antiinflamatoria es producto de la conversión en el carbono 11 del grupo O a OH y del doble enlace entre los carbonos 1 y 2 (el grupo OH y los doble enlaces son importantes para la actividad antiinflamatoria y probablemente son necesarios para la unión de los receptores de GCO). Con la adición de otros grupos químicos se obtienen los otros compuestos conocidos (20)

Los cambios de la estructura química pueden desencadenar modificaciones de las especificadas, o de la potencia o de ambas, como resultado de cambio de la afinidad y actividad intrínseca en receptores de corticosteroides, alteraciones de la absorción, unión a proteínas, velocidad de transformación metabólica, velocidad de excreción o permeabilidad de membrana (8). Los compuestos representativos y más utilizados son la Hidrocortisona y la Prednisona.

### 1) Hidrocortisona

Nombre químico: (11 $\beta$ ) -preg-4-ene-3,20-diona,21-[3-carboxi-1-oxopropoxi]-11,17-dihidroxi, sal monosódica.

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>

Peso molecular: 362.471

Estructura química.

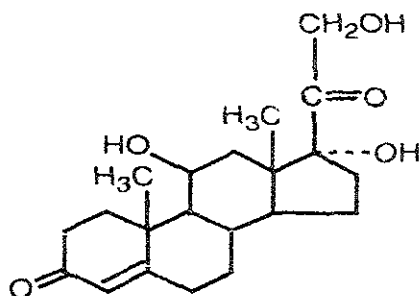


FIG.17: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA HIDROCORTISONA

### 2) Prednisona

Nombre químico: (11 $\beta$ )-pregna-1,4-dieno-3,20-diona,11,17,21-trihdroxi

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

Peso molecular: 360.455

Estructura química:

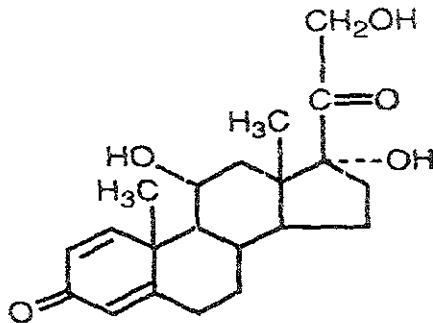


FIG.18: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PREDNISONA

#### Mecanismo de acción.

Los GCO tienen un importante papel en la quimioterapia de una gran variedad de enfermedades, particularmente esas en las cuales hay fenómenos inflamatorios y/o inmunológicos. Aunque se conoce bastante sobre los efectos subcelulares y tisulares de los GCO, su mecanismo de acción preciso para seleccionar los efectos antiinflamatorio e inmunosupresor, y la relación entre esos efectos no se conocen a ciencia cierta (23)

Algunos efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides han sido atribuidos a la síntesis de lipocortinas, mientras que los efectos inmunosupresores se cree que sea mediados por inhibición de varias funciones inmunes a través de regular la expresión genética de citocinas. Otro mecanismo importante de acción de GCO se relaciona con su capacidad de interferir en los fenómenos de adhesión y migración de células inflamatorias (21)

Los corticosteroides interactúan con proteínas receptoras específicas en tejido blanco para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticosteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco. Como consecuencia del tiempo necesario para que haya cambios de la expresión de genes y de la síntesis de proteínas, casi ninguna de las acciones de los corticosteroides es inmediata, pero quedan de manifiesto luego de varias horas. Este hecho tiene un retraso antes de que queden de manifiesto los efectos beneficiosos del tratamiento con corticosteroides. En contraste con esos efectos genómicos, estudios recientes hechos por Wehling (8) en 1994, han detectado la posibilidad de que algunas

acciones de los corticosteroides son inmediatas y están mediadas por receptores unidos a la membrana (8)

Los GCO ejercen la mayoría de sus efectos a través de receptores que se encuentran en la mayoría y posiblemente en todas las células (21)

Los GCO se encuentran circulando en la sangre ya sea en forma libre o unidos a la proteína transportadora (CBG o transcortina, es una globulina). Los GCO sintéticos tienen menos afinidad por la CBG que el Cortisol y se difunden más activamente en los diferentes tejidos. Los GCO circulantes en forma libre pueden difundirse libremente a través de la membrana plasmática y ligar receptores citoplásmicos de GCO de alta afinidad (proteína fosforilada de 95 kd, que pertenece a la superfamilia de las proteínas reguladoras, formada por al menos tres regiones) (20,21)

Con métodos de biología molecular, se ha efectuado clonación de los receptores para las hormonas corticosteroides, y se ha determinado la estructura de los mismos. El receptor humano de GCO fue clonado en 1985 y consta de tres dominios funcionales. El dominio enlazante de DNA se encuentra situado al centro de la molécula y reconoce secuencias específicas de DNA denominadas elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE). El segundo dominio se encuentra en la región terminal carboxilica e interactúa con el esteroide específico siendo el dominio enlazante del ligando, el tercer dominio inmunogénico se encuentra en la región amino terminal (ver figura 19) (8,21)

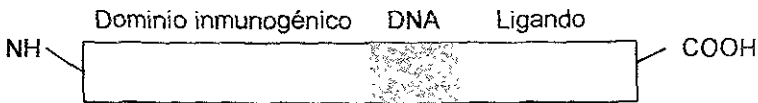


FIG 19: RECEPTOR HUMANO DE GLUCOCORTICOIDES.

El receptor no activado se encuentra en el citosol formando un complejo molecular que incluye al receptor (R); proteínas de shock térmico 90 y 70 (HSP) que es un miembro de la familia de choque por calor de proteínas inducidas por estrés; e inmunofilina (IP) de 56 kDa, una del grupo de proteínas intracelulares que se une a los inmunosupresores ciclosporina y tacrolimo (antes FK506). El receptor, la inmunofilina y las proteínas de shock térmico 70 y 90 forman el complejo de transporte. Este complejo transporta el GCO del citoplasma al núcleo. La proteína de shock térmico 90 (HSP90) al unirse al receptor facilita la interacción con el ligando que cuando se enlaza, produce que el receptor se disocie del complejo heterooligomérico HSP-R-IP-S y se transloca al núcleo como compuesto R-S para enlazarse al dominio ligando del gen y es reconocido por el elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE). Este se encuentra entre las

cadena de DNA, reconoce la secuencia de aminoácidos y lo incorpora a su estructura. El consenso reconocido en la actualidad en cuanto a la secuencia de DNA del elemento de respuesta a glucocorticoides es GGTAAnnTGGTCT, donde n es cualquier nucleótido (8, 20, 21)

Una vez enlazados el complejo R-S a los GRE del gen los complejos modulan la velocidad de transcripción y translación de los genes de respuesta a los GCO correspondientes, aparentemente alterando la síntesis de RNA mensajero que codifica para la producción de nuevas proteínas o alterando la función de las existentes por dos vías una negativa (transrepresión) que implica la inhibición de proteínas reguladoras de la síntesis de DNA como AP-1 y NF- $\kappa$ B necesarias para la síntesis de citocinas proinflamatorias, y otra positiva (transactivación) al alterar la síntesis de proteínas fundamentales en la estructura celular, ejemplo. la síntesis de citocinas reguladoras de la respuesta de linfocitos Th 1; estas dos vías se les llama GRE-positivos o GRE-negativos dependiendo del gen sobre el cual ejerce su acción el complejo (20,21)

Existen varios pasos en la vía que lleva de DNA a proteína y hay evidencia de que los GCO pueden regular todos los pasos. Las células pueden controlar las proteínas que producen a través de.

- Controlar cuándo y qué tan frecuente un gen determinado es transcrito (control de transcripción);
- Controlar cómo se procesa el RNA transcrito (control de procesamiento de RNA);
- Seleccionando cuáles RNAm en el núcleo celular son trasladados al citoplasma (control de transporte de RNA);
- Seleccionando cuáles RNAm en el citoplasma son trasladados por los ribosomas (control de translocación),
- Desestabilizando en forma selectiva ciertas moléculas de RNAm en el citoplasma (control de degradación de RNAm);
- Activando o desactivando en forma selectiva moléculas protéicas específicas después de que han sido sintetizadas (control de actividad protéica) (21) El mecanismo de acción de los glucocorticoides se esquematiza en la figura 20.

Los GCO ejercen efectos moduladores negativos sobre la transcripción a través de interacción no covalente del complejo R-S activado por el heterodímero C-Jun/C-Fos que se enlaza al sitio (AP-1) de la proteína activadora de genes de varios factores de crecimiento y citocinas, además de reprimir la expresión de genes clase II del CPH (21)

Otro de los mecanismos aceptados, especialmente observados con el uso de dosis grandes de metilprednisolona, es el fenómeno de disolución que sufren los GCO en las membranas celulares, lo que afecta las propiedades fisico-químicas y

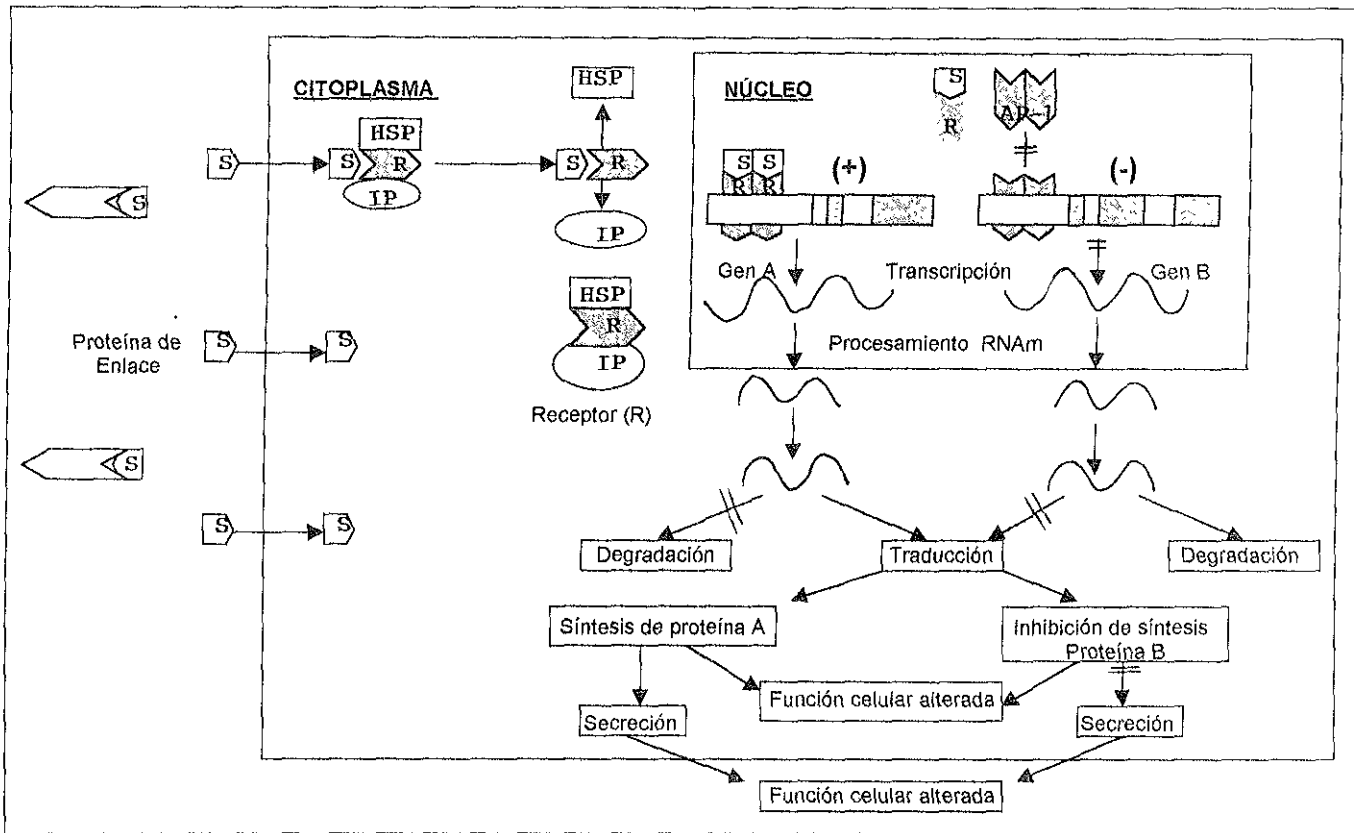


FIG 20: MODELO CLÍNICO DE ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES

la actividad de las proteínas asociadas a éstas. La consecuente disminución de la entrada de calcio y sodio, disminuirá el ATP utilizado por la membrana interna de las mitocondrias para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, en consecuencia la desacoplación causaría trastornos del funcionamiento celular; como por ejemplo la interferencia en el fenómeno de activación linfocitaria, que requiere de elevadas concentraciones de calcio, para poder realizarse (20)

### Efectos de los Glucocorticoides sobre la inmunidad celular

Con la administración de GCO se originan cambios importantes en la serie blanca. En humanos una dosis única de GCO da como resultado una disminución del 70% en linfocitos circulantes y de 90% de monocitos circulantes. Los linfocitos T, en especial Th, son depletados de la circulación en forma más importante que las células B. En general los linfocitos T son más sensibles a los efectos inmunosupresores de los GCO que los linfocitos B. Los GCO inhiben generalmente la reacción inmune mediada por células. Los pacientes que reciben GCO son frecuentemente anérgicos. La anergia inducida por esteroides puede ser secundaria a un reclutamiento alterado de macrófagos hacia la piel y a su supresión en las funciones de macrófagos y células T. Entre las 4 a 6 horas se encuentra linfopenia, monocitopenia y eosinopenia, así como neutrofilia; esto se deriva de las acciones que a continuación se describen:

Los linfocitos T, B y los macrófagos son parte esencial en la respuesta inmune, mientras que los eosinófilos y los neutrófilos están más en relación con el proceso inflamatorio

Se ha postulado que la linfopenia es consecuencia de dos grandes fenómenos.

1. Redistribución temporal desde el compartimiento intravascular a los tejidos linfoides,
2. Bloqueo de su funcionamiento central y periférico (apoptosis).

El mecanismo de mayor importancia es el de apoptosis, especialmente en las células T inmaduras (timocitos y linfocitos transformados). Teóricamente sería la consecuencia de dos señales distintas y antagónicas. La activación de la célula, por ocupación del receptor de células T (TCR), por una molécula cuya síntesis podría ser inducida por el GCO, y la inducción de genes líticos. La importancia de esto radica en que tendrían un papel importante en la selección negativa, ya que su activación se realizaría antes de entrar en contacto con autoantígenos lo que no permitiría su sobrevivencia

La selección periférica, también sería influenciada por señales de activación que causarían apoptosis y la modulación de citocinas que contribuirían a este fenómeno (ejemplo. el FNT- $\alpha$  incrementa la expresión de receptores de GCO y la disminución de la secreción de IL-2 disminuye su proliferación)

Los GCO tienen mínimo efecto sobre la diferenciación de células B en células plasmáticas. Después de la administración de dosis diarias altas de Prednisona se observa disminución de niveles de inmunoglobulinas en 2 a 4 semanas por aceleración de su catabolismo y disminución en síntesis.

En relación al sistema monocito-macrófago y a los eosinófilos, se sabe que su disminución es consecuencia de al menos dos eventos.

1. Redistribución similar a la observada con los linfocitos.
2. La inhibición de su activación por citocinas cuya secreción podría ser inducida por los GCO (favoreciendo la respuesta Th2 e inhibiendo la respuesta Th1)

Es importante recordar que los macrófagos cumplen un importante papel en la respuesta celular tardía, y que ésta se ve alterada por el uso de GCO. Esto sería consecuencia de los eventos:

- Antagonizan su diferenciación e inhiben sus funciones.
- Inhibición de sustancias quimiotácticas (ejemplo: factor activador y quimiotáctico de macrófagos (MCAF) y disminución de la respuesta al factor inhibidor de macrófagos (MIF)).
- Disminuir la mielopoyesis y la expresión de antígenos clase II inducidos por IFN $\gamma$
- Bloquear la liberación de IL-1, IL-6, FNT- $\alpha$  y bloquear la función del receptor Fc.
- Disminuir la producción y liberación de PG y leucotrienos (LT).
- Disminuir la actividad tumoricida y microbicida de macrófagos activados, esto ocasionado por la imposibilidad para la fagocitosis y para migrar a los sitios inflamatorios

Los GCO disminuyen la cuenta de basófilos y eosinófilos circulantes, también la acumulación de eosinófilos y mastocitos en sitios de reacción alérgica; inhiben la liberación de histamina y los leucotrienos C4 por basófilos e inhiben la degranulación de mastocitos.

La neutrofilia observada en respuesta a la administración de GCO, puede ser secundaria a los siguientes eventos:

1. Liberación aumentada por la médula ósea.
2. Incremento en la vida media de los neutrófilos circulantes.
3. Imposibilidad para migrar a los sitios inflamatorios o fuera del sistema circulatorio.

De estos el más importante es la imposibilidad que tienen para migrar a los sitios inflamatorios. Se conoce el papel que juega el endotelio vascular en el proceso de adhesión de los neutrófilos a su superficie, para posteriormente migrar al sitio de



inflamación. Esto es facilitado por la expresión de molécula-1 de adhesión endotelial linfocitaria (ELAM-1) y molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1). La diapédesis sería facilitada por moléculas de adhesión del neutrófilo a plaquetas-endotelio PECAM. Esto ante la presencia de estímulos provenientes del daño endotelial, la activación celular y la consiguiente producción de citocinas como IL-1, IL-8, FNT- $\alpha$  e IFN $\gamma$ .

Los GCO inhiben la adhesión de los neutrófilos a células endoteliales, causando la neutrofilia observada después de su administración. Al inhibir la activación y función de este grupo celular disminuye la permeabilidad vascular e inhiben la expresión de antígenos clase II. Los GCO también inhiben la secreción de proteína C3 y el factor B de la vía del complemento, formación de IL-1 y metabolitos del ácido araquidónico en particular la expresión de COX-2.

En los fibroblastos, los GCO suprimen la proliferación y síntesis de factor de crecimiento, síntesis de proteína incluida colágenas, inducen transcripción de RNAm de fibronectina; inhiben IL-1, síntesis de metaloproteínas inducida por FNT- $\alpha$  y expresión de COX-2.

#### Efectos de los glucocorticoides sobre prostaglandinas y citocinas.

La liberación de PG es disminuida por los GCO. Existen dos isoformas de la fosfolipasa A2, una forma secretora sFA2 y otra citosólica cFA2 las cuales están implicadas en la inflamación. Estas enzimas catalizan la liberación de ácido araquidónico que es convertido a PG por COX-1 y COX-2. Recientemente se ha demostrado una inducción coordinada tanto de cFA2 y COX-2-RNAm por citocinas proinflamatorias que correlacionan con un incremento en la liberación de PGE2.

Las alteraciones ocasionadas por el uso de GCO sobre la síntesis y patrón de secreción de citocinas que se aceptan actualmente son:

- Inhibición de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y FNT- $\alpha$
- Inhibición de factores quimiotácticos con el factor quimiotáctico y activador de monocitos (MCAF), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, también se le llama factor de crecimiento hematopoyético) y la IL-3.
- Inhibición de citocinas que intervienen en la activación linfocitaria IL-2, IL-2R, IL-4 e IFN $\gamma$
- Favorecen la respuesta Th2 sobre la Th1 (la más importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes). También inducen la secreción del factor transformador de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) que es un potente inhibidor de las funciones de las células T, aunque las consecuencias de esto no son claras, se postula que podrían intervenir en la activación linfocitaria y la migración a los sitios de inflamación (20,21)

## Farmacocinética

La Hidrocortisona y muchos congéneres, incluso los análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral. Algunos ésteres hidrosolubles de la Hidrocortisona y sus congéneres sintéticos se administran por vía intravenosa para alcanzar con rapidez cifras altas del medicamento en los líquidos corporales. Se obtienen efectos más prolongados mediante inyección por vía intramuscular de suspensiones. Cambios menores de la estructura química pueden alterar mucho la velocidad de absorción, el tiempo de inicio de la acción y la duración del efecto.

Los glucocorticoides también se absorben a la circulación sistémica desde sitios de administración local, como espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias.

Luego de la absorción, bajo circunstancias normales, 90% o más del Cortisol en plasma se une de manera reversible a proteína. Únicamente la fracción de corticoide (CO) no unida puede entrar en las células para mediar los efectos del CO. Dos proteínas plasmáticas explican la mayor parte de la capacidad de unión a esteroides: la globulina de unión a corticosteroide (CBG, también denominada transcortina), y la albúmina. La CBG es una  $\alpha$ -globulina secretada por el hígado, que tiene afinidad alta por los esteroides, pero capacidad total relativamente baja de unión, en tanto que la albúmina, también es producida por el hígado, posee afinidad reducida pero capacidad de unión relativamente grande. A concentraciones normales o bajas de corticosteroides, la mayor parte de la hormona está unida a proteína. A cifras más altas de esteroides, se excede la capacidad de unión a proteína, y una fracción mucho mayor del esteroide existe en estado libre. Los corticosteroides compiten entre sí por sitios de unión en la CBG. Esta última tiene afinidad relativamente alta por el Cortisol y casi todos sus congéneres sintéticos, y afinidad baja por la Aldosterona y los metabolitos de esteroides conjugados con glucurónido; de ese modo, se encuentran porcentajes más grandes de estos últimos esteroides en la forma libre.

Todos los esteroides suprarrenocorticales y sus congéneres sintéticos con actividad biológica poseen un doble enlace en la posición 4,5 y un grupo cetona en el carbono 3. Como regla general, el metabolismo de las hormonas esteroides comprende adiciones secuenciales de átomos de oxígeno o hidrógeno, seguidas por conjugación para formar derivados hidrosolubles. La reducción del doble enlace 4,5 ocurre en sitios tanto hepáticos como extrahepáticos, lo que da por resultado compuestos inactivos. La reducción subsecuente del substitutivo 3-cetona al derivado 3-hidroxil, con formación de tetrahidrocortisol, únicamente ocurre en hígado. Casi todos esos esteroides con reducción del anillo A se conjugan mediante el grupo 3-hidroxil con sulfato o glucurónido por medio de reacciones enzimáticas que tienen lugar en el hígado y en menor grado, en los riñones. Los ésteres de glucurónidos sulfato resultantes forman derivados

hidrosolubles, y son las formas predominantes que se excretan en la orina. En seres humanos, ni la excreción biliar ni la fecal poseen importancia cuantitativa (8)

#### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración.

En cantidades farmacológicas estas hormonas son inhibidores efectivos pero inespecíficos de numerosos trastornos de aparente patogenia inmune. Típicamente el tratamiento es más efectivo para suprimir las manifestaciones de las reacciones inflamatorias agudas. En contraste, a menudo no previene las complicaciones en el largo plazo de los procesos inmunopatológicos crónicos.

No hay reglas definitivas para la administración de los esteroides, pero casi todos los protocolos se adaptan a uno de tres patrones. El primero es empleado si estos fármacos van a administrarse durante lapsos prolongados, implica el uso de la cantidad mínima necesaria para suprimir de forma parcial, las manifestaciones de la enfermedad. Un ejemplo de esto está dado por el paciente con AR que es tratado con 7.5 a 10 mg/día de Prednisona.

Con el segundo enfoque se emplean dosis más altas en un intento por suprimir de forma rápida y completa las manifestaciones de una enfermedad inmunológicamente mediada. Se administran 1 a 2 mg/kg/día de Prednisona en una sola dosis o divididos en varias dosis. Este tipo de tratamiento se emplea a menudo en los trastornos que es probable que causen la muerte del paciente como la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), el lupus eritematoso sistémico (LES) y la glomerulonefritis aguda inmunológicamente inducida

El tercer patrón consiste en la administración de dosis muy altas de un preparado intravenoso de corticosteroide (10 a 30 mg/kg de Metilprednisolona). Estas dosis ultraelevadas en general se reservan para las enfermedades potencialmente letales (que amenazan la vida). También se han utilizado de forma exitosa para revertir reacciones agudas de rechazo de aloinjertos. Casi todos los estudios sugieren que los efectos inmunológicos de estos protocolos con dosis masivas de esteroides no difieren significativamente de los obtenidos con dosis más convencionales. Si bien no se ha demostrado la superioridad terapéutica de estos regímenes en estudios controlados, numerosos informes implican su efectividad (7)

La terapia con GCO ha sido usada en varias situaciones clínicas en las cuales se requieren efectos tanto antiinflamatorios como inmunosupresivos. La lista es muy amplia e incluye enfermedades de la colágena vasculares, particularmente LES, AR, profilaxis y tratamiento de rechazo a transplante de órganos, asma severa, hipersensibilidad o estados alérgicos tardíos, síndrome nefrótico idiopático de niños,

enfermedades de granulomatosis no infecciosa tales como sarcoidosis, una gran gama de condiciones dermatológicas y oftalmológicas y diversas enfermedades más (23,8)

### Efectos adversos

El uso terapéutico de corticosteroides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroide, y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas. Los efectos adversos de esas dos categorías en potencia ponen en peligro la vida y necesitan valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente.

La supresión de la terapéutica con corticosteroides plantea diversas decisiones difíciles. El problema más frecuente es un agravamiento de la enfermedad fundamental, para la cual se prescribieron esteroides, según comenta Sullivan (8) en 1982. La complicación más grave del cese de esteroides, la insuficiencia suprarrenal aguda, depende de la supresión demasiado rápida de corticosteroides, luego de tratamiento prolongado, ante el cual ha quedado suprimido el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal.

Además de las consecuencias que aparecen por la supresión del eje HHS, hay otras complicaciones que sobrevienen por el tratamiento prolongado de corticosteroides. Esas incluyen

- Anormalidades del líquido y electrolitos que pueden causar alcalosis hipopotasémica, edema e hipertensión
- Hipertensión es una manifestación relativamente frecuente en personas con exceso de glucocorticoides endógenos, y puede observarse también en pacientes tratados con GCO que carecen de actividad mineralocorticoide apreciable.
- Hiperglucemia con glucosuria por lo general puede tratarse con dieta, o insulina, o ambas.
- Reacciones inmunitarias, debido a sus muchos defectos que inhiben al sistema inmunitario y a la respuesta inflamatoria, el uso de GCO también se relaciona con incremento de la sensibilidad a infecciones
- Posible riesgo de úlceras pépticas, se cree que hay un vínculo entre el tratamiento con GCO y las úlceras pépticas. El posible inicio de hemorragia y perforación en esas úlceras, y su inicio insidioso hacen que éstas, sean un problema terapéutico.
- La miopatía, caracterizada por debilidad de los músculos de la parte proximal de las extremidades, se observa en ocasiones en sujetos que toman corticosteroides a dosis grandes y forma también parte del cuadro clínico en individuos con síndrome de Cushing endógeno. Puede ser de gravedad suficiente como para alterar la ambulación y es una indicación para suspender el tratamiento.

- Cambios conductuales. según Haskett (8), las alteraciones conductuales se observan a menudo después de administrar GCO y en sujetos que tienen síndrome de Cushing a consecuencia de hipercortisolismo endógeno, esas alteraciones pueden adoptar muchas formas, entre ellas nerviosismo, insomnio, cambios del estado de ánimo o de la psique y psicosis manifiesta.
- Las cataratas constituyen una complicación bien establecida de la terapéutica con GCO y se relaciona tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento
- Los niños parecen tener riesgo particular. El cese de la terapéutica puede no generar resolución completa de las opacidades, y es posible que las cataratas progresen a pesar de la reducción del tratamiento o conclusión del mismo.
- La osteoporosis y las fracturas por compresión de vértebras son complicaciones frecuentes y graves de la terapéutica con GCO en sujetos de todas las edades, y se relacionan tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Un estimado razonable es que 30 a 50% de los pacientes que requieren tratamiento prolongado con GCO presentarán finalmente osteoporosis.
- Osteonecrosis, la necrosis aséptica del hueso puede complicar la terapéutica a largo plazo con GCO, y se ha informado también después de periodos breves de tratamiento con dosis altas. La cabeza del fémur queda afectada con mayor frecuencia, pero también puede haber afección de otras articulaciones grandes. El dolor y la rigidez articulares pueden ser los síntomas más tempranos, y el síndrome suele progresar de modo que finalmente se requiere reemplazo de la articulación..
- Retraso del crecimiento, puede sobrevenir por administración de dosis relativamente pequeñas de GCO en niños (8)

En la tabla 7 se muestran las características de los glucocorticoides

#### 4.1.2 Tratamiento farmacológico de fondo.

Consiste en medicamentos que parecen detener la evolución de la enfermedad, algunas veces también se les llama medicamentos de segunda línea. Este grupo está conformado por Glucocorticoides y Antineoplásicos (inmunosupresores en común), Antipalúdicos, Oro y D-pencilamina.

#### Respuesta inmunitaria.

La respuesta inmunitaria está compuesta de dos mecanismos principales: inmunidad mediada por células, e inmunidad humoral (por anticuerpos). Ambas respuestas poseen un alto nivel de especificidad orientado a epítopos antigénicos expresados en componentes moleculares de agentes infecciosos, células heterólogas (de trasplante) o transformadas (cancerosas), e incluso células autólogas (autoinmunidad). En la figura 21 se detallan los componentes celulares que intervienen en la respuesta inmunitaria. Las poblaciones celulares que participan en dicha respuesta liberan diversos factores de crecimiento y activación solubles (citocinas), e

TABLA 7 CARACTERÍSTICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis y vía	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas	Efectos secundarios	Interacciones farmacológicas
Cortisol o Hidrocortisona	Nositrol Flebocortid "100" y "500"	Frasco ampula: 100 y 500 mg	100 a 500 mg en intervalos de 4 a 6 horas según respon- da el paciente	Los esteroides alteran el metabolismo celular donde, al llegar estos al núcleo y unirse al DNA provoca la desrepresión de los genes y modificar la producción de proteínas que actúan de diversas formas aumentando o suprimiendo funciones celulares específicas.	Junto con otros inmunosupresores evitan el rechazo a trasplantes. A dosis bajas se utilizan para evitar la enfermedad aguda de injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea. Disminuir reacciones alérgicas con globulinas antilinfocinas o anticuerpos monoclonales. Tratar algunas enfermedades autoinmunes como insuficiencia suprarrenal, lupus eritematoso sistémico, AR, poliartritis.	Causan dos tipos de efectos adversos: 1) Debidos a la supresión del tratamiento con corticosteroides, como insuficiencia suprarrenal. 2) Debidos al uso continuo de dosis suprafisiológicas ejemplos: reacciones inmunitarias, úlceras, miopatía, cambios conductuales, cataratas, osteoporosis, osteo necrosis, hiperglucemia, retraso del crecimiento, redistribución de grasa, estrías, equimosis e hirsutismo.	El uso con fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina, incrementa el metabolismo de los CO reduciendo sus efectos. El uso con diuréticos que eliminan K aumentan hipocalcemia. Con glucósidos cardiacos aumenta arritmias o toxicidad por digital. Con anticoagulantes cumarínicos puede aumentar o disminuir sus efectos. Con AINE o alcohol pueden aumentar la ocurrencia o severidad de úlceras GI.
Prednisona	Meticorten y otros	Tabletas 5, 20, 50 mg	5 a 60 mg por día				

intervienen de manera decisiva en el inicio y la regulación de estas respuestas inmunitarias

En términos generales las citocinas poseen múltiples efectos en diferentes tipos celulares, a menudo comparten efectos similares o sinérgicos y quizá actúen en la respuesta inmunitaria en muy diversos mensajes moleculares que orquestan las proteólisis y generación de péptidos que interactúan (con 8 a 14 aa de longitud) y el control de las células individuales que componen dicha respuesta

El reconocimiento de antígenos específicos por parte de los linfocitos T comprende un receptor en la superficie de dichas células (receptor propio de células T), que reconoce y se liga a secuencias breves de péptidos unidos al complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en la superficie de las células de presentación del antígeno. Para generar o inducir una respuesta inmunitaria mediada por células T CD4, las células especiales de presentación del antígeno (células dendríticas, macrófagos y células B activadas), internalizan la proteína activada, con ulterior más tarde son armados (ensamblados) con moléculas CPH clase II y expuestos en la superficie celular. La unión de receptores específicos de los linfocitos T del complejo de péptido-CPH clase II activa la célula CD4 para que prolifere y con ello, libere linfocinas, estas células CD4 inmunitarias median la hipersensibilidad tardía (reacción inflamatoria) cuando establecen contacto con el mismo CPH II y péptidos

Además, esta respuesta por parte de los linfocitos T CD4, con la generación de linfocinas, es una condición necesaria para que se originen los otros dos componentes de la respuesta inmunitaria, que son linfocitos T citolíticos, y la respuesta de anticuerpos. Por tanto, las células CD4 han sido llamadas "auxiliares".

El receptor de células T de las células CD8 es específico para el complejo de péptido-CPH clase I en la superficie de las células presentadoras del antígeno. En el organismo casi todas las células de este último tipo expresan también CPH clase II. El componente peptídico del CPH clase II deriva de proteínas endógenas sintetizadas dentro de las células (como infecciones virales, transformación maligna o antígenos de trasplante). Las proteínas exógenas son expresadas por las células presentadoras de antígeno y se ligan dentro del surco de los péptidos de CPH clase I, para su presentación. El reconocimiento y la unión del receptor de células T CD8 al complejo péptido-CPH clase I, en forma concertada con las linfocinas de las células auxiliares CD4, hacen que se produzcan células T citolíticas capaces de hacer lisis directa de las células predeterminadas o "células objetivo", si estas últimas poseen en su superficie el complejo específico de péptido-CPH

La respuesta inmunitaria humoral es mediada por linfocitos B y sus receptores de superficie (inmunoglobulinas de membrana), que reconocen epítopos expresa-

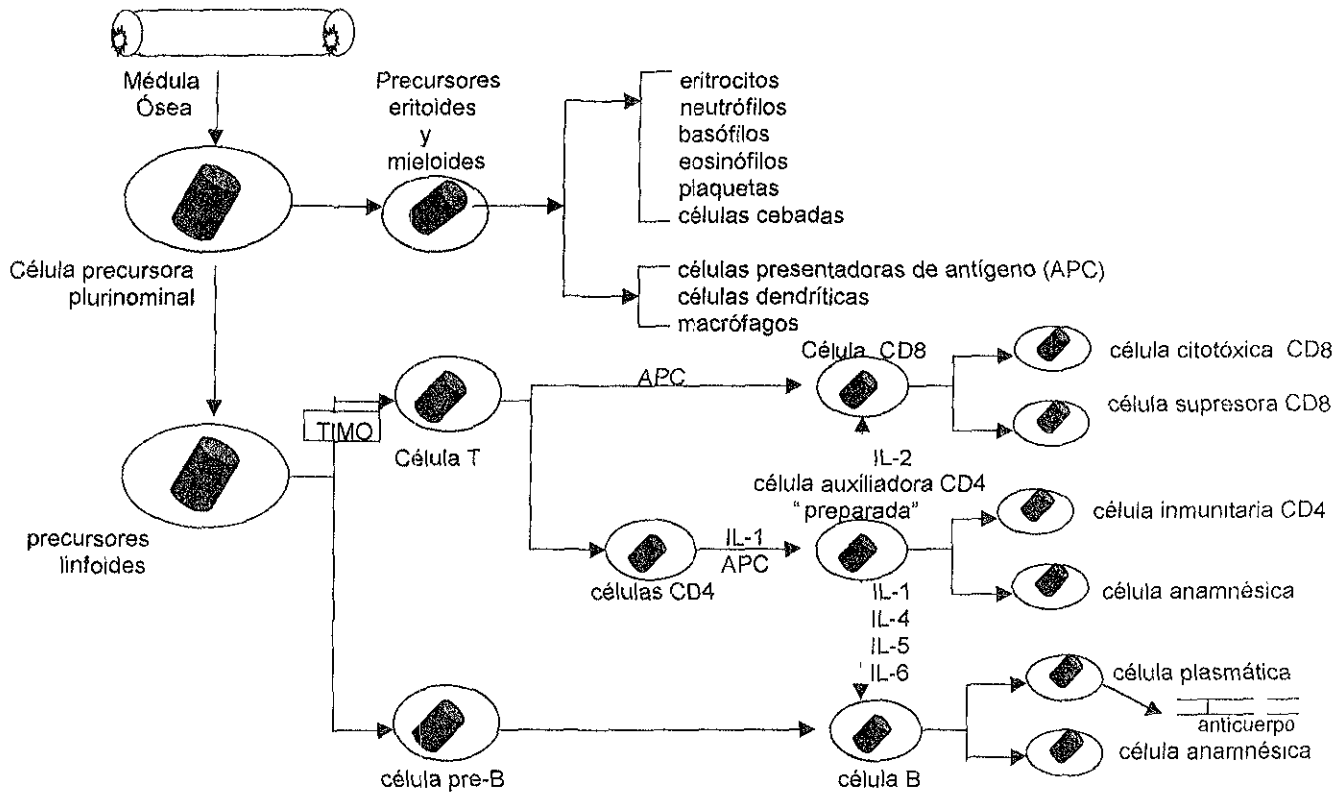


FIG. 21. ESQUEMA GENERAL DEL ORIGEN Y RELACIÓN DE LAS CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNITARIA.



dos en la superficie de moléculas proteínicas intactas. La generación de una respuesta de anticuerpos necesita de la activación de las células T auxiliares CD4 por interacción de las células CD4 y por linfocinas con células B cuyo receptor superficial de inmunoglobulina se ha ligado al antígeno proteínico. Si se produce esta respuesta coordinada, las células B proliferan, se diferencian en plasmocitos y secretan moléculas de anticuerpos que se ligan a epitopos en las superficies de las moléculas proteínicas.

La respuesta inmunitaria inicial (primaria) evoluciona en un lapso de ocho a catorce días. Parte de ella incluye la generación de linfocitos B y T "anamnésicos", que permiten contar con un sistema a largo plazo para una respuesta inmunitaria rápida con la nueva exposición del antígeno (respuesta anamnéstica o secundaria), esto permite que se originen células T inmunitarias y anticuerpos en términos de uno a tres días de exposición al antígeno para control rápido o destrucción del estímulo inmunitario (8)

#### 4.1.2.A. Inmunosupresores.

Los agentes farmacológicos capaces de suprimir las respuestas inmunes han adquirido una importancia creciente en la clínica médica. Los fármacos inmunosupresores sirven para reducir la magnitud de reacciones auto-dirigidas y por lo tanto sean potencialmente capaces de prevenir el daño hístico resultante. Ninguno de los inmunosupresores inhiben en forma selectiva una respuesta única: más bien, todos promueven un estado de hiporreactividad inmune generalizada. Como resultado de esta supresión inmune global se alteran las reacciones no deseadas. Sin embargo, como consecuencia de la inmunosupresión, los pacientes tratados son más susceptibles a las infecciones y pueden tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedades malignas seleccionadas. Aun más, todos los fármacos inmunosupresores disponibles son altamente tóxicos (7)

Los principios siguientes son fundamentales para el logro de una inmunosupresión clínicamente eficaz.

1. Las respuestas inmunitarias primarias iniciales se pueden suprimir con mayor facilidad y eficacia que las secundarias o anamnésticas. Las primeras fases en la respuesta inmunitaria primaria, es decir, el procesamiento antigénico, la proliferación celular, la síntesis de linfocina y su diferenciación, son más sensibles a la terapia inmunosupresora. En cambio, una vez que se establece la memoria inmunitaria, el tratamiento inmunosupresor tendrá, en términos generales, sólo efectos modestos.

Los estadios de la respuesta inmune difieren de forma marcada en cuanto a su susceptibilidad a los agentes inmunosupresores. Los sucesos celulares asociados con un estímulo antigénico pueden dividirse en dos fases, denominadas fase de

inducción y fase establecida o efectora (figura 22) La primera fase es el intervalo entre la sensibilización y la generación de los efectores inmunes finales, se caracteriza por la rápida expansión proliferativa de linfocitos sensibles a antígenos. Una vez que se han generado los efectores finales, se considera que la reacción ha ingresado en la fase establecida y la gran mayoría de las células que median la respuesta inmune ya no están en una fase proliferativa activa. Esto explica la observación acerca de que casi todos los fármacos citotóxicos presentan una eficacia máxima si el período de administración del fármaco coincide con la fase de inducción. Sin embargo, una vez que la reacción ha entrado en la fase establecida, los agentes citotóxicos son considerablemente menos efectivos. Aun más, una vez que se han generado los linfocitos de memoria, es casi imposible borrar la memoria inmunogénica.

2. Los agentes inmunosupresores no tienen el mismo efecto en todas las respuestas inmunitarias. La efectividad de un agente inmunosupresor en la respuesta primaria depende enormemente del momento de su administración en relación con la estimulación antigénica inicial. Sobre la base de su intervalo efectivo, los agentes inmunosupresores se dividen en tres grupos; Grupo 1: agentes que ejercen su máxima actividad inmunosupresora cuando se administran exactamente antes que el antígeno.

Este grupo incluye los corticosteroides, la irradiación y las mostazas nitrogenadas no específicas del ciclo; Grupo II: agentes que tienen propiedades inmunosupresoras sólo si se administran durante el período inmediatamente posterior a la estimulación inmunológica. Específicamente, estos compuestos no inhiben las respuestas si se emplean antes que el antígeno. Los agentes de este grupo se catalogan como fármacos específicos de fase e incluyen la Azatioprina y al Metrotexate; Grupo III, agentes capaces de inhibir las respuestas inmunes si se administran antes o después de la estimulación antigénica. Comparativamente, estos fármacos ejercen sus actividades supresoras máximas cuando se administran poco después del estímulo inmune. Farmacológicamente, se considera que estos fármacos son agentes específicos del ciclo, la Ciclofosfamida es el fármaco de este grupo más ampliamente usado.

3. Los fármacos inmunosupresores pueden ejercer efectos tóxicos diferenciales sobre los linfocitos T y B. La Ciclofosfamida parece causar una reducción proporcionalmente mayor del número de los linfocitos B que de las células T. En contraste, la Azatioprina parece ser un inhibidor más potente de las respuestas mediadas por las células T.

4. En ciertas circunstancias un fármaco inmunosupresor puede provocar un efecto paradójico; a saber, el aumento de una respuesta específica. Originalmente se observó que la irradiación administrada varios días antes de una estimulación antigénica llevaba a una respuesta de anticuerpos mayor que lo normal. Se obser-

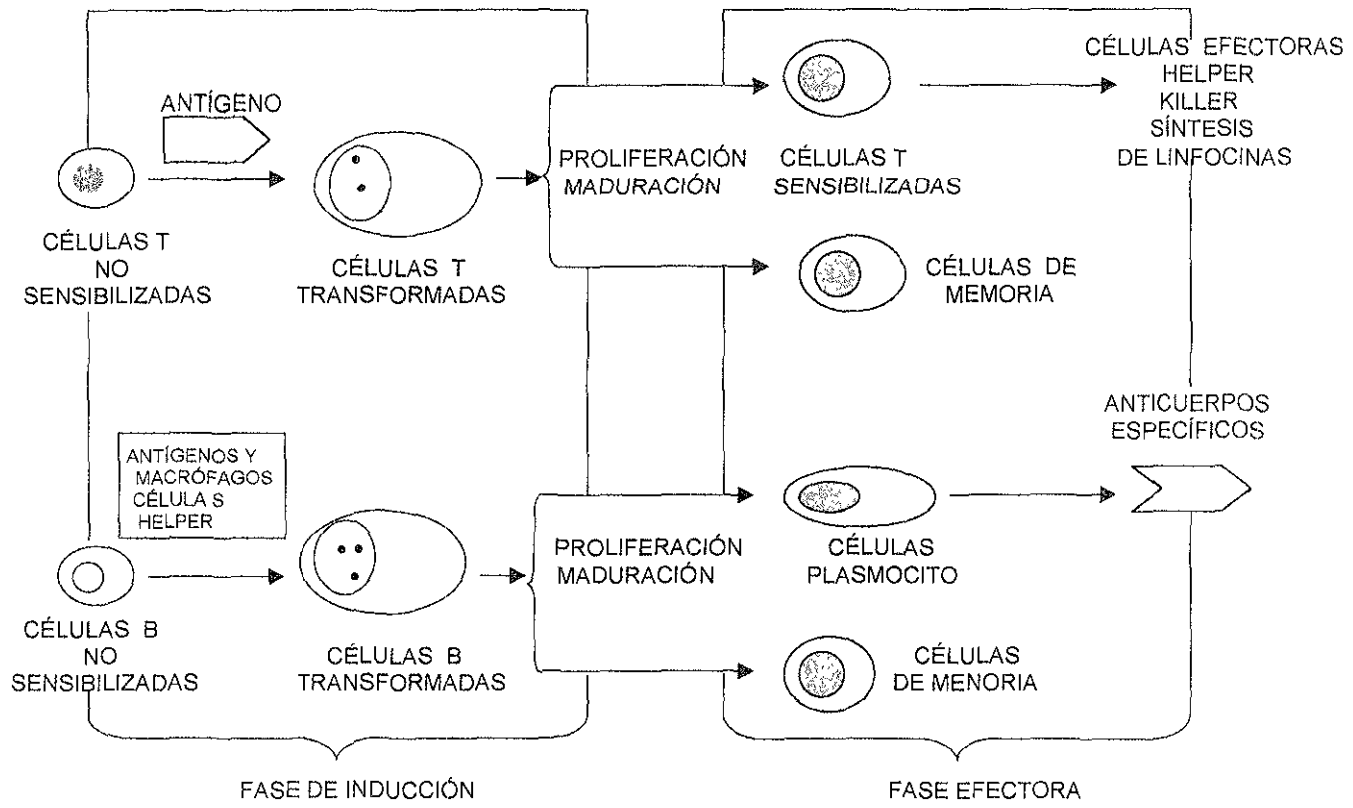


FIG 22. DESARROLLO DE UNA RESPUESTA INMUNE

varon efectos similares en la 6-mercaptopurina (6-MP), el compuesto madre de la Azatioprina, cuando se empleó antes del estímulo antigénico.

5 Tanto en los animales como en los seres humanos la capacidad para inhibir las manifestaciones de una respuesta inmune puede ser resultado de otras actividades farmacológicas además de la inmunosupresión. La expresión de la mayoría de las respuestas inmunes involucra la participación de linfocitos inmunológicamente competentes y de efectores inespecíficos, incluyendo neutrófilos y monocitos. La cantidad o las funciones de estas células fagocíticas pueden ser alteradas por los fármacos inmunosupresores, un efecto que puede modificar o anular la expresión de una respuesta en particular. Por lo tanto, las propiedades antiinflamatorias de un agente específico pueden dar como resultado la aparente inmunosupresión.

En varias situaciones clínicas, el tratamiento se orienta a suprimir una respuesta inmunitaria indeseable. Las principales indicaciones actuales para la inmunosupresión incluyen; trasplantes de órganos, para trasplantar tejidos de una persona a otra se necesita suprimir la respuesta inmunitaria normal en el receptor, a fin de evitar el rechazo del tejido donado "heterólogo"; reacción de enfermedad hemolítica de Rh en el neonato y; tratamiento de trastornos autoinmunitarios, las enfermedades autoinmunitarias surgen cuando el sistema inmunitario es sensibilizado por proteínas endógenas que son reconocidas como antígenos "heterólogos", con ello se forman anticuerpos o células T inmunitarias que reaccionan con dichos antígenos, presentes en los tejidos, para ocasionar cambios destructivos.

#### Efectos adversos de la inmunosupresión.

Se tienen dos limitaciones importantes al uso general de agentes inmunosupresores. La primera es el mayor peligro de infecciones de todos los tipos, que abarcan no sólo los patógenos bacterianos, virales y micóticos usuales, sino también las causadas por oportunistas poco comunes. La segunda limitación es el mayor peligro de linfomas y cánceres similares, que se han identificado en caso de trasplantes, y de los cuales por lo menos algunos guardan relación con perturbaciones de la respuesta inmunitaria al virus de Epstein-Barr, además de otros mecanismos que no se han identificado.

#### Objetivos de la inmunosupresión con fármacos.

La descripción de la respuesta inmunitaria permite tener una idea de los sitios que es posible manipular para obtener inmunosupresión, esto ha permitido aislar y sintetizar diversos agentes que, además de delimitar las fases o etapas particulares de la respuesta inmunitaria, han sido también el punto de partida para

la obtención de otros productos de posible utilidad en estos casos. La figura 23 ilustra las etapas reguladoras críticas en la respuesta inmunitaria que es posible bloquear por sustancias específicas para producir inmunosupresión (7,8).

### 1) Corticosteroides.

Estos agentes ya se vieron en la sección anterior, ahora los veremos tratando de darles un enfoque inmunosupresor

Los fármacos que derivan de las hormonas glucocorticoides de la corteza suprarrenal se emplean ampliamente para suprimir las manifestaciones de muchas respuestas inmunes. Estos fármacos siguen usándose solos o en combinación con otros inmunosupresores para evitar el rechazo de trasplantes y para tratar cuadros autoinmunitarios. Como se mencionó anteriormente, la Hidrocortisona es un inhibidor de las reacciones inflamatorias inmunes y por ello se desarrollaron diversos compuestos esteroides sintéticos que tienen ventajas sobre el Cortisol: poseen mayores propiedades antiinflamatorias y menos actividad de retención de sal; también se diferencian del Cortisol por sus vidas medias biológicas; sus efectos antiinflamatorios persisten durante lapsos más prolongados. El esteroide más ampliamente usado es el compuesto sintético Prednisona. A pesar de las diferencias que presentan los esteroides naturales y los sintéticos, todos ejercen sus actividades antiinflamatorias e inmunomoduladoras por medio de mecanismos similares (7,8)

### Mecanismo de acción.

Todos los esteroides ejercen sus efectos por medio de una compleja serie de sucesos que finalmente alteran el metabolismo celular. Los fármacos atraviesan rápida y fácilmente las membranas celulares y en el citoplasma se unen con proteínas fijadoras de corticosteroides específicas. Los complejos esteroide-proteínas son transportados luego hacia el núcleo de la célula, donde se unen con segmentos diferentes del DNA de la célula. La unión genera la desrepresión de los genes reguladores y la posterior transcripción del nuevo RNAm. Como resultado, se forman nuevas proteínas reguladoras; éstas actúan de forma diversa aumentando o suprimiendo funciones celulares específicas (7)

Los corticosteroides producen una disminución rápida y transitoria de los leucocitos en sangre periférica, en particular después de la administración de dosis grandes. Este efecto, que dura típicamente unas horas, se considera secundario a la redistribución de los linfocitos circulantes. Después de 24 horas, el número de estas células suele volver a las cifras previas a la administración de corticosteroides.

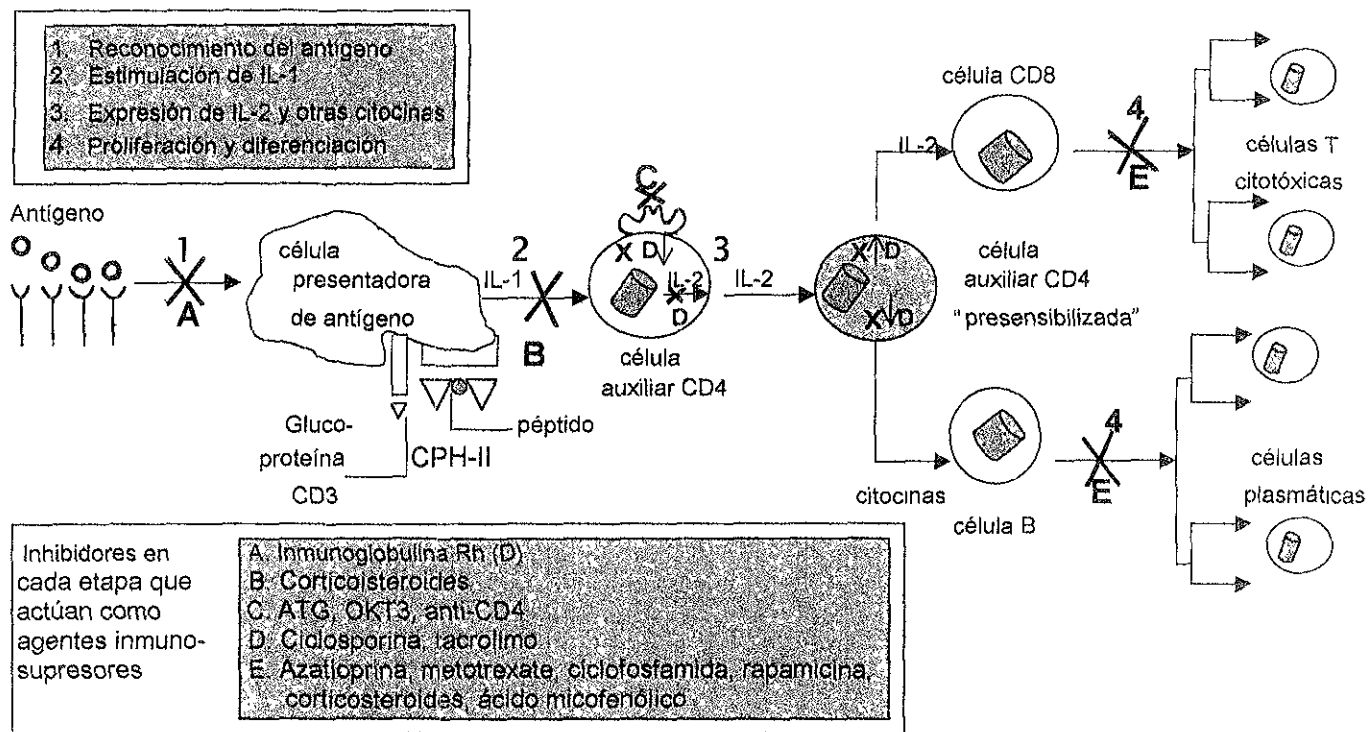


FIG. 23: SITIOS DE ACCIÓN DE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES ESPECÍFICOS EN DIVERSAS ETAPAS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.

Pueden inhibir la proliferación de células T, la inmunidad que depende de dichas células y la expresión de genes que codifican las citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, interferón  $\alpha$  y TNF- $\alpha$ ). En conjunto, estas citocinas parecen revertir la inhibición (inducida por corticosteroides) de la proliferación de células T estimuladas por mitógeno. En la figura 23 se muestran algunas de las etapas en que al parecer los corticosteroides suprimen la respuesta inmunitaria. Los compuestos de este tipo producen también los efectos antiinflamatorios inespecíficos, así como otros contra la adherencia (evitan el desplazamiento de células de inflamación de la circulación hacia los tejidos), lo cual puede contribuir todavía más a la inmunosupresión.

### Aplicaciones terapéuticas.

Los corticosteroides suelen utilizarse junto con otros inmunosupresores, para evitar el rechazo del trasplante. La revisión del rechazo agudo puede obligar a usar dosis muy grandes durante varios días. En forma típica se emplean dosis un poco menores, para evitar la enfermedad aguda de injerto contra huésped que a veces surge después del trasplante de médula ósea.

Los corticosteroides se utilizan para llevar al mínimo las reacciones alérgicas que a veces surgen con el empleo de globulina antilinfocítica o anticuerpos monoclonales. Y, por último, estos compuestos también se utilizan para tratar algunas enfermedades autoinmunitarias.

### Toxicidad.

La administración prolongada de esteroides, como se requiere para lograr la inmunosupresión necesaria para impedir el rechazo del órgano trasplantado, suele vincularse con efectos adversos que incluyen un mayor peligro de infecciones, úlceras, hiperglucemia y osteoporosis (8).

### 2) Citotóxicos

Los fármacos citotóxicos constituyen un grupo de agentes farmacológicos que pueden destruir las células capaces de autorreplicación. En el proceso de responder a un antígeno los linfocitos inmunológicamente componentes pasan del estado en reposo o intermitótico (G0) al estado de células que están proliferando en forma activa. Por lo tanto, estas células en potencia constituyen una población susceptible aunque los fármacos citotóxicos fueron introducidos originalmente como agentes anticancerosos, estudios clínicos hallaron que muchos también poseían actividades inmunosupresoras importantes y se usaron para tratar enfermedades debidas a respuestas inmunes y para inhibir las reacciones de

rechazo a los trasplantes. Diversos agentes resultaron ser altamente activos, se usan cuatro fármacos citotóxicos por sus actividades inmunosupresoras clínicas la Ciclofosfamida, la Azatioprina, el Metrotexate y el Clorambucil (que no veremos).

Si bien los linfocitos antígeno-específicos responsables de la respuesta inmune no deseada son los blancos de los fármacos citotóxicos, sus actividades inhibitoras no se limitan a un solo subgrupo de linfocitos. En diversos grados afectan a todas las células inmunológicamente competentes. Por lo tanto, el tratamiento lleva a un estado de inmunosupresión generalizada; como resultado, los pacientes tratados tienden a ser susceptibles a las infecciones oportunistas y a ciertas enfermedades neoplásicas.

Las actividades linfocitotóxicas de los diferentes fármacos citotóxicos pueden relacionarse con sus efectos tóxicos sobre las células en diferentes fases del ciclo mitótico (figura 24). Este ciclo se ha subdividido en cuatro fases: la fase G1 o fase previa a la síntesis del DNA, la fase S o fase de síntesis del DNA, la fase G2, una fase premitótica, y la fase M, la verdadera mitosis. Se considera que las células que se encuentran en un período intermitótico prolongado están en la fase G0.

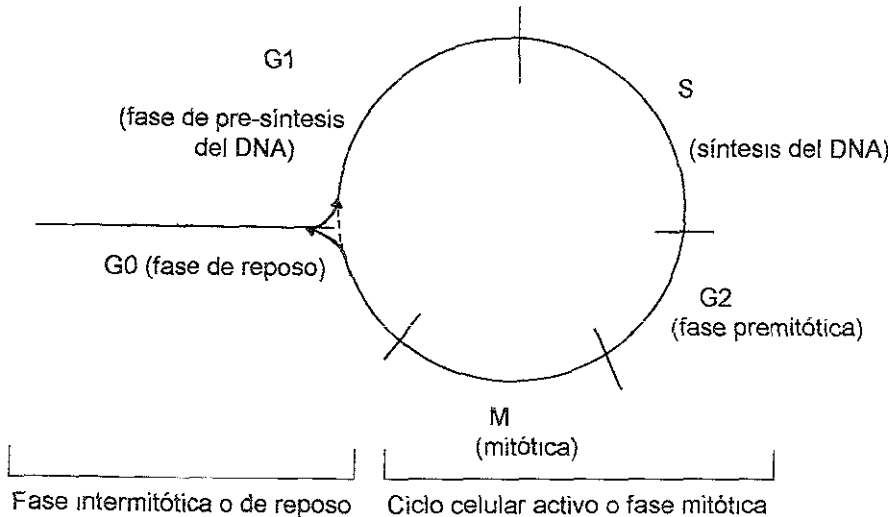


FIG. 24: CICLO MITÓTICO

Se piensa que un grupo de fármacos, que incluye a dos agentes muy empleados para la inmunosupresión, la Azatioprina y el Metrotexate, son específicos de fase. Otros agentes son específicos del ciclo, son tóxicos para las células en todos los estadios del ciclo mitótico, incluidos los linfocitos



intermitóticos (en la fase G0) Sin embargo, estos fármacos tienen actividades citotóxicas diferenciales. son más efectivos en la destrucción de células durante el ciclo celular que de células en reposo (en la fase G0). El tercer grupo, los compuestos no específicos del ciclo, es igualmente citotóxico para las células intermitóticas y aquellas que están proliferando (7,8)

Dentro de éste grupo de inmunosupresores, los que en éste caso nos interesa, son. Azatioprina, Ciclofosfamida y Metotrexate.

### 2.1) Azatioprina.

La Azatioprina es un antimetabolito purínico. Es el profármaco de la 6-mercaptopurina (6-MP) que contiene un grupo imidazol unido a un átomo de azufre en la posición 6 del anillo purínico. Se clasifica como un fármaco específico de fase. Se piensa que el agregado de la cadena lateral imidazólica incrementa su potencia inmunosupresora y aumenta la relación entre los efectos terapéuticos y los efectos tóxicos.

Nombre químico: 6-[(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il) tio] purina

Fórmula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S

Peso molecular: 277.26

Estructura química:

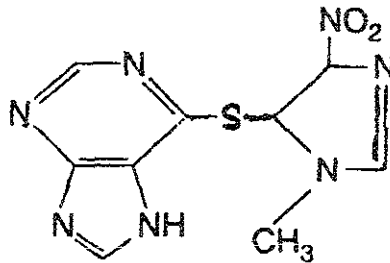


FIG.25: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA AZATIOPRINA.

### Mecanismo de acción.

Desde el punto de vista bioquímico tanto la Azatioprina como la 6-MP son análogos químicos de purinas fisiológicas: adenina, guanina e hipoxantina. Ambos fármacos actúan por medio de la inhibición enzimática competitiva bloqueando la síntesis de ácido inosínico, el precursor de los compuestos de purina ácido adenílico y ácido guanílico. Como resultado, el principal efecto es la alteración de la síntesis del DNA; esto genera una disminución de la tasa de replicación celular. Por lo tanto, este fármaco se clasifica como un agente

específico de fase Una segunda actividad menos importante consiste en la supresión de la síntesis del RNA.

La Azatioprina (AZA) parece inhibir de forma preferencial las respuestas de las células T en comparación con aquellas que son resultado de la activación de los linfocitos B Sin embargo, se suprimen tanto las respuestas mediadas por células como las respuestas humorales Además, la AZA parece reducir de manera efectiva el número de células NK y K circulantes Estas últimas son responsables de las reacciones ADCC (7)

No se sabe cuál es el mecanismo de acción de la AZA en la AR y en otras enfermedades inmunológicas, pero puede estar relacionado con la inmunosupresión (10)

### Farmacocinética.

La azatioprina se surte en preparados ingeribles e intravenosos Por vía oral se absorbe adecuadamente de vías gastrointestinales y alcanza sus niveles máximos en plasma en término de una o dos hora. Su unión a proteínas es baja (30%) Es convertida en gran parte a 6-MP que es el metabolito activo.El metabolismo es a nivel hepático, en gran parte por la Xantina oxidasa, y en los eritrocitos. Su vida media es de aproximadamente 3 horas; puede aumentar hasta 50 horas en la anuria El comienzo de la acción en AR es de 6 a 8 semanas.

Los efectos clínicos de la acción inmunosupresora pueden persistir durante largos períodos después de suspender el medicamento. La eliminación puede ser hepática o renal donde muy poca está sin metabolizar (8,10)

### Aplicaciones terapéuticas.

La AZA ha sido uno de los principales agentes utilizados para evitar el rechazo de órganos trasplantados. Se sigue usando en combinación con Ciclosporina, Prednisona o ambas La administración profiláctica suele iniciarse con dosis diarias de 3 a 10 mg/kg uno a dos días antes del trasplante de riñón o en el mismo día de la operación. La dosis habitual de sostén es de 1 a 3 mg/kg/día. Además de impedir el rechazo del órgano trasplantado, la AZA se ha utilizado también para tratar enfermedades autoinmunitarias, como AR grave y refractaria, este fármaco se clasifica como un agente de remisión de la enfermedad. También se han informado efectos benéficos en los pacientes con LES, discrasias sanguíneas autoinmunes y enfermedades neurológicas inmunológicamente mediadas Este fármaco específico de fase también puede permitir el uso de dosis más bajas de corticosteroides para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria, la hepatitis crónica activa y la enfermedad inflamatoria intestinal (7, 8).

### Interacciones farmacológicas.

Como ocurre con la 6-MP sola, la administración conjunta de alopurinol y AZA puede intensificar la toxicidad de ésta debido a que el Alopurinol inhibe la xantina, incluida la 6-MP. Por tal razón, la administración conjunta de ambos ocasiona una mayor exposición de las células a la 6-MP, con lo cual se intensifica la toxicidad. Cuando haya necesidad de darlos juntos se recomienda disminuir en 65 a 75% la dosis de AZA respecto de la dosis usual de este producto. Como los mecanismos de defensa normales están suprimidos, el uso simultáneo con vacunas de virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, aumentar los efectos secundarios adversos del virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta humoral del paciente a la vacuna (8, 10). En la tabla 8 se resumen las características de la azatioprina.

### 2.ii) Ciclofosfamida.

La ciclofosfamida pertenece a la subclase de la mostaza nitrogenada, de los agentes de alquilación. Tanto de forma experimental como clínica, este agente específico del ciclo, es un inmunosupresor muy potente con una alta relación entre los efectos terapéuticos y los efectos tóxicos. Comparativamente, la Ciclofosfamida tiene efectos supresores más sostenidos sobre las respuestas de anticuerpos humorales que aquellos atribuidos a las reacciones celulares. Ésta observación es compatible con sus mayores efectos tóxicos sobre los linfocitos B. Tiene un efecto variable sobre las respuestas mediadas por células: algunas reacciones son inhibidas y otras son incrementadas. Este último fenómeno ha sido atribuido a los efectos del fármaco sobre los linfocitos T supresores (7, 8).

Nombre químico: 2H-1,3,2-oxozafosforin-2-amina,N,N-bis(2-cloro-etil) tetra-Hidro 2-oxido, monohidrato

Fórmula molecular:  $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

Peso molecular: 279.10

Estructura química:

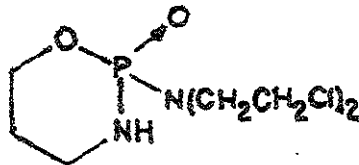


FIG. 26: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CICLOFOSFAMIDA.

34  
 TABLA 8 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA AZATIOPRINA

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis y vías de administración	Mecanismo de acción	Aplicaciones terapéuticas	Efectos adversos	Interacciones farmacéuticas
Azatioprina	Imuran Thioprine	Tabletas: 50 mg Inyección. 100 mg	Inmunosupresión en trasplantes renales: Inicial: 3-5 mg / kg oral o IV diarios. Conservar: 1-3 mg / kg AR resistente: 1 mg / kg en dosis única o 2. Si no mejora aumentar en: 0.5 mg / kg / día hasta 2.5 mg / kg / día	Agente específico de fase S, toxina de la fase S. Altera la síntesis de DNA. Suprime la síntesis de RNA. Inhibe la síntesis de purinas de novo y proteínas.	Reacciones de rechazo de trasplantes. Enfermedad injerto contra huésped crónica. Artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conectivo. Enfermedad inflamatoria intestinal. Hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria. Glomerulonefritis. Síndrome nefrótico Penfigoide, Pénfigo	Depresión de médula ósea y vías gastrointestinales provocando leucemia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, exantema, inmunosupresión intensa, artralgias, desgaste muscular, alopecia, tos, neumonitis, taquicardias, fiebre súbita, náuseas, vómito, anorexia, Pancreatitis, ulceración bucal, esofagitis, dolor de estómago.	Con Alopurinol se intensifica la toxicidad de la Azatioprina por inhibición de la xantina oxidativa. El uso simultáneo con vacunas de virus vivos potencia su replicación y disminuye la respuesta humoral del paciente.

### Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción por el cual la Ciclofosfamida actúa como inmunosupresor es semejante al que muestra como agente antineoplásico; alquila el DNA particularmente en células en proliferación (pero también en las que no están en proliferación, por esto se dice que es un agente específico del ciclo) con lo cual se interfiere en la síntesis y en la función del DNA. La Ciclofosfamida ejerce sus efectos citotóxicos en virtud de su capacidad para entrecruzar las cadenas del DNA. Este efecto puede dar como resultado la muerte inmediata de la célula blanco o la célula puede sufrir una lesión letal que se expresa durante una división mitótica posterior. Por el contrario, si la célula es capaz de reparar la lesión del DNA, sobrevive normalmente (figura 27). Los linfocitos B y T son afectados por la Ciclofosfamida, como se puede ver en la figura 23, aunque la toxicidad generada es mayor en los linfocitos B porque es más lento su ritmo de recuperación. En consecuencia, el fármaco ejerce su efecto máximo al suprimir la inmunidad humoral. Cuando se administra en dosis muy grandes ocasiona tolerancia específica a un nuevo antígeno al cual se expone simultáneamente. La Ciclofosfamida tiene un efecto más variable en la inmunidad mediada por linfocitos T e inhibe algunas respuestas mediadas por células, en tanto que estimula otras.

### Farmacocinética.

Por vía oral, la Ciclofosfamida se absorbe adecuadamente. El fármaco madre es inactivo hasta que es metabolizado por el sistema enzimático de oxidasas de función mixta de los microsomas hepáticos, es activada por el sistema de citocromo P450 del hígado. Se transforma en primer término en 4-hidroxíciclofosfamida, que está en equilibrio con el tautómero acíclico aldofosfamida. Los estudios in vitro de microsomas hepáticos humanos e isoenzimas clonadas P450 han demostrado que la Ciclofosfamida es activada por el grupo CYP2B de isoenzimas P450. La 4-hidroxíciclofosfamida puede ser oxidada todavía más por el aldehído oxidasa en el hígado o en tejido tumoral, y quizá por otras enzimas, de modo que se generan los metabolitos carboxifosfamida y 4-hidroxíciclofosfamida, pero de ellos ninguno posee actividad biológica notable. Al parecer, estas reacciones secundarias aplacan y llevan al mínimo el daño hepático, en tanto que cantidades importantes de los metabolitos activados, como la 4-hidroxíciclofosfamida, son transportados a sitios objetivo (sitios blanco) por el aparato circulatorio. En células tumorales la aldofosfamida puede desdoblarse espontáneamente y generar cantidades estequiométricas de mostaza de fosforamina y acroleína. Según se piensa, la primera es la que posee los efectos antitumorales; la segunda, la que ocasiona la cistitis hemorrágica que surge durante el tratamiento con Ciclofosfamida. La cistitis puede mitigarse o evitarse con la administración parenteral de MESNA, un compuesto sulfhidrónico que reacciona fácilmente con la acroleína en la vejiga (7,8)

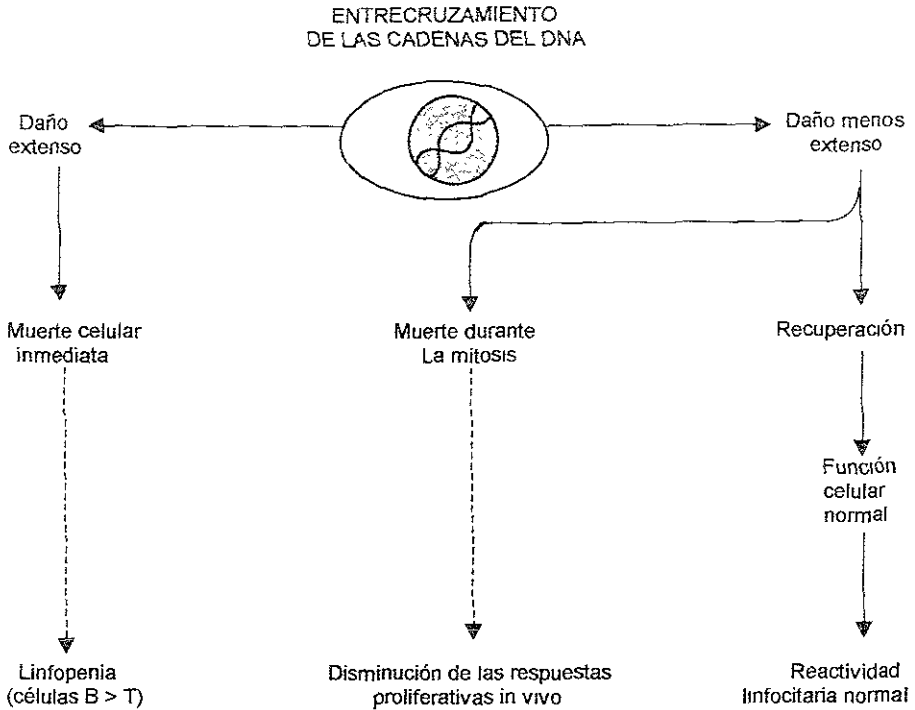


FIG.27: EFECTO DE LA CICLOFOSFAMIDA SOBRE LOS LINFOCITOS.

La identificación de la Ciclofosfamida, sin modificaciones en orina y heces, es mínima después de administración intravenosa. Se detectan concentraciones máximas en plasma una hora después de ingerido el fármaco, y la vida media plasmática es de unas siete horas.

#### Aplicaciones terapéuticas.

La Ciclofosfamida suele administrarse por vías orales o intravenosas. Las dosis recomendadas varían ampliamente. Como agente único se ha recomendado una dosis oral diaria de  $100 \text{ mg/m}^2$  durante 14 días en sujetos con neoplasias más susceptibles, como linfomas y leucemias crónicas. Para combatir carcinomas y linfomas a menudo se utiliza una dosis mayor de  $500 \text{ mg/m}^2$  por vía intravenosa, en combinación con otros medicamentos. La Ciclofosfamida es un componente esencial de muchas combinaciones eficaces de medicamentos.

contra linfomas no Hodgkin. Se han señalado remisiones completas y curas supuestas cuando se administró el fármaco como agente único en el linfoma de Burkitt. A menudo se le utiliza en combinación con Metotrexato (o Doxorrubicina) y Fluorouracilo como terapia coadyuvante después de cirugía de cáncer mamario. Se han obtenido resultados beneficiosos en el mieloma múltiple, en la leucemia linfocítica crónica, en carcinomas de pulmón, glándula mamaria, cuello uterino y ovario, y en neuroblastoma, retinoblastoma y otras neoplasias de niños. Es útil para tratar diversos cuadros autoinmunitarios, LES, granulomatosis de Wegener, púrpura trombocitopénica idiopática y Atritis Reumatoide.

### Efectos adversos.

La náusea y el vómito son frecuentes y aparecen tanto si se administra el fármaco por vía oral como por vía intravenosa. También pueden ser consecuencia de la administración de Ciclofosfamida úlceras en la mucosa, mareos breves, surcos transversos en las uñas, hiperpigmentación cutánea y, con menor frecuencia, fibrosis pulmonar intersticial. En 5 a 10% de los pacientes se ha señalado cistitis hemorrágica estéril. La administración del fármaco debe interrumpirse antes el primer signo de disuria o hematuria. En personas que reciben Ciclofosfamida, por lo común en dosis mayores de 50 mg/kg, se ha observado el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH). Es importante estar consciente de que puede surgir intoxicación hídrica, porque estos pacientes suelen ser hidratados en forma intensiva. En la tabla 9 se muestran las características de la Ciclofosfamida (7,8)

### 2.iii) Metotrexato.

Nombre químico: Ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino] benzoi]-glutámico.

Fórmula molecular:  $C_{20}H_{22}N_8O_5$

Peso molecular: 454.44

Estructura química:

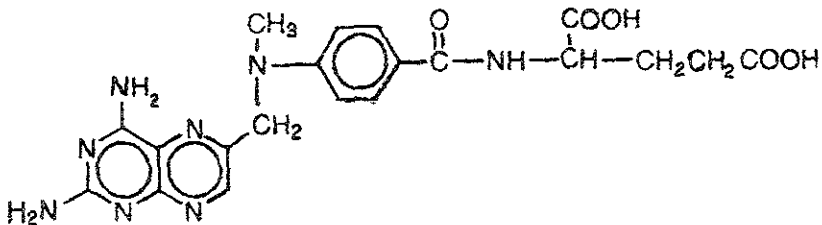


FIG. 28: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL METOTREXATO

TABLA 9: PROPIEDADES CARACTERÍSTICAS DE LA CICLOFOSFAMIDA.

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis y vías de administración	Mecanismo de acción	Aplicaciones terapéuticas	Efectos secundarios	Interacciones farmacéuticas
Ciclofosfamida	Cycloblastin y otros	Tabletas: 25, 50 mg Inyección: 100, 200, 500 mg 1, 2 g en frasco ampula.	Antineoplásico: oral adultos; 1-5 mg / kg / día Intravenoso ad: 40-50 mg / kg durante 2-5 días mantenimiento: 1.5-3 mg / kg / día. oral infantil: 2-8 mg / kg / día o 60-250 mg / m Intravenoso inf: 2-8 mg / kg / día o 60-250 mg / m mantenimiento: 10-15 mg / kg a intervalos de 7-10 días. AR Oral adultos 1.5-2 mg / kg / día.	Agente específico del ciclo. Un metabolito de la ciclofosfamida, la mostaza fosforamida, alquila o se liga a muchas estructuras moleculares intracelulares, incluyendo los ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de las cadenas de DNA y RNA, así como a la inhibición de síntesis de proteínas	Leucemia aguda, L linfoblástica, L mielógena aguda Cáncer de mama cabeza, cuello, pulmón y ovario, enfermedad de Hodgkin, neuroblastoma, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple, micosis fungoide, sarcomas, síndrome nefrótico, AR, granulomatosis de Wegener, LES, dermatomiositis sistémica y esclerosis múltiple.	Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia. Cardiovasculares cardiotoxicidad Gastrointestinal. anorexia, náusea vómito, estomatitis, mucositis. Genitourinario: supresión gonadal, esterilidad, cistitis hemorrágica, fibrosis vesical (vejiga), nefrotoxicidad. Metabólicos: hiperuricemia, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Otros: alopecia reversible, neoplasmas secundarios, fibrosis pulmonar, colitis hemorrágica, infecciones oportunistas.	Con barbitúricos, incrementan el efecto farmacológico y potencian la toxicidad de la ciclofosfamida. Con antigotosos potencian la toxicidad en médula ósea. Anticoagulantes. aumentan su actividad. Con cardiotóxicos se aumentan los efectos adversos. No usar junto con succinilcolina porque causa apnea. Vacunas con virus vivos potencian la replicación viral de la vacuna y/o disminuye la respuesta del paciente a la vacuna



Los antifolatos, es decir, los antagonistas del ácido fólico, ocupan un sitio especial entre los quimioterápicos antineoplásicos. Este es un inhibidor reversible de la dihidrofolato reductasa, una enzima necesaria para la conversión del ácido fólico a su forma activa, el tetrahidrofolato (folato reducido). Este folato reducido es un donador de carbono en diversas reacciones implicadas en la síntesis de novo de purinas y pirimidinas, formación de poliaminas y transmetilación de fosfolípidos y proteínas (7,8,11)

El reconocimiento de que el Metotrexato (MTX), un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, inhibe también directamente las enzimas que dependen de folato en la síntesis de novo de la purina y del timidilato, orientó la atención a obtener análogos antifolato que se dirigieran específicamente como blancos del Metotrexato a esas otras enzimas folato dependientes (figura 29) (8)

### Relación estructura - actividad.

El ácido fólico es un factor esencial de los alimentos, y de él deriva una serie de cofactores de tetrahidrofolato que aportan grupos de carbono únicos para la síntesis de precursores de DNA (timidilato y purinas) y RNA (purinas). La enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) es el sitio principal de acción de casi todos los análogos de folato. La inhibición de DHFR ejerce efectos tóxicos por depleción parcial de los cofactores de tetrahidrofolato que se necesitan para la síntesis de purinas y timidilato, y por inhibición directa de las enzimas folato dependientes del metabolismo de purina y timidilato por parte de poliglutamatos de Metotrexato y de los poliglutamatos de dihidrofolato que se acumulan al inhibirse DHFR (fig 29).

El ácido fólico y muchos de sus análogos son muy polares, por lo que apenas si cruzan la barrera hematoencefálica y necesitan mecanismos específicos de transporte para penetrar en células de mamíferos. Dentro de las células se agregan residuos de glutamilo adicionales a la molécula, por acción de la folilpoliglutamato sintetasa. Se han identificado poliglutamatos de Metotrexato intracelular, incluso con seis residuos glutamilo. Estos poliglutamatos de mayor peso son virtualmente incapaces de cruzar las membranas celulares, lo cual genera un mecanismo de atrapamiento que pudiera explicar la retención duradera del Metotrexato en tumores y tejidos normales como el hígado. Los datos indican que los folatos poliglutamilados tienen una afinidad mucho mayor que el monoglutamato por las enzimas folatodependientes que se necesitan para la síntesis de purina y timidilato, pero no por DHFR (8).

### Mecanismo de acción.

Para actuar como cofactor en reacciones de transferencia de un carbono, el ácido fólico debe antes ser reducido por DHFR a la forma de tetrahidrofolato (FH4). Por mecanismos enzimáticos se agregan al FH4 fragmentos de un solo car-

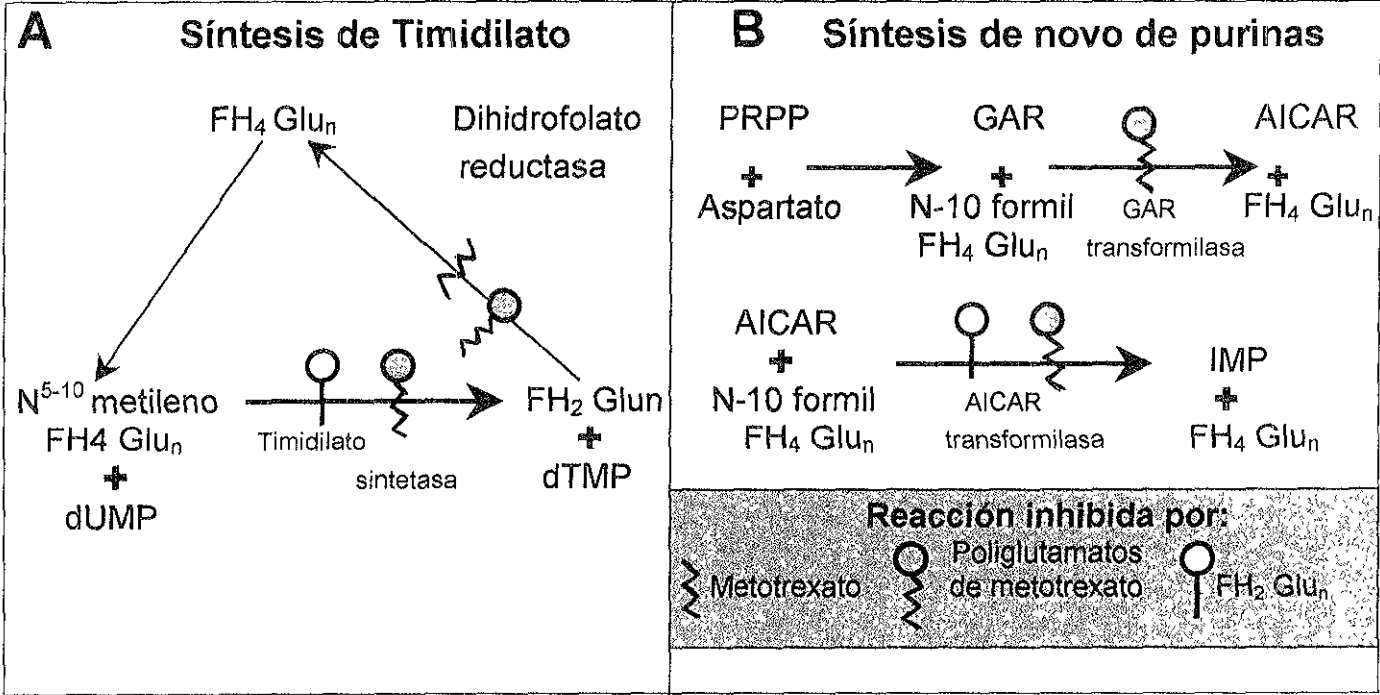


FIG.29: SITIOS DE ACCIÓN DEL METOTREXATO

bono en diversas configuraciones, después de lo cual puede ser transferido en reacciones específicas de síntesis. En un fenómeno metabólico fundamental catalizado por la timidilato sintetasa (fig 29), el 2'-desoxiuridilato (dUMP) es transformado en timidilato, componente esencial del DNA. En la reacción mencionada se transfiere un grupo de un carbono al dUMP a partir del 5,10-metileno FH4, y el cofactor folato reducido se oxida en dihidrofolato (FH2). Para actuar de nuevo como cofactor se necesita la reducción de FH2 en FH4 por acción de DHFR. Los inhibidores como el Metotrexato poseen enorme afinidad por DHFR y evitan la formación de FH4, con lo que se produce una deficiencia intracelular aguda de algunas coenzimas de folato y una acumulación enorme del poliglutamato de FH2 que es un sustrato inhibitor tóxico. Cesan las reacciones de transferencia de un carbono que son de máxima importancia para la síntesis de novo de nucleótidos purínicos y timidilato y hay interrupción ulterior de la síntesis de DNA y RNA (así como otras reacciones metabólicas vitales). Los efectos tóxicos del Metotrexato pueden ser anulados si se administra leucovorina (N-formil FH4; ácido fólico). La leucovorina, que es una coenzima de folato totalmente reducida, se incorpora a las células a través de un sistema de transporte mediado por portador específico y es transformada en otros cofactores de folato activos (figura 30) (7,8)

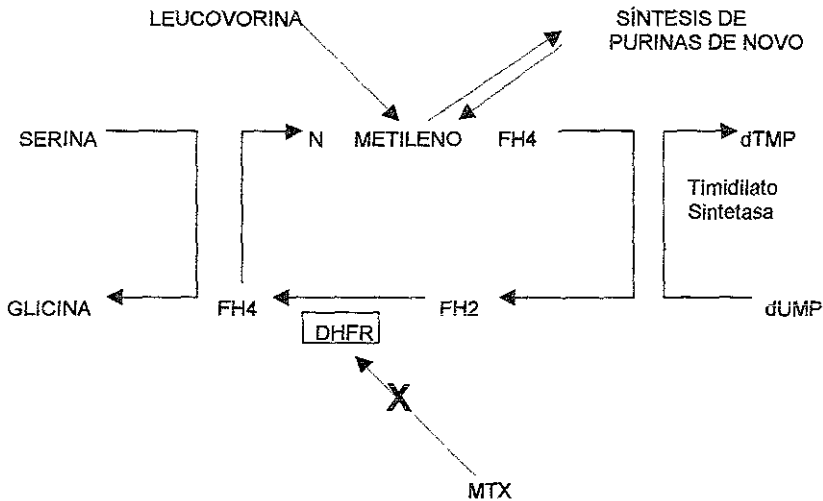


FIG.30: CONVERSIÓN DEL DIHIDROFOLATO A SU FORMA ACTIVA Y BLOQUEO DEL METOTREXATO.

El Metotrexato, al igual que casi todos los antimetabolitos, muestra selectividad parcial por células tumorales y toxicidad contra todas las células normales en división rápida, como las del epitelio intestinal y la médula. Los antagonistas del

ácido fólico destruyen células durante la fase S del ciclo celular, y tienen su mayor eficacia cuando inician la fase logarítmica de su proliferación (8)

En el tratamiento del cáncer, la explicación para el uso del MTX es que después del tratamiento con él, las células mueren por falta de las purinas y pirimidinas precursores del DNA y RNA requeridos para su proliferación. Como un resultado de su incapacidad para sintetizar DNA y RNA, las células cancerosas son incapaces de proliferar y causar el posterior daño. En el tratamiento de AR las razones para la introducción del MTX fueron que este inhibe la proliferación de los linfocitos u otras células responsables de la inflamación de la articulación. Weinblatt y colaboradores (11) reportaron que, contrario a lo que se esperaba, una caída de linfocitos CD4 en sangre periférica (los precursores de las células que se cree son responsables de la actividad de la enfermedad), en realidad hay un incremento en las células CD3 y CD4 en la sangre periférica. El efecto de la terapia con MTX sobre la población de células T sinoviales no ha sido bien estudiada, no hay estudios que sugieran ningún efecto específico del Metotrexato sobre el número o función de las células T en pacientes con AR (11)

### Farmacocinética.

En dosis menores de  $25 \text{ mg/m}^2$  el MTX se absorbe fácilmente en las vías gastrointestinales, pero cantidades mayores se absorben de manera incompleta, por lo que se prefiere administrarlas por vía intravenosa. Se obtienen concentraciones máximas de 1 a  $10 \text{ }\mu\text{M}$  en plasma después de usar dosis de 25 a  $100 \text{ mg/m}^2$  y se logran concentraciones de 0.1 a 1 mM después de dar dosis altas por venoclisis, como  $1.5 \text{ g/m}^2$  o más. Cuando se da por vía intravenosa, el medicamento desaparece del plasma por un mecanismo trifásico. Después de la primera fase, de distribución rápida, surge una segunda, que refleja la depuración por los riñones (vida media de dos a tres horas). La fase terminal tiene una vida media de ocho a 10 horas; esta vida terminal media, si se prolonga extraordinariamente en casos de insuficiencia renal, quizá ocasione los primeros efectos tóxicos del fármaco en médula ósea y vías GI. La distribución del Metotrexato en espacios corporales como las cavidades pleural o peritoneal se realiza con lentitud. Sin embargo, si hay expansión de dichos espacios, como sería por líquido de ascitis o derrame pleural, ellos pueden actuar como sitio de depósito y liberación del fármaco y, en consecuencia, hay un incremento duradero de las concentraciones plasmáticas y toxicosis más intensa

Alrededor de 50% del MTX se liga a proteínas plasmáticas y puede ser desplazado de la albúmina plasmática por diversos medicamentos, como Sulfonamidas, Salicílicos, Tetraciclinas, Cloranfenicol y Fenilhidantoína; hay que tener enorme cuidado si se utilizan dichos medicamentos junto con el antineoplásico. Del fármaco absorbido, 40 a 50% de una dosis pequeña ( $2.5$  a  $1.5 \text{ }\mu\text{g/kg}$ ), y hasta 90% de una dosis mayor ( $150 \text{ }\mu\text{g/kg}$ ), se excretan sin modificaciones en la orina en un plazo de 48 h, pero ante todo en las primeras 8

a 12 horas. Una cantidad pequeña de Metotrexato también se excreta por heces, quizá por las vías biliares. El metabolismo del fármaco en seres humanos suele ser mínimo. Sin embargo, después de dosis altas se acumulan los metabolitos e incluye el 7-hidroxi-metotrexato que puede ser nefrotóxico. La excreción del Metotrexato por los riñones se realiza por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. De ese modo, el uso concomitante de fármacos que disminuyen el flujo sanguíneo por los riñones (como serían antiinflamatorios no esteroides), y los que son nefrotóxicos (como el cisplatino) o son ácidos orgánicos débiles (como aspirina o piperacilina) retrasan la excreción del Metotrexato y ocasionan mielosupresión profunda. Hay que tener enorme precaución al tratar a personas con insuficiencia renal.

El MTX se retiene por largo tiempo en la forma de poliglutamatos; por ejemplo, durante semanas en los riñones y meses en el hígado. Hay datos también de recirculación enterohepática.

Es importante destacar que las concentraciones de Metotrexato en líquido cefalorraquídeo son sólo 3% de las correspondientes a la circulación general en equilibrio dinámico; por tal motivo, es probable que los regímenes de dosis estándar no destruyan células neoplásicas del sistema nervioso central. Cuando se dan dosis altas de MTX ( $>1.5 \text{ g/m}^2$ ), seguidas de rescate con leucovorina, pueden alcanzarse concentraciones citotóxicas del Metotrexato en el sistema nervioso central.

### Aplicaciones terapéuticas.

El MTX se ha utilizado en el tratamiento de psoriasis grave e incapacitante en dosis de 2.5 mg por vía oral durante cinco días, a lo que sigue un periodo de reposo sin fármaco de dos días por lo menos, o bien, se ha dado por vía intravenosa a razón de 10 a 25 mg por semana. Se recomienda iniciar con una dosis prueba de 5 a 10 mg por vía parenteral, para detectar cualquier idiosincrasia posible. También se usa en forma intermitente en dosis bajas para inducir remisión en la AR refractaria. Un requisito indispensable para utilizar este fármaco en dichos trastornos no neoplásicos es el conocimiento completo de las características farmacológicas y el potencial tóxico del MTX.

Es útil en el tratamiento de leucemia leucoblástica aguda en niños. Es de gran utilidad para conservar las remisiones en leucemia, en particular cuando se administra en forma intermitente en dosis intramusculares de  $30 \text{ mg/m}^2$  dos veces por semana, o de 175 a  $525 \text{ mg/m}^2$  durante dos días a intervalos mensuales. Sin embargo, dicho antineoplásico tiene poca utilidad en las leucemias del adulto, excepto para tratar y prevenir la meningitis leucémica. El MTX se ha empleado por vía intrarraquídea en el tratamiento o la profilaxis de leucemia o linfoma meníngeos, y para tratar carcinomatosis meníngea. Esta vía

de administración permite alcanzar grandes concentraciones del antineoplásico en el líquido cefalorraquídeo, y es eficaz también en sujetos cuya enfermedad sistémica se vuelve resistente al MTX a causa de que las células leucémicas sobreviven en el SNC dentro de un santuario farmacológico, más allá de la barrera hematoencefálica, y pueden recuperar su grado original de sensibilidad al fármaco.

Se ha demostrado la utilidad del MTX contra el coriocarcinoma y tumores trofoblásticos similares en mujeres. En el tratamiento del coriocarcinoma se administra por vía intramuscular MTX, 1 mg/kg cada tercer día, en cuatro dosis, alterando con leucovorina, 0.1 mg/kg cada tercer día.

Se observan efectos beneficiosos en sujetos con osteosarcoma y micosis fungoide, y cuando se usa MTX como parte de un protocolo de combinación contra linfoma de Burkitt y otros no Hodgkin y carcinoma de glándula mamaria, cuello y cabeza, ovario y vejiga. Por medio de dosis altas de MTX, con leucovorina, es posible lograr la regresión sustancial del tumor en osteosarcoma y en las terapias de combinación, contra leucemias y linfomas no Hodgkin.

### Efectos adversos.

Los efectos primarios del MTX, se manifiestan en la médula ósea y el epitelio intestinal. Los pacientes que la sufren pueden estar en peligro de mostrar hemorragia espontánea o una infección mortal, y pueden necesitar transfusión profiláctica de plaquetas y antibióticos de amplio espectro si tienen fiebre. Los efectos adversos suelen desaparecer en término de dos semanas, pero en individuos con función renal deficiente que excretan con lentitud el medicamento puede haber supresión duradera de la médula ósea. Es importante disminuir la dosis del fármaco en proporción a cualquier decremento en la depuración de creatinina.

Otros efectos tóxicos del MTX son alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial, nefrotoxicosis, deficiencia en la oogénesis o la espermatogénesis, aborto espontáneo y teratogénesis. La disfunción hepática suele ser reversible, pero a veces culmina en cirrosis después de la administración continua por largo tiempo. La administración intrarraquídea del MTX suele causar meningitis, y una respuesta inflamatoria en líquido cefalorraquídeo. En raras ocasiones se advierten convulsiones, coma y muerte. La leucovorina no revierte la neurotoxicosis (7,8). En la tabla 10 se muestran las características del MTX.

TABLA 10: CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL METOTREXATO.

Nombre genérico	Nombre Comercial	Presentación	Dosis y vías de administración	Mecanismo de acción	Aplicaciones terapéuticas	Efectos secundarios	Interacciones farmacéuticas.
Metotrexato	Rheumatrex Folex, Mexate	Tabletas: 2.5 mg Inyección. 20, 25, 50, 100, 250 mg de polvo liofilizado sin conservador en frascos; 25 mg/ml en solu- ción libre de conservadores en frascos; 2.5 mg/ml, 25 mg/ml de polvo liofiliza- do con conserva- dores en frascos ampula.	Antineoplásico: oral, IM o IV: 15-50 mg/m <sup>2</sup> o 2 veces a la se- mana. Micosis fungoide oral 2.5-5 mg/día durante sema- nas o meses. IM: hasta 50 mg una vez a la sem o 25 mg dos veces a la sem. Psoriasis: oral, IM o IV: 10-25 mg una vez a la sem hasta un máximo de 50 mg a la sem. AR: oral: 2.5 mg una vez al día por cinco días, descanso de 2 días, hasta un máximo de 6.25 mg al día.	Toxina de la fase S. Inhibe competitivamen- te a la dihidrofo- lato reductasa limitando la sín- tesis de tetrahi- drofolato. Este es necesario pa- ra las reacciones de transferencia de un carbono involucradas en la síntesis de la timidina.	Profilaxis de la enfermedad in- jerto contra hués- ped en transplan- tes de médula ósea. Leucemia leucoblástica aguda en niños. Leucemia o lin- foma meníngeos Corciocarcinoma Osteosarcoma. Micosis fungoide Linfomas de Bur- kitt. Carcinomas de glándulas mamarias, cuello, cabeza, ovario y vejiga. AR, Psoriasis y artritis psoriásica Polimiositis der- matomiositis. Síndrome de Reiter.	Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia, mielo- supresión. Gastrointestinal. náusea, vómito, de estómago, heces negras aglutinadas, dia- rrea, mucositis, gingivitis, faringi- tis. Hepáticas: toxici- dad aguda ci- rrosis, fibrosis hepática. Renas- les: nefropatías, necrosis tubular, hiperuremia. Der- matológicas: exantema, pérdi- da de pelo, agrava- r fotosensibilidad.	Con AINES, sali- cilatos, probene- cid, fenilbutazo- na sulfonamidas, aumentan la tox- icidad del MTX. Vacunas con vi- rus vivos, las inmunizaciones pueden ser inefi- caces para la inmunosupresión riesgo de infec- ciones general- izadas por el virus vivo. Deri- vados del ácido fólico antagoni- zan el efecto del MTX. Con al- cohol aumentan el riesgo de toxic- idad Anticoa- gulantes deriva- dos de la cumari- na y la idan- toina: aumentan efectos riesgo de hemorragia.

## 3) Ciclosporina

Nombre químico: Ciclo[[[*(E)*-(2*S*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octeno-il]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil]

Fórmula molecular. C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>

Peso molecular. 1202.63

Estructura química:

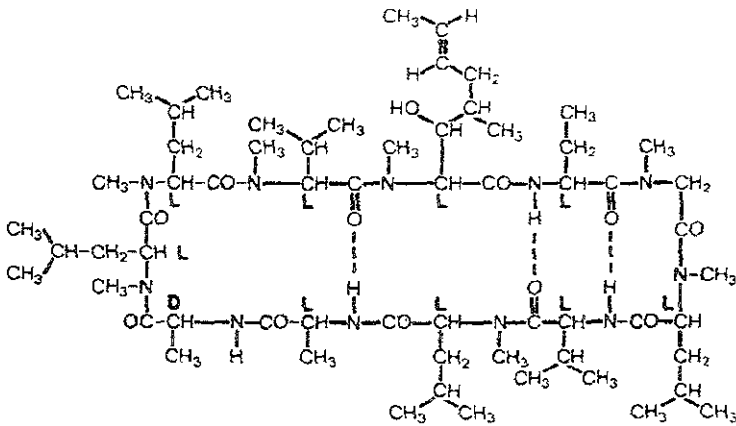


FIG. 31: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CICLOSPORINA.

Atrás se muestra la estructura de la Ciclosporina. Este agente inmunosupresor tiene efectos diferentes a los de todos los otros agentes, produce efectos en la transducción de señales de los linfocitos T, que culminan en un efecto inmunosupresor. Este fármaco es capaz de alterar de manera selectiva las actividades inmunológicas de las células T helper/inducidas. En contraste, tiene un efecto mínimo o nulo sobre las células T supresoras/citotóxicas, los linfocitos B, los granulocitos o los macrófagos, el fármaco no es mielosupresivo. En la actualidad la Ciclosporina constituye el agente inmunosupresor más importante en trasplantes alogénicos y en el tratamiento de cuadros autoinmunes específicos (7,8,22).

#### Propiedades químicas.

La Ciclosporina pertenece a una familia de polipéptidos cíclicos obtenidos del hongo terrestre *Tolypocladium inflatum* Gams y *Cylindrocarpum lucidum* Booth. Consiste en 11 residuos de aminoácidos (que incluyen un ácido singular de nueve



carbonos en posición 1), dispuestos en una estructura cíclica con un peso molecular de 1202.63. Este incluye diversos aminoácidos N-metilados. La ciclosporina es lipófila y muy hidrófoba. Por tal motivo, para administración clínica es necesario solubilizarla (8,22).

### Mecanismo de acción.

La Ciclosporina posee un efecto inhibitorio altamente selectivo en los linfocitos T y suprime la respuesta celular temprana a estímulos antigénicos y reguladores. El efecto inmunosupresor aparece después de que se forma un complejo heterodimérico que consiste en Ciclosporina ligada a una proteína receptora citoplásmica, la ciclofilina, como se indica en la figura 32. La activación del receptor de células T tiene, entre otros efectos, un incremento en el calcio intracelular, que activa la fosfatasa de serina/treonina dependiente de dicho mineral, conocida como calcineurina. Un sustrato de la calcineurina, que es el componente citosólico del factor nuclear de células T activadas (NFATc) se desplaza del citoplasma al núcleo, con la desfosforilación. Al asociarse con otros componentes nucleares de NFAT (NFATn) dicho sustrato de calcineurina regula la transcripción de muchos genes que incluyen los que codifican la interleucina-2 (IL-2), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), El factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), el  $\gamma$ -interferón (IFN- $\gamma$ ) y otras interleucinas. La Ciclosporina se difunde fácilmente en el citoplasma de las células "blanco". Entre las vías que inhiben están la de transducción de señales activadas por receptores de células T. La Ciclosporina, junto con su proteína ligadora ciclofilina, se asocia en forma estable a la calcineurina en la superficie endofacial de las células T, para inhibir la actividad catalítica de ellas y, en consecuencia, la translocación nuclear de NFAT.

La consecuencia de la unión de la Ciclosporina con su receptor ciclofilina es la inhibición de la actividad de calcineurina y la supresión de los fenómenos que esta estimula. Según dijeron Sulthanthiran y Strom en 1994 y Wiederrecht y colaboradores (8) en 1993 que la Ciclosporina también atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del factor transformante de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que es un inhibidor potente de la proliferación de células T estimuladas por IL-2, y la generación de linfocitos T citotóxicos con especificidad de antígenos. La mayor expresión de TGF- $\beta$  puede contribuir al efecto inmunosupresor global producido por la Ciclosporina (8).

La Ciclosporina actúa en una fase temprana del desarrollo de la respuesta inmune, inhibe de manera selectiva y reversible a las células T helper/inductoras inmunológicamente competentes en la fase G<sub>0</sub> o G<sub>1</sub> del ciclo celular. En contraste con los fármacos citotóxicos, la inmunosupresión ocurre sin linfólisis (7)

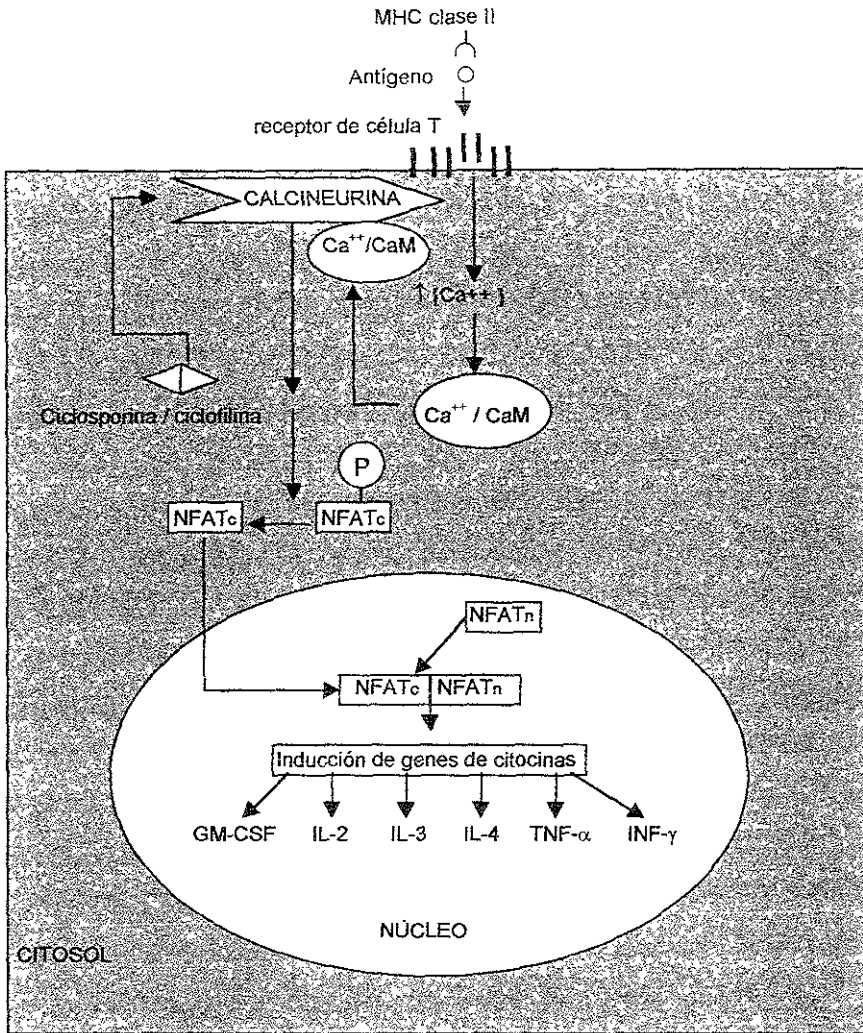


FIG.32: MECANISMO CELULAR DE LA CICLOSPORINA.

### Farmacocinética.

La Ciclosporina que se administra en cápsulas de gelatina blanda se absorbe con lentitud y de modo incompleto y su biodisponibilidad varía de 20 a 50%. Las

concentraciones máximas en el plasma suelen detectarse 1.3 a 4 h después de la administración oral. El consumo de alimentos grasos retarda de modo considerable la absorción de la Ciclosporina presentada en cápsulas de gelatina, pero no en la fórmula de microemulsión; esta diferencia es determinante en la elección del régimen individual de dosificación en pacientes ambulatorios.

Una vez que la Ciclosporina se incorpora en la circulación, ya sea por vía oral o por la intravenosa, se distribuye ampliamente. En la sangre entre 50 a 60% del fármaco se acumula en los eritrocitos. Los leucocitos también lo acumulan con avidéz y 10 a 20% de la cantidad de éste en la circulación está dentro de la fracción de leucocitos relativamente pequeña; esto se debe al contenido mayor de ciclofilina en tales células. El resto del fármaco en la circulación está unido a la lipoproteína plasmática. La Ciclosporina desaparece del torrente circulatorio con una vida media de unas seis horas.

El hígado metaboliza ampliamente la Ciclosporina, para generar más de 30 metabolitos, aunque se advierte enorme variación interindividual en este fenómeno. La estructura peptídica cíclica de la Ciclosporina es relativamente resistente al metabolismo, pero el sistema 3A del citocromo P450 metaboliza en forma extensa las cadenas laterales. Se piensa que el metabolismo ocasiona inactivación de las propiedades inmunosupresoras de la Ciclosporina, pero tal vez algunos de los metabolitos del fármaco pudieran contribuir a la inmunosupresión o la toxicidad. La Ciclosporina y sus metabolitos se excretan más bien por la bilis, y de ahí a las heces; cerca del 6% se elimina por orina. En presencia de disfunción hepática pueden requerirse ajustes en las dosis (7,8,22).

### Aplicaciones terapéuticas.

La Ciclosporina es uno de los fármacos fundamentales para lograr la inmunosupresión necesaria para evitar y tratar el rechazo de un órgano trasplantado. Se emplea sistemáticamente junto con otros inmunosupresores (muy a menudo corticosteroides) en los injertos de riñón, corazón e hígado, y con frecuencia creciente en el trasplante de otros órganos, como médula ósea, pulmón, corazón-pulmón y páncreas. Se le ha considerado el motor de los principales adelantos en el trasplante renal, al grado de que se logra supervivencia de dichos órganos, después de 36 meses, en casi 80% de los pacientes.

También posee utilidad terapéutica en diversos cuadros en que se sospechan fallas de la inmunoregulación. Se ha demostrado que este antineoplásico es un agente eficaz en el síndrome ocular agudo de Behçet, la uveítis endógena, la psoriasis, la dermatitis atópica, la AR, la enfermedad de Crohn activa y el síndrome nefrótico, y se utiliza cuando la terapia usual resulta ineficaz contra los cuadros mencionados. En muchos casos de este tipo, la Ciclosporina se combina con un corticosteroide. Además, se le ha usado como tratamiento de primera línea

en individuos con anemia aplásica moderada o intensa, que no son aptos para recibir trasplantes de médula ósea. Datos recientes sugieren su posible utilidad en la cirrosis biliar primaria. Hay pruebas de que es activa en la piodermia gangrenosa rebelde, la *polimiositis/dermatomiositis*, y el asma intensa corticodependiente (7,8).

### Efectos adversos.

El principal efecto adverso de la Ciclosporina es la toxicosis renal, complicación que ocurre hasta en 75% de los pacientes que la reciben. Suele ser uno de los principales factores que obligan a interrumpir o modificar su administración. Otros fenómenos tóxicos son hipertensión, hepatotoxicosis, neurotoxicosis, hirsutismo, hiperplasia gingival y toxicosis de vías GI como náusea, vómito, diarrea, anorexia y dolor abdominal (8,22)

### Interacciones farmacológicas.

La Ciclosporina interactúa con varios fármacos de uso común. No se ha dilucidado el mecanismo o mecanismos de los que dependen muchas de estas interacciones. La eliminación del fármaco se apresura si se administra junto con Fenobarbital, Fenilhidantoína, Trimetoprim-sulfametoxazol y Rifampicina, más bien como consecuencia de inducción del sistema de citocromo P450 en el hígado. Tal interacción disminuye los niveles de Ciclosporina, con lo cual se produce rechazo de los órganos trasplantados. La depuración de este antineoplásico disminuye cuando se utiliza junto con Anfotericina B, Eritromicina o Ketoconazol; dicha interacción ha incrementado el peligro de intoxicación por Ciclosporina. En términos generales, se necesita medir con gran minuciosidad los niveles plasmáticos de ciclosporina en sujetos que reciben cualquiera de los fármacos mencionados, y en quienes reciben otros medicamentos de los que se sospechan interacciones (8,22). En la tabla 11 se muestran las generalidades de la Ciclosporina

#### 4.1.2.B. Antipalúdicos

Las Cloroquinas son productos sintéticos derivados de las 4-aminoquinolinas y que se usaron como drogas antimaláricas en Alemania desde 1934. De todas las Cloroquinas que había, en la actualidad sólo permanecen dos la Hidroxicloroquina y el Difosfato de cloroquina. A partir de 1960 aparecieron múlti-

TABLA 11: CARACTERÍSTICAS DE LA CICLOSPORINA

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis y vías de administración	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas	Efectos secundarios	Interacciones farmacéuticas
Ciclosporina	Sandimmune Sandimmune neoral	Cápsulas: 10, 25, 50 y 100 mg Emulsión: 100 mg Solución inyectable: 50 mg	Inicial: Oral: 12-15 mg/kg/ día Mantenimiento: 5-10 mg/kg/día Inicial: IV: 2-6 mg/kg/día empezando de 4-12 h antes de la cirugía y continuando hasta que el paciente pueda tolerar la solu- ción oral.	Altera de manera selectiva las actividades inmunitarias de las células T helper/inductoras y tiene un mínimo o nulo efecto sobre las células T supresoras/citotóxicas, los linfocitos B, los granulocitos o los macrófagos.	Inmunosupresor que evita el rechazo de órganos trasplantados como riñón, corazón, hígado, médula ósea, pulmón, pulmón-corazón y páncreas. Se utiliza en cuadros donde hay inmunoregulación como síndrome ocular agudo de Behçet, uveítis endógena, psoriasis, dermatitis atópica, AR, enfermedad de Crohn activa y síndrome nefrótico. Se ha usado en anemia aplásica moderada o intensa, cirrosis biliar primaria y el asma intensa.	Toxicosis renal es la principal. También hay hipertensión, hepatotoxicosis, neurotoxicosis, hirsutismo, hiperplasia gingival y toxicosis gastrointestinal como náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal.	Feniltidantina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol y fenobarbital causa una marcada reducción de la ciclosporina en los niveles de sangre y suero. Ketoconazol, cimetidina, eritromicina, anfotericina B y altas dosis de metilprednisolona elevan los niveles de ciclosporina provocando intoxicación.

plés publicaciones que apoyan el uso de las Cloroquinas para el manejo de diversas enfermedades reumáticas pero simultáneamente han aparecido otras que hablan de una serie de efectos secundarios o reacciones tóxicas (24)

### 1 Cloroquina

Nombre químico: 1,4-Pentanodiamina,N4-(7-cloro-4-quinoleil)-N1,N1-dietil-

Fórmula molecular:  $C_{18}H_{26}ClN_3$

Peso molecular: 319.88

Estructura química:

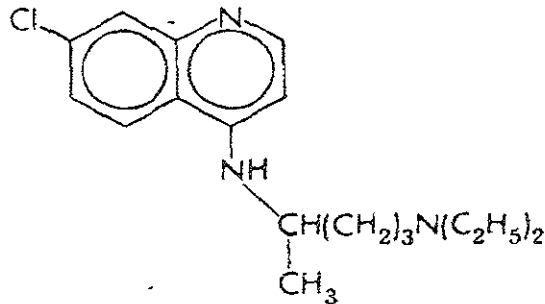


FIG. 33: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CLOROQUINA.

### 2 Hidroxicloroquina.

Nombre químico: Etanol, 2-[[4-[(7-cloro-4-quinoleil)amino]pentil]etilamino]-sal (1:1) fosfato.

Fórmula molecular:  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$

Peso molecular: 515.87

### Relación estructura - actividad.

La Cloroquina posee una quinolina y una cadena lateral con formas *d*, *l* y *dl* (dextro, levo y dextrolevo) tienen potencia igual en el paludismo del pato, pero el isómero *d* es un poco menos tóxico que el *l* en los mamíferos. Un átomo de cloro unido a la posición 7 del anillo de quinolina confiere la máxima actividad antipalúdica al compuesto contra el paludismo de aves y seres humanos

La Hidroxicloroquina, en el cual uno de los sustitutivos N-etil de la cloroquina fue  $\beta$ -hidroxilado equivale esencialmente a la Cloroquina contra el paludismo por *P. falciparum*. Se prefiere dicho análogo para tratar la Artritis Reumatoide leve y el Lupus Eritematoso porque las dosis altas necesarias pueden causar menos toxicidad ocular que la Cloroquina. La Hidroxicloroquina no esta disponible en nuestro país (8,24)

### Mecanismo de acción.

A pesar de los grandes avances de la medicina, no se conoce con precisión el mecanismo de acción de este antiguo producto y en la medida que se van conociendo más hechos que se suceden en el proceso inflamatorio, se van identificando más mecanismos en los que intervienen en las enfermedades reumáticas y que se resumen en la siguiente lista.

- Reduce la actividad enzimática de fosfolipasa A
- Disminuye la producción de prostaglandinas
- Disminuye la actividad enzimática de los lisosomas
- Estabiliza la membrana de los lisosomas
- Inhibe la fagocitosis y la quimiotaxis
- Inhibe la formación de los fibroblastos
- Disminuye la agregación plaquetaria
- Disminuye la formación de complejos inmunes
- Interfiere con la acción de los macrófagos
- Interfiere la acción de los linfocitos
- Inhibe la acción de interleucina 1 y otras monocinas
- Disminuye la acción de colagenasa

De los mecanismos mencionados, los más estudiados y aceptados son los que mencionan su intervención inhibiendo la actividad de los lisosomas y reforzando la membrana lisosomal, pero al parecer su acción sobre el sistema inmunitario en que participan macrófagos, linfocitos y las interleucinas, adquiere cada vez más relevancia seguramente porque en épocas actuales, se ha conocido mejor la participación de estos elementos en el proceso inflamatorio de tanta importancia en las enfermedades reumáticas (24)

### Farmacocinética.

La Cloroquina se absorbe adecuadamente desde las vías GI, y en forma rápida de sitios de aplicación intramuscular y subcutánea; se distribuye con relativa lentitud en un volumen al parecer muy grande (100 a 1000 L/kg de peso), y ello se debe al secuestro extenso del fármaco en los tejidos y, en particular,

hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contengan melanina y, en menor extensión, cerebro y médula espinal. La Cloroquina se une de manera moderada (50%) a las proteínas plasmáticas y muestra notable biotransformación. La monodesetilcloroquina, que es el metabolito más importante, posee actividad antipalúdica y alcanza concentraciones plasmáticas que son de 20 a 35% de las correspondientes al compuesto original. La depuración renal de Cloroquina constituye la mitad aproximadamente de su eliminación sistémica total. La Cloroquina sin cambios y su principal metabolito explican más de 50 y 25% de los productos medicamentosos en orina, respectivamente, y la excreción de ambos compuestos por los riñones aumenta al acidificar la orina.

En adultos y niños, la Cloroquina muestra una farmacocinética compleja de modo que las concentraciones plasmáticas de ella, poco después de administrada, dependen más bien de la velocidad de distribución y no de la eliminación. Dada su unión extensa a tejidos se necesita una dosis inicial de saturación para lograr cifras plasmáticas eficaces. El fármaco logra los valores plasmáticos máximos en un lapso de tres a cinco horas después de la dosis administrada. La vida media de la Cloroquina aumenta de unos días a varias semanas conforme disminuyen las concentraciones plasmáticas, lo cual manifiesta la transición de una fase de distribución lenta a una eliminación todavía más lenta a partir de las reservas tisulares extensas. La vida media terminal es de 30 a 60 días y es posible detectar huellas del medicamento en la orina años después de haber sido administrado con fin terapéutico (8)

### Efectos farmacéuticos.

La Cloroquina o sus análogos se utilizan para combatir cuadros diferentes del paludismo y amibiasis hepática. Dosis altas de Hidroxicloroquina se administran a veces en el tratamiento de estados tempranos de Artritis Reumatoide y, con mayor frecuencia, en el LES, se usa principalmente para el control de las manifestaciones dermatológicas y también en casos de Lupus Eritematoso Discoide. Pacientes con osteoartritis erosiva y al parecer los pacientes presentaron mejoría, enfermedades por fotosensibilidad como la porfiria cutánea tarda y la erupción fotopolimorfa intensa (8,24)

### Efectos adversos.

Sin duda alguna que los efectos indeseables, algunos de ellos graves, son la principal limitante para el uso de la Cloroquina. Los más importantes se expresan en la siguiente lista, haciendo mención siempre de la importancia que tiene la búsqueda de dichos efectos secundarios.



- Lesiones oculares
  - Acumulo comeal (reversible)
  - Acumulo retiniano ( puede ser irreversible)
- Lesiones dermatológicas.
  - Fotosensibilidad
- Alteraciones gastrointestinales
- Alteraciones en el sistema nervioso (central y periférico)
- Miopatía.
  - Síndrome miasténico
- Alteraciones hematológicas
  - Anemia aplásica
  - Agranulocitosis
  - Trombocitopenia
  - Leucopenia
- Pérdida de peso

De todos ellos, la más temida pero afortunadamente no la más frecuente es la retinopatía que en un momento pudiera llegar a la ceguera irreversible

#### Interacciones farmacológicas.

La Cloroquina debe utilizarse con cautela (o no usarse) si el paciente porta hepatopatía o trastornos gastrointestinales, neurológicos o hematológicos graves. La Cloroquina es uno de los antipalúdicos que causa hemólisis en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es mejor no utilizar Sales de oro o Fenilbutazona junto con Cloroquina por la tendencia de los tres medicamentos a producir dermatitis. No ha de administrarse a sujetos con porfiria cutánea tarda o psoriasis porque en tales cuadros quizá se presenten reacciones graves. En individuos que reciben durante largo tiempo dosis altas, se recomienda efectuar una evaluación oftalmológica y neurológica cada tres a seis meses (6). En la tabla 12 se resumen sus propiedades.

#### 4.1.2.C Oro

Se clasifica como un antirreumático modificador de la enfermedad. Existen tres formas farmacéuticas del oro, Auranofin, Aurotioglucosa y Aurotiomalato sódico.

Las sales de oro se han estado usando durante más de 60 años para el tratamiento de la AR. Su valor particular estriba en el hecho de que, a diferencia de los AINES, se han demostrado que el Oro retarda la progresión de la destrucción ósea y articular (7).

TABLA 12: CARACTERÍSTICAS DE LA CLOROQUINA

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis y vías de administración	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas	Efectos secundarios	Interacciones farmacológicas
Cloroquina	Aralen y otros	Inyección: 50 mg/ml Tabletas: 250 mg (150 mg de la base), 500 mg (300 mg de la base)	Paludismo: adultos: inicialmente 600 mg; después 300 mg oral a las 8, 24 y 48 horas. O 160-200 mg por vía IM; repetirse en 6 horas, si es necesario Niños: inicial, 10 mg/kg oral; luego 5 mg/kg oral a las 8, 24 y 48 horas. AR y Lupus Eritematoso: 250 mg diarios con la comida del mediodía.	No se sabe, pero puede estar basado en la capacidad de las 4-quinoleínas para unirse al DNA y alterar sus propiedades. En el tratamiento de supresión estos medicamentos inhiben el estadio de desarrollo eritrocítico del plasmodio.	Profilaxis de paludismo por <i>Plasmodium</i> . Tratamiento antipalúdico de supresión Amibiasis extraintestinal. Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso. Porfiria cutánea tarda.	Hematológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica trombocitopenia. SNC: cefalea, neuromiopatía, estimulación psíquica, fatiga, irritabilidad, pesadillas, convulsiones mareos. Cardiovasculares: hipotensión, cambios en el electrocardiograma. Gastrointestinales: anorexia, cólicos, diarrea, náuseas, vómito. Dermatológicos: prurito, erupciones liquenoides, cambios en la pigmentación de la piel y de las mucosas, erupciones pliomórficas.	Sales de magnesio y aluminio, caolin. disminuyen su absorción gastrointestinal. No usar con orofenilbutazona porque causa dermatitis.
Hidroxiclo-roquina	Plaquenil	Tabletas: 200 mg (150 mg de la base)					

Los preparados importantes de Oro son compuestos en que el metal se unió al azufre tornándose hidrosoluble por la unión con compuestos hidrófilos (glucosa y maíato de sodio). Los productos más hidrosolubles usados en terapéutica contienen grupos hidrófilos además del grupo auroto.

### 1 Auranofin.

Nombre químico: (2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-beta-D-glucopiranosafato-S) (tri-  
etil-fosfina)-oro

Fórmula molecular:  $C_{20}H_{34}AuO_9PS$

Peso molecular: 678.48

Estructura química:

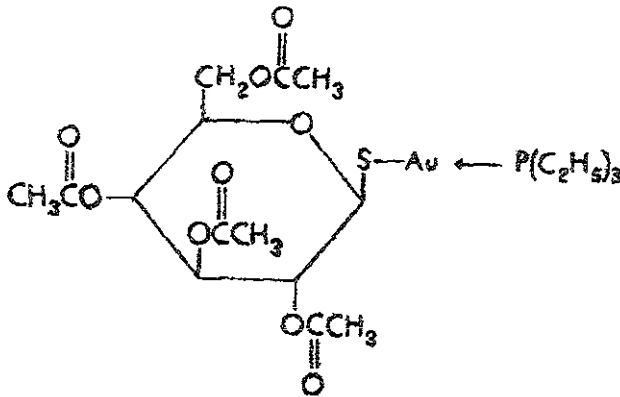


FIG. 34: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL AURANOFIN.

### 2. Aurotioglucosa.

Nombre químico: (1-tio-D-glucopiranosato)-oro

Fórmula molecular:  $C_6H_{11}AuO_5S$

Peso molecular: 392.18

Estructura química:

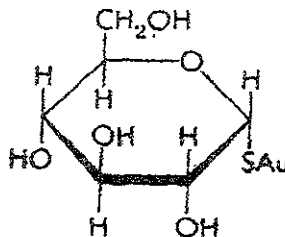


FIG. 35: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA AUROTIOGLUCOSA

### 3. Aurotiotiomalato sódico.

Nombre químico: ácido butanoico, mercapto-mono-oro(1+) sal sódica

Fórmula molecular:  $C_4H_3AuNa_2O_4 + C_4H_4AuNa_2O_4S$  Peso molecular: 758.16

Fórmula química:

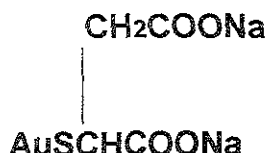


FIG. 36: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL AUROTIOMALATO SÓDICO.

El Oro monovalente posee afinidad relativamente intensa por el azufre; afinidades débiles por carbono y nitrógeno y prácticamente no es afín al oxígeno, excepto en productos quelados. La gran afinidad por el azufre y el efecto inhibitor de las Sales de oro en diversas enzimas han sugerido que las manifestaciones terapéuticas de las Sales de oro quizá son consecuencia de inhibición de los sistemas de sulfhidrilo (7, 8).

#### Propiedades farmacológicas.

Los compuestos de Oro suprimen o evitan pero no curan la artritis y la sinovitis experimentales causadas por diversos agentes infecciosos y químicos. Poseen mínimos efectos antiinflamatorios en otras circunstancias y ocasionan únicamente una reducción gradual de los signos y los síntomas de la inflamación que acompañan a la AR. El Auranofin es usado en el tratamiento de formas activas, progresivas o destructivas de artritis inflamatorias como la AR. Se han observado diversos efectos de estos productos, pero no se sabe cuál de ellos (si lo hay) se vincula con las manifestaciones terapéuticas del Oro en la AR. La hipótesis más plausible relaciona la capacidad de los compuestos de Oro para inhibir la maduración y la función de los fagocitos mononucleares y de los linfocitos T, y con ello suprimir la reactividad inmunitaria. En sujetos que reciben Sales de oro, a menudo se han observado menores concentraciones de factor reumatoide y de inmunoglobulinas (7, 8, 64)

#### Mecanismo de acción.

El mecanismo por el cual el Oro suprime la respuesta inflamatoria crónica y retarda la destrucción de cartílago y huesos no se conoce con claridad (7, 8, 64).

En la experimentación, el Oro es secuestrado en órganos en que posee abundantes fagocitos mononucleares y se acumula de manera selectiva en lisosomas de sinoviocitos de tipo A y otros macrófagos dentro de la membrana sinovial inflamada de individuos tratados con compuestos de Oro. Aún más, la administración de Aurotiomalato a animales disminuye la migración y actividad fagocítica de los macrófagos en exudados inflamatorios, y la crisoterapia aminora la capacidad fagocitaria mayor de los monocitos sanguíneos en sujetos con AR. Se han sugerido otros mecanismos de acción de los compuestos de Oro, pero ninguno ha sido aceptado en forma unánime; éstos incluyen inhibición de la síntesis de prostaglandina, interferencia en la activación de complemento, enlaces cruzados con colágena y bloqueo de la actividad de enzimas lisosómicas y de otra índole que incluyen proteincinasa C en linfocitos T.

En pacientes con artritis inflamatoria, tales como AR del adulto y juvenil, las Sales de oro pueden disminuir la inflamación de la cubierta articular. Sus efectos pueden prevenir la destrucción del hueso y cartílago (64).

### Farmacocinética.

La Aurotioglucosa y el Aurotiomalato son los compuestos más liposolubles, los cuales se absorben con rapidez después de inyección intramuscular, y en dos a seis horas se alcanzan sus valores máximos en sangre salvo que los productos estén suspendidos en aceite. Los compuestos se absorben en forma irregular después de la administración oral. Tienen una vida media plasmática inicial de aproximadamente 1 semana. Sin embargo, con el tratamiento prolongado y la acumulación correspondiente, la vida media plasmática se prolonga durante semanas. La distribución tisular depende no sólo del tipo de compuesto utilizado, sino también del tiempo que ha transcurrido después de su administración y quizá de la duración del tratamiento. En el comienzo de la terapéutica, primera semana, un porcentaje del contenido corporal total de Oro se localiza en sangre, en donde se liga primariamente (en promedio 95%) a la albúmina. Luego de este lapso cantidades importantes pueden ser tratadas por eritrocitos. La concentración en líquido sinovial al final llega a ser la mitad de la observada en plasma. Con el tratamiento ininterrumpido, la concentración de oro en la membrana sinovial y articulaciones afectadas es unas 10 veces mayor de la detectada en músculo estriado, hueso o grasa. También se identifican depósitos de Oro en macrófagos de muchos tejidos, así como en el epitelio tubular proximal, túbulos seminíferos, hepatocitos y células de corteza suprarrenal donde persiste durante años.

Las propiedades farmacocinéticas del Oro en dichos compuestos son complejas y varían con la dosis y duración del tratamiento. La vida media plasmática es de unos siete días en el caso de una dosis de 50 mg. Con dosis sucesivas, se prolonga la vida media y pueden observarse los valores semanas o meses después de tratamiento duradero, lo cual manifiesta la avidéz de unión del

Oro, en promedio 60% de la cantidad administrada está en el organismo. Luego que se termina el tratamiento es posible detectar la excreción de Oro por orina incluso durante un año a pesar de que las concentraciones en sangre disminuyen hasta llegar a cantidades normales ínfimas en 40 a 80 días.

La excreción de Oro es renal (60 a 90%) y por heces (10 a 40%). Esta última quizá es predominante por secreción en a bilis. Los agentes sulfhidrúlicos como Dimercaprol, Penicilamina y N-acetilcisteína intensifican la excreción de Oro.

El Auranofín es el compuesto de Oro más hidrófobo que se absorbe con mayor facilidad después de la administración oral (aproximadamente 25%). Las concentraciones en estado estable o equilibrio dinámico del Oro en plasma son proporcionales a las dosis dadas y se producen después de ocho a 12 semanas de tratamiento. Las dosis terapéuticas de este fármaco (6 mg/día) hacen que existan concentraciones de Oro en plasma típicamente menores que aquellas que se logran con la terapéutica parenteral habitual, y la acumulación de Oro en un ciclo de seis meses de tratamiento con Auranofín es sólo de 20% de la que se obtiene de los compuestos inyectables de este tipo. Los estudios en animales sugieren que dicho medicamento se liga a tejidos en menor magnitud que el Aurotiomolato sódico. Después de interrumpir la terapéutica, la vida media del Oro en el cuerpo es de unos 80 días. El Auranofín se excreta de modo predominante por las heces (7,8).

#### Aplicaciones terapéuticas, dosis y vías de administración

La utilidad principal de los compuestos de Oro es en la AR, aunque en años recientes, ha disminuido el uso de los compuestos de este tipo como tratamiento de segunda elección debido a su toxicidad.

En la actualidad, el Oro se utiliza en casos de artritis temprana y activa, sobre todo en cuadros que evolucionan a pesar de regímenes adecuados con antiinflamatorios no esteroides, reposo y fisioterapia. Usando los compuestos de Oro, mejoran las manifestaciones subjetivas y objetivas del cuadro artrítico. Los compuestos en cuestión suelen detener, por lo menos temporalmente, la evolución de la enfermedad en articulaciones afectadas; evitan las crisis en articulaciones indemnes; mejoran la potencia de prensión y la rigidez matinal y disminuyen la velocidad de eritrosedimentación y los valores anormales de glucoproteínas y fibrinógeno plasmático. No deben utilizarse en casos leves de enfermedad y casi siempre brindan poco beneficio si la enfermedad está avanzada.

La dosis parenteral habitual es de 10 mg por vía IM la primera semana, 25 mg la segunda y la tercera semana, y luego 50 mg con intervalos semanales hasta una dosis total de 1000 mg o hasta la desaparición de los síntomas con una dosis

acumulativa reducida. Si se evidencia una respuesta terapéutica favorable después de 1000 mg y los efectos colaterales son mínimos o nulos, el tratamiento puede prolongarse de forma indefinida con intervalos de 1 mes. Puede no producirse una respuesta beneficiosa hasta después de algunos meses de tratamiento. La dosis semanal de Oro no debe exceder los 100 mg en los casos resistentes. La dosis oral aconsejada de Auranofín es de 6 mg/día, aumentando a un máximo de 9 mg/día si no se observa una respuesta favorable después de 6 meses.

La Auroterapia a veces es beneficiosa en AR juvenil, reumatismo palindrómico, artritis psoriásica, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso no diseminado y pénfigo (7,8)

### Efectos adversos

Los efectos tóxicos son claramente dependientes de la dosis, los más frecuentes se manifiestan en piel y mucosas, casi siempre de la boca, y se observan en 15% de los pacientes. Las reacciones cutáneas varían desde eritema simple hasta dermatitis exfoliativa profunda. Las lesiones de las mucosas abarcan estomatitis, faringitis, traqueitis, gastritis, colitis y vaginitis; es bastante común la glositis. En piel y mucosas, sobre todo en zonas expuestas a la luz, surge una pigmentación gris azulosa (crisiasis).

En 5 a 10% de personas que reciben Sales de oro, tal vez se afecte la función de riñones. Durante el tratamiento, en más de la mitad de los enfermos hay proteinuria importante y hematuria microscópica. La lesión casi siempre se asienta en los túbulos proximales. Además, aparecen nefrosis inducida por Oro y la lesión predominante es la glomerulonefritis membranosa, la cual suele ser reversible al interrumpir el tratamiento.

Pueden surgir discrasias sanguíneas graves. Se observa en 1% de los enfermos, aproximadamente, trombocitopenia y muy a menudo surge como una perturbación inmunitaria que es consecuencia de degradación acelerada de las plaquetas. En ocasiones, la trombocitopenia es consecuencia de los efectos del fármaco en médula ósea. En uno y otro casos, la interrupción del uso de las Sales de oro permite la recuperación, pero se ha sabido de muerte. Se observan también leucopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, y esta última es infrecuente pero suele ser letal.

El Auranofín se tolera mejor que los compuestos inyectables de Oro y con él son menores la frecuencia e intensidad de los efectos adversos mucocutáneos y hematológicos. En promedio, la mitad de los enfermos muestran cambios en sus hábitos de defecación (defecación más frecuente o heces laxas, que a menudo se acompañan de cólicos abdominales). La proteinuria es menos habitual con el uso

de Auranofín que con el de compuestos parenterales, y al parecer también es menor la incidencia de nefrotoxicidad con dicho medicamento (7,8)

### Contraindicaciones.

La auroterapia está contraindicada en personas con diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, enfermedad renal, disfunción hepática o con antecedentes de hepatitis infecciosa o trastornos hematológicos. No conviene administrar de nuevo las Sales de oro en individuos que presentaron grave toxicidad hematológica o renal durante los ciclos de crisoterapia; el Auranofín no debe proporcionarse después de que surgieron varios trastornos adicionales inducidos por Oro como fibrosis pulmonar, enterocolitis necrosante y dermatitis exfoliativa. Los compuestos de Oro están contraindicados en embarazadas o en quienes amamantan a un niño. Las personas que en fechas recientes fueron sometidas a radioterapia no deben recibir Oro por acción depresiva en tejido hematopoyético. También está contraindicado el uso concomitante de Antipalúdicos, Penicilamina, Fenilbutazona u Oxifenbutazona por la capacidad que tienen dichos fármacos de ocasionar discrasia sanguínea. Otras contraindicaciones para utilizar compuestos de Oro comprenden urticaria, eccema y colitis. Por último, los ancianos casi no toleran los compuestos de Oro (7,8, 64). En la tabla 13 se observan los datos generales de las Sales de oro utilizadas en el tratamiento de la AR.

#### 4.1.2 D. Penicilamina

La Penicilamina fue aislada originalmente en 1953 de la orina de individuos con hepatopatía que recibían penicilina. El descubrimiento de sus propiedades quelantes permitió su uso en sujetos con enfermedad de Wilson e intoxicaciones por metales pesados (7, 8, 65).

El isómero dextro (D) se utiliza en seres humanos, aunque el levo (L) también forma complejos de quelación. La Penicilamina es un quelante eficaz de cobre, mercurio, zinc y plomo, y estimula la excreción de dichos metales por la orina.

Nombre químico: D-β, β-dimetilcisteína

Fórmula molecular:  $C_5H_{11}NO_2S$

Peso molecular: 149.197



TABLA 13: CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ORO

Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis y vía	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas	Efectos secundarios	Interacciones farmacológicas
Auranofin	Riadura	Cápsulas 3 mg	6 mg/día oral 3X2 o 6X1o 9X1	Posiblemente por: oro inhibe la maduración y función de fagocitos mononucleares y de los linfocitos T, y con esto suprimir reacción inmune.	Artritis Reumatoide, AR juvenil, Reumatismo palindrómico, Artritis psoriásica, Síndrome de Sjögren Lupus eritematoso no diseminado y Pénfigo	Efectos mucocutáneos y hematológicos leves. Cambios en sus hábitos defecación. Poca proteinuria y nefrotoxicidad disminuida.	El tratamiento con oro está contraindicado en pacientes con enfermedad renal, disfunción hepática o antecedentes de hepatitis o trastornos hematológicos. No administrar con antiplaquetarios, inmunosupresores, fenilbutazona u oxifenbutazona.
Aurotioglucosa	Solganal	Inyección frasco ampula con 10 ml. 50 mg/ml	Inicial adulto: 10 mg, IM después 25 mg dos semanas, luego 50 mg hasta 1 g.	Igual que Auranofin, pero también pudiera ser por inhibición de PG, interferencia en actividad del complemento o enlaces cruzados con colágena.	Igual que con el Auranofin	Piel: eritema, dermatitis y crisisias. Mucosas: estomatitis, faringitis, traqueítis, gastritis, colitis y vaginitis. Riñones: proteinuria, albuminuria y hematuria. Glomerulonefritis membranosa. Hematológicas: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y anemia aplásica.	Igual que con el Auranofin
Tiomalato de sodio y oro.	Myochry-sine	Inyección: 10, 50 mg/ml					

### Estructura química

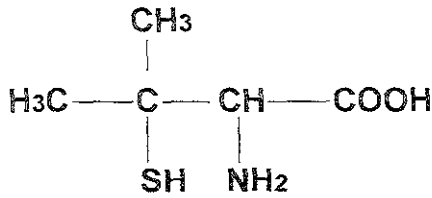


FIG 37. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PENICILAMINA.

### Aplicaciones terapéuticas

La Penicilamina se surte en presentación ingerible. Para lograr quelación, la dosis usual del adulto es de 1 a 1.5 g / día en cuatro fracciones. Es importante ingerir el fármaco con el estómago vacío, para que los alimentos no interfieran con la acción de los metales. Además de emplearse como agente quelante en el tratamiento de intoxicación por cobre, mercurio y plomo, la Penicilamina se utiliza en enfermedad de Wilson (degradación hepatolenticular por exceso de cobre), en cistinuria y en la Artritis Reumatoide. En el tratamiento de la AR se han estudiado varios regímenes posológicos. Para iniciar la terapia se suele utilizar una sola dosis diaria de 125 a 250 mg, que se aumenta a intervalos de uno a tres meses según sea necesario. Para advertir mejoría se necesita a veces que transcurran dos a tres meses. Muchos enfermos acaban por mejorar con 500 a 750 mg / día o menos.

Otra aplicaciones experimentales de la Penicilamina se hallan en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria y el escleroderma. En estos cuadros patológicos, el mecanismo de acción del fármaco también pudiera incluir efectos en las inmunoglobulinas y los complejos inmunitarios.

### Efectos adversos

La desventaja principal del uso breve de la Penicilamina como agente quelante, es la posibilidad de que cause reacciones anafilácticas en sujetos alérgicos a la Penicilina. Sin embargo, los preparados del fármaco ya no contienen indicios de Penicilina. Con el empleo a largo plazo, la Penicilamina induce algunas lesiones cutáneas, como urticaria, reacciones maculares o papulares, lesiones penfigoides, LES, dermatoniosisitis, puede debilitar la proteína colágena, y otras reacciones menos graves, como sequedad y exfoliación. El rash asociado con fiebre y dolor articular usualmente requiere discontinuar su uso (7, 8, 65)

También puede afectar profundamente el sistema hematológico, con reacciones como leucopenia, anemia aplásica y la agranulocitosis, que a veces surge en cualquier momento de la terapia y pueden ser mortales.

La toxicosis renal inducida por la Penicilamina suele manifestarse en la forma de proteinuria y hematuria reversible, pero puede evolucionar hasta la aparición de síndrome nefrótico, con glomerulopatía membranosa. En ocasiones más raras se han señalado muertes por el síndrome de Goodpasture (7, 8, 65).

La toxicosis pulmonar es rara, pero se ha señalado disnea intensa en casos de broncoalveolitis inducida por Penicilamina. La miastenia grave ha sido inducida también por la administración a largo plazo de Penicilamina. Entre los efectos adversos menos graves están náuseas, vómito, diarrea, dispepsia anorexia y pérdida transitoria de la percepción de los sabores dulce y salado, que se alivia al añadir cobre a la dieta. Las principales contraindicaciones para utilizar penicilamina son . embarazo, antecedentes de agranulocitosis o anemia aplásica inducida por el fármaco, o la presencia de insuficiencia renal (8, 9, 65). En la tabla 14 se muestran sus características.

#### **4.1.3 Tratamiento farmacológico local.**

Con el tratamiento local se procura mejorar la inflamación articular y es un medio útil para prevenir el establecimiento de rigideces y deformaciones en forma directa a la articulación. Esto se puede hacer por medio de inyección intraarticular o con artroscopía.

##### **4.1.3.A. Inyección intraarticular.**

El prolongado uso de corticosteroides orales se sabe que producen osteoporosis debido a su habilidad para alterar la formación ósea y la actividad de resorción. Esto se observa en los niveles de Osteocalcina (proteína no colágena sintetizada por los osteoblastos), un marcador de formación ósea, la cuál se encuentra baja en pacientes con AR tratados con corticosteroides. Un modo alternativo para la administración de corticosteroides en pacientes con AR es a través de inyección intraarticular. Existen también otros procedimientos como la punción articular que es accesible a los clínicos para confirmar la naturaleza del proceso articular y que tienen la ventaja de permitir un abordaje terapéutico, así facilitar la posibilidad de administrar medicamentos que actúan directamente a nivel del sitio inflamado (25,26)

TABLA 14: GENERALIDADES DE LA PENICILAMINA

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis y vía de Administración	Mecanismo de acción	Aplicaciones Terapéuticas	Efectos secundarios	Interacciones farmacéuticas
Penicilamina	Cuprimine, Depen, D-penamime	Tabletas: 125, 250 mg Cápsulas: 125, 250 mg	Enfermedad de Wilson: Adultos 250 mg / 8 h, 30-60 min antes de cada comida Niños: 20 mg / kg / 8 h antes de las comidas. Cistinuria: Adultos 250 mg a 1 g / 8 h antes de las comidas Niños: 30 mg / kg / 8 h antes de las comidas. Artritis Reumatoide. Adultos: 125-250 mg diarios al principio, con incrementos de 250 mg cada 2-3 meses sin pasar de 1.5 g al día.	Agente quelante del Cu, Hg, Zn y Pb. Reacciona con la cisteína y forma complejo hidrosoluble. Es probable que actúe inhibiendo la formación de colágeno.	Enfermedad de Wilson. Cistinuria Artritis Reumatoide Agente quelante en intoxicaciones por Cu, Hg y Pb.	Hematológicos: Leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia, monocitosis, granulocitopenia, índice de sedimentación alto, síndrome lúpico, anemia aplásica. Ginecouriario: Síndrome nefrótico, glomerulonefritis, proteinuria hematuria, síndrome de Goodpasture. Hg páticos. hepatotoxicidad. Metabólicos: Baja piridoxina y puede causar neuritis óptica, disminución de Zn y Hg Dermatológicos: Friabilidad, manchas por presión, arrugas, eritema, urticaria, quimosis. Otros trastornos del gusto.	Antiácidos y hierro vía oral Disminuye la eficacia de la D-penicilamina.

El uso de corticosteroides intraarticulares se ha podido demostrar una eficacia de 72-82% en la remisión y desaparición de los síntomas a nivel articular y periarticular (26)

Drendorf y colaboradores (25), demostraron que la absorción completa de corticosteroides en forma intraarticular, ocurre dentro de la circulación sistémica en la mayoría de los casos, por la tercer semana y que la supresión de cortisol endógeno está relacionado con el nivel de esteroides exógenos usados. Mc-Carty (25) observó que la triamcinolona hexacetónido administrado en una mano o una muñeca de pacientes con AR resultó en la preservación de la fuerza de apretar, integridad estructural y rango de movimiento cuando es comparado con la extremidad no tratada durante un periodo continuo de 21 meses (25,26)

Las indicaciones para el uso de corticosteroides e inyección intraarticular son: la AR juvenil, AR del adulto, el grupo de las espondilopatías, cuando la afección está localizada. Además, algunas lesiones debidas a actividades deportivas y la osteoartritis se ven beneficiadas por la aplicación de la infiltración. En la AR los casos en los cuales está indicada su administración son las siguientes: 1) cuando hay afectación intensa o predominante de una o pocas articulaciones importantes (rodillas principalmente); 2) en los casos que los tratamientos utilizados, causaron remisión en la mayoría de las articulaciones a excepción de unas pocas que permanecen inflamadas; 3) cuando se inician deformaciones articulares y 4) para luchar en la corrección de las deformaciones (1,26).

Cada articulación tiene un sitio de elección para la punción. Cuando no existen antecedentes de reacción alérgica a los anestésicos locales, el uso concomitante de uno de estos permite obtener un alivio inmediato del dolor y su aplicación mediante un atomizador permite la penetración indolora de la aguja (71).

La plena seguridad de estar dentro de la cavidad articular se obtiene aspirado líquido sinovial; en caso de que este sea demasiado turbio, de aspecto purulento o sanguinolento, no debe aplicarse la inyección y en cambio es aconsejable obtener una muestra suficiente para estudio (71).

Dentro de las contraindicaciones reconocidas para la infiltración se encuentran: 1) la posibilidad de producir artritis supurativa; 2) se han descrito casos de artritis destructivas por abuso de las inyecciones intraarticulares, 3) producir hipercorticismo; 4) alteraciones graves de la coagulación. Por ello se recomienda utilizarlas quincenalmente, durante períodos de dos a tres meses de duración, inyectando un máximo de dos articulaciones por sesión (1,26)

#### 4 1 3.B. Artroscopia.

La historia de la artroscopia se inicia en 1918 cuando Kenji Takagi realiza la primera observación intraarticular utilizando un citoscopio pediátrico modificado, en un paciente que presentaba sinovitis tuberculosa. La práctica de la artroscopia recibió un gran impulso con Masaki Watanabe que creó las bases de la artroscopia quirúrgica y sobre las cuales Richard O'Connor en los años 70s y 80s desarrolló técnicas novedosas gracias al surgimiento de avances tecnológicos como las fibras ópticas y al diseño de nuevos instrumentos que permitieron realizar resecciones y procedimientos reconstructivos articulares que previamente sólo se realizaban por cirugía abierta (27)

En estos años los Reumatólogos mostraron mucho interés en la artroscopia como un medio de visualizar directamente la sinovial, obteniendo biopsias y relacionando los cambios observados a la clínica, el laboratorio y las mediciones radiológicas de la enfermedad activa en AR establecida. En México, la artroscopia por Reumatólogos no ha logrado desarrollarse; el único esfuerzo en este sentido es la artroscopia diagnóstica o artroscopia de consultorio (27,28)

La artroscopia es un método diagnóstico endoscópico que permite visualizar las estructuras intraarticulares y al mismo tiempo es un método terapéutico de diferentes afecciones articulares que son susceptibles de corrección.

Los procesos articulares que pueden ser abordados por artroscopia son aquellos relacionados con estructuras intraarticulares como cartílago, membrana sinovial, ligamentos y meniscos, mientras que las relacionadas con estructuras como hueso, periostio, tejidos blandos periarticulares y el músculo, no están al alcance del artroscopio

La rodilla ha sido la articulación que más comúnmente se somete a la artroscopia. Se realiza distensión de la articulación mediante irrigación y drenaje de solución salina al 0.9% que permite la mejor visualización de las estructuras intraarticulares, al mismo tiempo que la presión del líquido evita el sangrado. Este necesario "lavado articular" por sí sólo puede dar alivio temporal del dolor articular al remover de la articulación detritus de cartílago y componentes proinflamatorios del líquido sinovial en pacientes con Osteoartritis.

Aun cuando el paciente presenta gran satisfacción con los resultados de la artroscopia, la falta de estudios controlados no ha logrado demostrar la eficacia terapéutica de los procedimientos artroscópicos en pacientes con osteoartritis y AR. Es por ello que la mayoría de los Reumatólogos dudan de los beneficios de la artroscopia o la consideran sólo al alcance del Ortopedista. Hay reportes de mejoría en la función y disminución del dolor por más de 2 años después de sinovectomía artroscópica en pacientes con AR, así como buenos resultados en pacientes con osteoartritis después de debridación artroscópica de lesiones intraarticulares.

La artroscopía de consultorio utiliza artroscopios más pequeños de hasta 1.6 mm, llamados "artroscopios de aguja" que permiten realizar artroscopías diagnósticas en una sala de consultorio con carácter ambulatorio, utilizando anestesia local y técnicas estériles, reduciendo de forma importante el costo del procedimiento.

O'Rourke (27) sugiere indicaciones para este tipo de artroscopía diagnóstica en pacientes reumáticos: 1) artroscopía inflamatoria de origen desconocido, 2) artroscopía inflamatoria establecida con síntomas desproporcionados a los hallazgos clínicos y refractaria al tratamiento médico, 3) piroartritis aguda con características clínicas sugestivas de artritis séptica pero con cultivo negativo o artritis séptica refractaria a tratamiento médico a pesar del uso apropiado de antibióticos y drenajes articulares repetidos, 4) artropatía no inflamatoria refractaria a tratamiento médico y habiéndose descartado causas extraarticulares como origen de los síntomas y 5) osteoartritis con síntomas fuera de proporción con los hallazgos radiográficos y refractaria a tratamiento médico (27)

La artroscopía de consultorio tiene ventajas como, la pequeña marca que deja (1.6 mm), además provee los medios necesarios por los cuales casi todas las articulaciones pueden ser inspeccionadas internamente y al líquido sinovial hacerle biopsias por visión directa. Con esto, áreas de interés clínico e investigación científica pueden ser tratadas directamente (28)

El uso de la artroscopía puede permitir responder algunas preguntas de investigación en los pacientes con artritis. Por ejemplo puede ayudar a clarificar la relación entre síntomas clínicos y anomalías intraarticulares en pacientes con AR y osteoartritis. La artroscopía permite la visualización de las anomalías del cartilago, la inflamación de la membrana sinovial y otras estructuras intraarticulares que pueden ser correlacionadas con los síntomas, hallazgos físicos e índices de actividad funcional (27)

## **4.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.**

El tratamiento no farmacológico consiste principalmente en el manejo que debe llevar el paciente en su vida diaria. Consiste en un tratamiento general y la educación del paciente.

### **4.2.1 Tratamiento general.**

El tratamiento general es muy importante, el cual consiste en reposo, ejercicio, dieta, calor, el uso de férulas y otros.

## A. Reposo.

Un método usado para disminuir el dolor es un apropiado descanso de las áreas dolorosas. Si el paciente nota un cambio significativo en el dolor articular, debe ser instruido sobre cómo descansar las articulaciones involucradas. En algunos casos solo deteniendo la actividad que precipita el incremento del dolor es suficiente. En otras ocasiones, métodos mas estructurados de descanso para la articulación son necesarios, por ejemplo el uso de tablillas, en el caso de extremidades inferiores, los pacientes podrían considerar el uso de bastón por un tiempo (66).

Lo ideal sería el reposo absoluto en cama, en los casos de evolución rápida y progresiva con gran alteración del estado general y con lesiones articulares importantes, especialmente en extremidades inferiores. El reposo debe de efectuarse durante un período mínimo de un mes, en cama dura (tabla debajo del colchón) y atendiendo a los siguientes puntos: 1) la cabeza debe estar lo más plana posible, 2) las rodillas se situarán en la máxima extensión posible, 3) no se han de colocar almohadas debajo de las rodillas, y 4) los pies serán liberados del peso de las ropas de cama (figura 38). En otros enfermos no es preciso el reposo absoluto, pero sí lo es el aumentar las horas de reposo nocturno (doce horas) y, además, una hora de descanso después de la comida. Se permite cierta actividad física que no produzca fatiga (1, 4, 6)

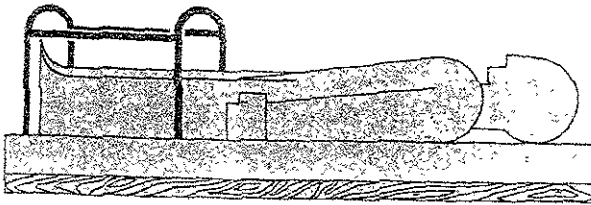


FIG. 38. REPOSO DE UN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE.

En general, el paciente con AR necesita aprender que el descanso apropiado es un adyuvante importante en el tratamiento de la enfermedad (66)

## B. Ejercicio.

El reposo se acompaña de una movilización diaria de todas y cada una de las articulaciones, mediante ejercicios de gimnasia muy sencillos que consistirán en



abrir y cerrar las manos flexionar y extender las rodillas, flexionar y extender los pies. Estos movimientos se verificarán lentamente y a fondo, repitiéndolos treinta veces por cada articulación. Deberá hacerse hasta que la inflamación haya remitido, entonces los pacientes se pueden dirigir a los departamentos de fisioterapia, con el fin de que les enseñen ejercicios apropiados que puedan llevar a cabo diariamente en casa.

Las personas con AR pueden utilizar diferentes tipos de ejercicios de acuerdo al objetivo que se quiera lograr, éstos pueden ser:

- Ejercicios pasivos; se recomienda usarlos en pacientes con severa pérdida de la fuerza muscular y en reposo, deben hacerse con mucho cuidado y sólo una vez al día para mantener los arcos de movimiento. Estos ejercicios en articulaciones inflamadas pueden incrementar la inflamación, la presión intraarticular y asociarse a ruptura de la cápsula articular.
- Ejercicios activos; son más indicados en los pacientes en estados agudos de la enfermedad, son realizados por los pacientes o pueden ser asistidos, estos ejercicios también mantienen la fuerza muscular.
- Ejercicios de resistencia; son útiles para un programa de reacondicionamiento físico, pueden ser aeróbicos de bajo impacto, caminar rápido, nadar y montar en bicicleta. La intensidad del ejercicio se prescribe de acuerdo al estado cardio-pulmonar.
- Ejercicios de estiramiento; están contraindicados en articulaciones inflamadas por la posibilidad de daño articular e inestabilidad de la cápsula articular. Cuando se realicen debe ser por parte de algún entrenador y el objetivo es el de mejorar los arcos de movimiento. Los yesos seriados y las férulas producen el mismo efecto (13).

### C. Dieta.

Aunque todavía no existe nada concluyente, parece ser que en algunos individuos ciertas restricciones dietéticas pueden tener efecto benéfico. En general, debe ser adecuada y balanceada particularmente cuando se asocia con deficiencia protéica severa. Es aconsejable evitar la obesidad. En un paciente bajo de peso, la dieta debe incluir suficientes proteínas, fruta fresca y cantidades sin límite de leche a fin de asegurar una ingestión calórica, cálcica y vitamínica adecuada. Si hay anemia secundaria importante se administrarán sales de hierro, y en casos con anemia profunda, pueden estar indicadas las transfusiones (1, 4, 5, 71)

### D. Calor.

Muchos pacientes con AR notan una disminución en sus síntomas después de la aplicación de calor. Hay una base fisiológica para esto; la aplicación local de

calor pueden causar vasodilatación lo cual incrementa el flujo sanguíneo en el área inmediata y esta rapidez aumenta la remoción de los desechos metabólicos. El uso apropiado del calor puede reducir el dolor, produce sedación y relajación del paciente. Sin embargo, no hay evidencias que la aplicación del calor local tenga un efecto medible sobre retardar la progresión de la enfermedad (66).

La reducción de la función y del efecto mecánico del peso disminuye el dolor de las articulaciones afectadas, además de que el uso de calor en forma de bolsas de agua caliente, almohadillas eléctricas o lámparas infrarrojas puede tener buen efecto. Los baños de parafina y de contraste se pueden aplicar a las manos y pies. El calor sólo se deberá aplicar si el dolor es persistente. Este mismo no se requiere si el paciente se encuentra descansando cómodamente, a no ser que se emplee como preparación para los ejercicios activos (1, 4, 5).

#### E. Uso de férulas.

La confección de férulas simples para mantener las articulaciones afectadas en posiciones fundamentales óptimas y para prevenir así el desarrollo de deformaciones, no presenta mayor dificultad. Se proporcionarán al paciente suficientes planes para la preparación de plantillas de tamaño adecuado, mismas que podrán hacerse por medio de vendajes de yeso en la propia casa del paciente. Resulta muy importante emplear conchas o armazones posteriores para las rodillas y tobillos. Estas se deben hacer con el paciente en decúbito ventral, y abarcarán desde la cresta glútea hasta por delante de los dedos del pie. Las plantillas anteriores se pueden usar para las muñecas y los dedos. Estas férulas se pueden dejar en posición durante la mayor parte del día y a lo largo de toda la noche de la primera semana o durante diez días. El llevar un collar cervical en las artritis localizadas en vértebras cervicales es útil para evitar deformaciones de posición. Remover frecuentemente estas férulas reduce su valor terapéutico. Las deformidades iniciales en flexión se corrigen rápidamente con estas férulas.

#### F. Otros

La tranquilidad psíquica es fundamental. Entre las medidas locales se recomienda el empleo de calzado adecuado (1,4,5)

Con todas estas medidas mejorará el estado general y, al mismo tiempo, el paciente responde mejor al tratamiento de fondo.

## 4.3 TRATAMIENTOS RECIENTES.

### 4.3.1 Antibioticoterapia.

A través de la historia de la Reumatología se ha creído en la teoría que la patogénesis de la AR es de tipo infeccioso, razón que ha provocado el uso de antibióticos en su tratamiento obteniéndose resultados muy variados.

#### A. Tetraciclinas.

Los antibióticos más utilizados en el tratamiento de la AR y las artritis reactivas debido a sus mecanismos de acción que consiste en ser:

1. Antimicrobianos.
2. Inhibidores de la colagenasa e inmunomoduladores.
3. Antiinflamatorios, porque inhiben PG y modifican quimiotaxis.
4. Condro y osteoprotectores, mediante la inhibición de metaloproteinasas dosis dependiente
5. Antioxidantes y antiresorción ósea, por inhibición de fosfolipasa A<sub>2</sub> y porque son barredoras de radicales libres.
6. A nivel experimental suprimen la AR por adyuvante y la inducida por colágeno.

#### B. Minocilina.

Es el antibiótico que más se ha utilizado en AR con muy buenos resultados clínicos y de laboratorio. Se considera como un fármaco modificador de la enfermedad de baja potencia, útil en pacientes con AR severa, con baja toxicidad y con capacidad de disminuir la síntesis del factor reumatoide. Es un medicamento de acción lenta, ya que su actividad se observa después de tres meses y en ocasiones hasta 6 meses o un año. Su mayor inconveniente es la intolerancia que se presenta en el 30% de los pacientes con náuseas, diarrea, vértigo o cefalea. A largo plazo hay hiperpigmentación que compromete la piel, mucosas y dientes. Este fenómeno es reversible al suspender el tratamiento. También se han encontrado problemas a nivel pulmonar, especialmente neumonitis intersticial, similar a la producida por el MTX, aunque es muy rara.

#### C. Ciprofloxacina

Esta suprime la proliferación de células mononucleares estimuladas por fitohemaglutinina, pues produce inhibición de la liberación de interleucina-1 $\beta$  e IFN- $\alpha$  y la producción de inmunoglobulinas

#### 4.3.2 Terapia combinada.

El tratamiento tradicional de la AR por mucho tiempo tuvo un concepto piramidal avanzando desde los fármacos que buscan controlar la inflamación hasta llegar a los fármacos modificadores de la enfermedad con otros pasos simultáneos (figura 39).



FIG. 39 TRATAMIENTO PIRAMIDAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Este esquema ha sido cuestionado por el pobre control inflamatorio que se logra y porque la progresión y el daño articular se establecen temprano, aún antes de que se logre una adecuada movilización farmacológica a través de la pirámide. Por esto, a nivel mundial se ha propuesto una terapia agresiva en el tratamiento de la AR utilizando medicamentos de acción lenta e intermedia de manera combinada.

La terapia agresiva impone objetivos como el de lograr una inducción con un control de la inflamación antes que el daño ocurra basado en el uso de AINEs a dosis plenas o CO a dosis bajas y luego actuando en diversas fases del proceso inflamatorio con fármacos de acción lenta para lograr un efecto en forma sostenida. Se considera necesario la búsqueda de una combinación terapéutica basada en la fisiopatogenia de la enfermedad que permita efectos sinérgicos y no solamente aditivos, además de una baja toxicidad (13).

Ejemplos de estas terapias son los trabajos de Wilske y colaboradores (13) que utilizó Prednisona 10 mg / día, MTX 15 mg / semana, Auranofin 6 mg / día e Hidroxicloroquina 400 mg / día; si en tres meses no se logra una buena respuesta, se agrega AZA 100 mg / día. Este estudio produjo 30% de remisión completa, 39% presentaron mejoría significativa y 30% una respuesta pobre.

Otro medicamento muy utilizado es la Sulfasalazina que es un compuesto de Ácido salicílico (para control del dolor) y una sulfa, sulfapindona (antibiótico). Múltiples trabajos han demostrado su eficacia en el manejo de la AR con un nivel de respuesta, por lo menos similar a las Sales de oro y Penicilamina, superior algunas veces a los Antimaláricos y posiblemente menor a la del MTX, además con una toxicidad relativa aceptable. Es un fármaco efectivo en el manejo de las espondiloartropatías seronegativas, incluida la espondilitis anquilosante, además de artritis reactivas, síndrome de Reiter y artritis psoriásica.

La actividad antiinflamatoria de la Sulfasalazina es por inhibición de la generación de células de la mucosa del colon del leucotrieno B<sub>4</sub> y del 5-HETE, del TX A<sub>2</sub> por las plaquetas y de la motilidad del leucocito. Aumenta la liberación de adenosina en el sitio de la inflamación de un modo similar al efecto del MTX.

La Sulfasalazina tiene un efecto inmunosupresor directo sobre la hiperactividad de los linfocitos B, de pacientes con AR, estimulados in vitro; también produce disminución de la producción de factor reumatoide IgM. Ejerce un efecto inhibitorio selectivo sobre la producción sistémica de inmunoglobulinas (IgG, IgA), pero no hay efecto sobre la producción de inmunoglobulinas por células de la mucosa intestinal, en pacientes con AR (13).

La disminución de la selectividad sistémica de los linfocitos B fue correlacionada con la reducción concomitante de interleucina-6. Luego del

tratamiento con Sulfasalazina, se encontró disminución en la producción de factores reumatoides, IgA e IgM

La respuesta clínica es más temprana que la de otras drogas antirreumáticas y se observa a las 4 o 6 semanas. Los efectos secundarios más comunes se presentan en las primeras semanas de tratamiento. La Sulfasalazina se ha utilizado en terapias combinadas con las otras drogas antirreumáticas de acción lenta, como Penicilamina, Hidroxicloroquina, Sales de oro y Metotrexato

En un tratamiento combinado con Hidroxicloroquina se demostró que el uso de ambos fármacos fue superior al de Hidroxicloroquina sola pero similar al obtenido con sólo Sulfasalazina (13).

#### **4.3.3 Terapia biológica.**

El conocimiento de la inmunopatogénesis de la autoinmunidad, ahora existen agentes biológicos orientados a corregir las alteraciones del sistema inmune, como la AR.

Hay dos formas de abordar la terapia con estos agentes, según su mecanismo de acción:

1. Acción selectiva contra células T o B, con bloqueo de la respuesta inmune patológicamente aumentada, por medio de supresión de funciones, renovación de células activadas o normalización de citocinas proinflamatorias, y
2. Acción contra el complejo trimolecular de antígenos (Ag); CPH y receptor de células T (TCR), con inhibición de la respuesta a patógenos o autoantígenos, sin alterar la respuesta inmune normal

Se han utilizado anticuerpos monoclonales (mAb) murinos humanizados o quiméricos con resultados variables

Los estudios con pacientes con AR han demostrado mejoría clínica con anticuerpos monoclonales anti-CD4 ( mAb-anti-CD4) aunque por periodos muy cortos inferiores a 3 meses. Los pacientes presentan linfopenia transitoria y linfopenia CD4 sostenida pero sin modificaciones en el número de CD4 del tejido sinovial. Para lograr la depleción sinovial de células T CD4+ se requieren dosis altas entre 24 y 50 mg / día por 5 días, por lo que se está investigando la posibilidad de encontrar un mAb anti CD4 que no induzca depleción de células T en sangre periférica, sino que sea selectivo a la membrana sinovial

Se han desarrollado agentes biológicos para inhibir los efectos proinflamatorios de citocinas como receptores solubles, antagonistas de receptores y mAb.

La interleucina-1 (IL-1) tiene un papel importante en la patogénesis de la Artritis Reumatoide (AR). Produce localmente estimulación de la maduración de células T, proliferación de osteoblastos, activación de osteoclastos y quimiotáctico de neutrófilos. Sus efectos sistémicos son activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal y generación de proteínas reactantes de fase aguda. Los efectos de la IL-1 son mediados a través de un receptor, el cual puede ser inhibido por un antagonista (IL-1<sup>ra</sup>) que es una proteína normal, que se une a los receptores tipo I y II de la IL-1 e inhibe la unión de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . La inhibición in vivo de este receptor proporciona un control de la respuesta inmune alterada y constituye un arma útil en el tratamiento de la AR (13).

La administración de AC anti IL-1 previene el desarrollo de artritis inducida por colágeno tipo II en animales y normaliza las funciones de síntesis de los condrocitos. En la AR se ha utilizado IL-1<sup>ra</sup> por vía parenteral, con resultados alentadores tanto clínicos como de laboratorio y con pocos efectos adversos (13).

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ocupa un lugar importante en la patogénesis de la AR y por tanto se constituye en un blanco específico para la inmunoterapia. La inhibición del FNT produce disminución de síntesis de IL-1, IL-6 y de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). En el Pannus reumatoide, especialmente en la unión del cartílago articular, se ha detectado una densidad alta de receptores para FNT- $\alpha$ , los cuales son importantes para la acción inmunológica de esta citocina (13).

En el tratamiento de la AR se han utilizado los anticuerpos monoclonales anti FNT- $\alpha$ , que ha demostrado su habilidad para retardar la progresión, reducir los signos y síntomas de la AR en un periodo de 6 meses. El Enbrel fue aprobado por la FDA el 2 de noviembre de 1998 para el tratamiento de AR del adulto activa de moderada a severa en pacientes que tienen una inadecuada respuesta a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad, este medicamento tiene efectos benéficos clínicos y disminuye la proteína C reactiva. La dosis recomendada es de 10 mg / kg / día vía parenteral. El efecto terapéutico es corto (4 a 12 semanas) y puede inducir taquifilaxis. Los principales efectos adversos son náuseas, brote cutáneo y febrícula. Puede inducir la formación de Ac anti-DNA cuyo significado no se conoce (13, 68).

El receptor soluble de FNT humano recombinante ha demostrado propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias en ratones con artritis inducida por colágeno tipo II. En AR se ha utilizado con buenos resultados (13).

La combinación terapéutica de anti-CD4 y anti-FNT- $\alpha$  produce efecto benéfico, sinérgico en la artritis inducida por colágeno tipo II. En formas severas de AR se ha utilizado concomitantemente mAb anti-CD4 y MTX con resultados variables a corto plazo (13)

#### 4.4 MANEJO TERAPÉUTICO.

La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, caracterizada por provocar inflamación crónica de las articulaciones diartroïdales, que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. En ocasiones, su comportamiento es extraarticular, y puede afectar a diversos órganos y sistemas (63).

Para el manejo terapéutico de la AR se deben emplear todos los medios que se tengan al alcance para disminuir la actividad de la enfermedad, para minimizar la posibilidad de lesión articular, aliviar el dolor, mantener un buen grado funcional y la mejor calidad de vida posible y finalmente, conseguir una remisión completa (situación que rara vez se consigue). Después se deberán aplicar las medidas ortopédicas necesarias para combatir y prevenir las rigideces y deformaciones a fin de que las articulaciones afectadas conserven en lo posible su función (1, 63)

A pesar de los avances realizados en los últimos años en el campo de la genética y la etiopatogenia de la AR, no hay un tratamiento específico de la enfermedad, debido al desconocimiento de su etiología. Dada la heterogeneidad y variabilidad de su evolución, no se puede detallar un mismo tratamiento para todos los pacientes, ya que éste va a depender del curso clínico y de situaciones concretas que se van a presentar a lo largo del mismo (63).

Cuando un paciente llega a consulta por primera vez, sólo con dolor articular o con dolor e inflamación, el médico debe combatir ambos síntomas y utilizar tratamiento no farmacológico. Desde el comienzo de la enfermedad, las necesidades de reposo y ejercicio se van a ver alteradas. Con el fin de mantener el mayor grado de movilidad posible es necesario planear un tratamiento rehabilitador. Hay que tener en cuenta el grado de dolor e inflamación articular, número y tipo de articulaciones afectadas, estado funcional del paciente y limitaciones potenciales por afección de otros órganos. En los episodios de exacerbación del proceso articular es aconsejable un reposo más prolongado en cama o el reposo de ciertas articulaciones en postura funcional, por medio de férulas. En estas situaciones es aconsejable realizar ejercicios de movilidad pasivos o activos asistidos para evitar contracturas y mantener la función articular, ya que un reposo prolongado puede ocasionar disminución de la elasticidad, rigidez articular y atrofia muscular. Este primer recurso en el manejo



terapéutico de la posible AR es solamente mientras se confirma el diagnóstico por medio de pruebas de laboratorio y radiográficas. Estas condiciones de la terapia se pueden prolongar tanto como sea necesario y lo soporte el paciente (3, 63).

La afección biopsicosocial que producen las enfermedades reumáticas puede ser tan grave que muchos pacientes requieren de Apoyo Social Asistencial (ASA). Es un proceso complejo en el que participan regularmente equipos multidisciplinarios, otorgando de esta manera un apoyo más profesional y efectivo para cubrir los requerimientos del individuo. Cuando los enfermos reumáticos que manifiestan tener algún problema para seguir las indicaciones médicas, son valorados por la trabajadora social para detallar las causas del problema y proporcionar apoyo a los que lo necesiten (59).

En pacientes valorados mediante estudios socioeconómicos (nivel socioeconómico, relación familiar, actitud del paciente) y evaluación del resumen clínico (diagnóstico, tratamiento y estado de salud) elaborado por el médico tratante, se integra un diagnóstico social y se define la problemática primordial y en conjunto con el paciente se estructura un plan de acción con el fin de resolver, disminuir o prevenir el problema. Debe enfatizarse que cada caso es diferente y se requiere de juicio y certeza para atender las diversas situaciones que se presentan. En relación a la edad es importante mencionar que se ha detectado que los sujetos mayores de 40 años tienen menos posibilidad de resolver el problema. Se puede considerar que aquellos pacientes que no cubren como mínimo los indicadores que se muestran en la tabla 15 son de difícil recuperación y que requerirán de estrategias especiales para lograr su recuperación. Este tipo de programas promueve mejor calidad de vida para el paciente reumático (59).

**TABLA 15: FACTORES QUE PREDICEN UNA RESPUESTA ADECUADA AL ASA**

Variable	Valor
• Actitud del paciente	- Buena o regular
• Edad	- Menor de 40 años
• Costo del tratamiento	- Menor de ≈ 5000.00
• Incapacidad	- Parcial
• Residencia	- D.F. y área metropolitana
• Tipo de apoyo	- Orientación y económica, pero no permanente
• Condiciones de alimentación y de vivienda	- Buenas a regulares

Se dice que este proceso causa dependencia en aquellos pacientes con una mala actitud ya que con el seguimiento de estos casos se observa que al aceptar

un ASA puede generar sentimientos de baja autoestima, inseguridad personal, enojo, dependencia, demanda de mayor apoyo y depresión (59).

Debido a la cronicidad de la AR y los costos que implican el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, en nuestro medio, los pacientes tienden frecuentemente a recurrir a las instituciones de salud para obtener su atención médica, los estudios necesarios para el diagnóstico y seguimiento, además de los medicamentos de manera gratuita. Sin embargo, debido al nivel cultural de los pacientes, al desconocimiento de la enfermedad y a la variabilidad en la calidad de atención, es común el abandono temprano del tratamiento y la falta de asiduidad del paciente a la consulta externa (60).

El enfermo con un padecimiento reumático crónico, frecuentemente tiene ideas erróneas acerca de su enfermedad. De aquí que la mayoría busca solución a su padecimiento en las terapéuticas de la medicina alternativa que, más que beneficio favorecen un mayor deterioro funcional. Este fenómeno se observa con mayor frecuencia en la población que acude a centros de atención del Sistema Nacional de salud, esto también se observa en la consulta privada (60).

El entendimiento del impacto psicosocial del dolor y deterioro del músculo esquelético mejorará la capacidad para prevenir la discapacidad que redundará en mejoría de la economía del paciente y su familia (60).

Los AINES, son la base de la terapia de primera elección para la AR. Estos producen analgesia a dosis bajas y son antiinflamatorios después de la administración repetida de dosis altas (3, 16, 63).

Muchas veces, debido a la falta de selectividad de los AINES usados para tratar la inflamación, los efectos secundarios limitan la utilidad del tratamiento. Por estas razones es necesario individualizar la terapéutica del paciente con AR. Primero debe probarse la Aspirina a dosis de 5 a 8 g / día, puesto que es el fármaco de elección para este padecimiento. Si la Aspirina resulta ineficaz o no se tolera, generalmente se recomienda la Tolmetina, el Sulindaco o uno de los derivados del ácido propiónico. Cuando es necesario se emplea la Indometacina o la Fenilbutazona (14).

Las reacciones adversas más frecuentes de los AINES, las gastrointestinales, se relacionan con su naturaleza ácida y con la inhibición de las prostaglandinas. Puede expresarse por diversas lesiones, que oscilan desde la gastritis a la úlcera, preferentemente gástrica. Estas pueden ser asintomáticas o bien manifestarse con sangrado microscópico o hemorragia digestiva franca. El daño a la cubierta de la mucosa del estómago causa una erosión superficial en el antrum y el duodeno con sangrado gastrointestinal oculto (7, 29, 30, 36, 63).

No solamente los efectos adversos son a nivel gastrointestinal como se puede ver en la tabla 16, aunque los más frecuentes son las úlceras gástricas o intestinales que a veces se acompañan de anemia por la pérdida hemática resultante (7, 8, 63)

Los AINES pueden producir una disminución del aclaramiento de creatinina al afectar la función vasodilatadora de las prostaglandinas. Esto es particularmente importante en pacientes de edad avanzada y en aquellos con función renal previamente dañada. Se puede desarrollar nefropatía intersticial aguda, necrosis papilar y, raramente, síndrome nefrótico. Menos frecuente son los efectos adversos cutáneos, hepáticos, hematológicos o neurológicos. La elección de un AINE concreto es empírica, y debe basarse en la farmacocinética de cada preparado, incluyendo su vida media y su toxicidad, así como el grado de dolor o inflamación del proceso articular. Se debe tener en cuenta la posible interacción con otros fármacos que pueda estar tomando el paciente. Es aconsejable la utilización de un preparado concreto durante dos semanas a dosis adecuadas, antes de considerarlo ineficaz y cambiar a otro diferente (63).

**TABLA 16: EFECTOS ADVERSOS QUE COMPARTEN LOS AINES.**

- 
- Úlcera e intolerancia en vías gastrointestinales.
  - Bloqueo de la agregación plaquetaria (inhibición de la síntesis de tromboxano)
  - Inhibición de la motilidad uterina (prolongación de la gestación)
  - Inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas
  - Reacciones de hipersensibilidad
- 

Todos los fármacos (AINE) tienen efectos adversos, unos más graves que otros lo que causa que muchas veces se tenga que suspender el tratamiento. Los fármacos que son inhibidores de la COX y que se encuentran disponibles, pueden disminuir el grado de filtración glomerular y alterar la presión en pacientes que toman fármacos antihipertensivos (3, 63).

Se puede seguir un plan consistente en ir cambiando de AINE según sea que el paciente lo soporte o no, pero si después de un mes de terapia con estos compuestos, los síntomas de la AR persisten aún con pequeños signos de remisión, los corticoides tienen su oportunidad en el tratamiento ya sea vía oral, en púlsos intermitentes o preparaciones inyectadas en vía intraarticular (3, 16).

Los GCO orales son muy usados en el tratamiento de la AR, la variedad a la disposición es muy extensa y su selección se basa en una relación que sea favorable para el paciente entre su eficacia y su toxicidad. En cualquier enfermedad y en cualquier individuo, la dosis para alcanzar un efecto terapéutico dado debe determinarse mediante ensayo y error y revalorarse periódicamente a

medida que se modifica la actividad de la enfermedad o conforme aparecen complicaciones de la terapéutica. A medida que la duración del tratamiento con GCO se aumenta más allá de una semana, hay incrementos de la incidencia de efectos minusvalidantes y en la potencia fetal. Su utilización en AR debe reservarse para aquellos pacientes en los que los beneficios a corto plazo sean mayores que los riesgos de su empleo a largo plazo, y siempre como parte de un tratamiento prolongado (8, 38, 63)

Las dosis de los medicamentos de elección para la AR son en dosis bajas de 5-10 mg de Prednisona o equivalente y Deflazacort (Calcort) 15 mg en una sola toma por la mañana, son útiles en las primeras fases de la enfermedad. La dosis debe reducirse a intervalos frecuentes y de modo gradual hasta que los síntomas empeoren, lo cual indica que se ha llegado a la dosis mínima aceptable (8, 39, 63).

El empleo de estos medicamentos están asociados con los efectos adversos donde la susceptibilidad individual juega un papel importante en cuanto al tipo y magnitud de los efectos colaterales observados. Esto se basa en las variaciones individuales de las proteínas transportadoras plasmáticas y en el metabolismo y la depuración de los esteroides sintéticos. La administración crónica de corticoides condiciona la supresión del eje hipófisis-suprarrenal y una serie de efectos colaterales enumerados en la tabla 17 (38, 39)

**TABLA 17: EFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOESTEROIDES**

<p><b>Muy frecuentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresión del eje HHS</li> <li>• Balance negativo de calcio: osteoporosis</li> <li>• Aumento del apetito</li> <li>• Obesidad centrípeta</li> <li>• Retraso en la cicatrización</li> <li>• Aumento en la susceptibilidad a infecciones</li> <li>• Trastornos menores del sueño</li> <li>• Apariencia cushinoide</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Fragilidad capilar</li> <li>• Edema</li> </ul>	<p><b>Frecuentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miopatía</li> <li>• Necrosis avascular</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Hiperlipidemia</li> <li>• Alteraciones psiquiátricas</li> <li>• Cataratas</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul> <p><b>Poco comunes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaucoma</li> <li>• Hipertensión endocraneana</li> <li>• Perforación intestinal silente</li> <li>• Úlcera péptica</li> <li>• Alcalosis hipokalémica</li> <li>• Gastritis hemorrágica</li> </ul> <p><b>Ocasionales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Hirsutismo</li> <li>• Paniculitis</li> <li>• Amenorrea</li> <li>• Impotencia</li> </ul>
---	--

El uso oral de Corticoides se sabe produce osteoporosis debido a la depresión en la formación ósea y la actividad de resorción. La terapia con CO vía intraarticular (IA) tiene efectos locales en la articulación inyectada, tanto como efectos sistémicos en articulaciones lejanas. Este tipo de administración en el sitio inflamado, tiene pocas posibilidades de efectos generalizados indeseables ofreciendo rapidez de acción y con la potencia satisfactoria para garantizar resultados benéficos (25, 26)

Los medicamentos utilizados para la aplicación IA y en tejidos blandos son, el Acetato de metilprednisolona (40 mg) más 1 ml de Xilocaína simple y el Fosfato de betametasona (2 mg) también con 1 ml de Xilocaína simple (26).

Después de la inyección IA de Metilprednisolona, las concentraciones en sangre de GCO son suficientes para suprimir la liberación de FNT- $\alpha$  por monocitos por un período de 4 días y alterar ligeramente el tráfico de los leucocitos. Estos efectos ayudan a explicar la respuesta sistémica pasajera a los GCO intraarticulares. La supresión del FNT- $\alpha$  es principalmente un efecto GCO directo. La inyección de CO IA o en las partes blandas puede estar indicada ocasionalmente. El riesgo de infección asociada a este tipo de tratamiento es prácticamente nulo si se emplean las medidas de asepsia necesarias (41, 63).

Debido a las acciones adversas graves y debilitantes relacionadas con el uso prolongado de GCO, los Reumatólogos los recomiendan sólo como fármacos para ganar tiempo en las enfermedades progresivas que no muestran respuesta a tratamientos de primera elección como fisioterapia y el uso de AINE. Son útiles como "fármacos puente" hasta que los efectos de fármacos modificadores de la enfermedad sean evidentes (8, 63)

Cuando la enfermedad está en la tercera etapa y la terapia se retarda, se puede establecer que después del tratamiento con fármacos no inhibirá suficientemente la actividad de la proliferación sinovial, menos después de la activación de la síntesis de proteasa en los condrocitos y la formación del Pannus invasivo que puede conducir al daño del cartílago.

El paso de las etapas 2 y 3 a la 4, cuando el daño del cartílago es irreversible, puede ocurrir relativamente rápido por lo que es importante comenzar la terapia apropiada pronto

A estas alturas de la enfermedad, ya sea porque el paciente descuidó los primeros síntomas que tenía, o el ataque de su enfermedad fue fulminante o que los fármacos de primera línea (AINE y GCO) no están surtiendo el efecto deseado y hay progresión de la enfermedad con posible daño articular, es el momento de utilizar los llamados fármacos de segunda línea (3).

Uno de los aspectos más importantes dentro del tratamiento de la AR es el uso de agentes modificadores de la enfermedad. Los fármacos empleados de este tipo, son muy diversos, lo mismo que sus aparentes mecanismos de acción, pero parecen tener en común el reducir el proceso inflamatorio asociado al padecimiento, con reducción consecuente de los síntomas, signos clínicos y de laboratorio (53).

La terapia con fármacos convencionales para pacientes con AR consiste en el uso inicial de fármacos antiinflamatorios no esteroideos procediendo a los compuestos de Oro o Penicilamina si la actividad de la enfermedad es continua o progresiva. Los fármacos citotóxicos tales como Azatioprina y Ciclofosfamida pueden ser usadas para tratar pacientes con AR que es rebelde a estas terapias. Aunque esos fármacos pueden ser establecidos para el control de diversas enfermedades, la frecuencia de efectos adversos restringe su uso generalizado (46).

Uno de los mayores cambios realizados en los últimos años en el tratamiento de la AR, ha sido el uso generalizado del Metotrexato, un antagonista del ácido fólico. Inhibe la enzima dihidrato reductasa y se sabe que para una inhibición efectiva de la enzima, la concentración intracelular del MTX debe exceder la concentración de la enzima. Si el nivel intracelular de la DHFR funcional está elevado, una alta concentración intracelular de MTX es requerida para inhibir la síntesis de DNA. Su rapidez de acción (3-4 semanas de iniciado el tratamiento, con una máxima respuesta a los 2-4 meses), y su seguridad, han hecho que en la actualidad este fármaco de segunda línea sea el preferido en el tratamiento de la AR en detrimento de las Sales de oro. Administrado a dosis bajas (7.5-25 mg) semanales por vía oral o parenteral, es generalmente bien tolerado, su baja toxicidad motivó este uso (45, 46, 63).

El MTX administrado por inyección produce altas concentraciones en suero y absorción más completa que la dosis de MTX administrado oralmente. Las concentraciones en suero, la rápida absorción y los picos de concentraciones son similares a las observadas en la administración IV, IM y la subcutánea (44).

La rapidez de su efecto sugiere una acción antiinflamatoria, por otro lado, se sabe que el MTX actúa a nivel celular (inhibe la función de los neutrófilos, de los macrófagos y de los linfocitos), sobre las citocinas y sobre diferentes enzimas, sugiriendo también una acción inmunosupresora. Como todos los fármacos modificadores de la enfermedad, el tratamiento con MTX exige frecuentes controles clínicos y analíticos para detectar posibles efectos adversos (63).

La Cloroquina ha demostrado que bajo una buena vigilancia de efectos tóxicos, la incidencia de estos se reduce considerablemente de tal manera que ahora se acepta como un fármaco seguro y efectivo. El empleo de Cloroquina e Hidroxicloroquina en la AR tiene su indicación principal, bien como único

tratamiento de fondo, en aquellos casos con artritis moderada, o asociado a otro fármaco modificador de la enfermedad, con el fin de conseguir disminuir la actividad de la enfermedad o para estabilizar la inactividad de la enfermedad conseguida con aquél. La dosis que recibe un paciente con AR es de 150-250 mg diarios de Cloroquina y de 200-400 mg por día de Hidroxicloroquina por vía oral entre los alimentos. Los pacientes siguen recibiendo diversos AINE que ya tomaban antes de empezar con los antipalúdicos. Aunque no es frecuente, su principal efecto adverso, la toxicidad retiniana obliga a controles oftalmológicos seriados ( 49, 63).

Las Sales de oro se emplean en el tratamiento de AR desde los años 30 debido al descubrimiento de que el Oro alteraba el crecimiento de la micobacteria, a la que en esa época se consideraba la responsable del padecimiento. Las Sales de oro inhiben la capacidad fagocítica de los neutrófilos, inactivan parcialmente la cascada del complemento, bloquean las funciones de los linfocitos T y monocitos, incluyendo la producción de citocinas (63).

La eficacia de la Penicilamina en el tratamiento de la AR es similar a la de otros medicamentos de este grupo, sin embargo, la frecuencia de los efectos adversos han hecho que su empleo sea restringido a favor de otros menos tóxicos y más eficaces (63).

Cuando un paciente con AR no tiene respuesta satisfactoria a la terapia, o las reacciones adversas son muchas debido a los fármacos de acción lenta (Antimalaria, Oro, Penicilamina), la Azatioprina y el Metrotexato son dos metabolitos que se usan comúnmente en AR los cuales son similares en su eficacia ( 49).

La Azatioprina es un análogo de las purinas que tiene acción inmunorreguladora y antiinflamatoria. Mediante la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, la Azatioprina bloquea la producción de células inmunocompetentes, produciendo una linfopenia T y B. Su acción antiinflamatoria se debe a la inhibición de la división de células precursoras de monocitos, limitando la infiltración por éstos en zonas de inflamación. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de AR refractarias a tratamientos con otros medicamentos del grupo, aunque la limitación en su empleo deriva de su toxicidad. Como otros inmunosupresores, el efecto secundario adverso más importante es la aplasia medular, fundamentalmente de linfocitos y monocitos (63).

La Ciclofosfamida es un agente alquilante que inhibe la replicación de DNA, depleciona los linfocitos B e interfiere en sus funciones, produciendo una disminución en la producción de inmunoglobulinas. Empleado en el tratamiento de la AR refractaria, su uso se ha visto limitado por los importantes efectos adversos que presenta. Entre éstos, los más importantes son los observados sobre la médula ósea, afectando a la producción de leucocitos más que a la de hematíes

y a nivel de vejiga, donde puede producir cistitis hemorrágica y ocasionalmente degeneración maligna (63).

La Ciclosporina-A ha demostrado que es un medicamento útil para el tratamiento de la AR de difícil manejo. Se inicia el tratamiento con una dosis baja de 2.5 mg / kg / día que se incrementa lentamente hasta la dosis máxima de 5 mg / kg / día o hasta que aparezca toxicidad. El utilizar dosis bajas es una medida de seguridad para reducir los efectos colaterales (53).

Una sinovitis persistente puede llegar a producir una pérdida irreversible del cartílago articular, deformidades articulares y rotura tendinosa que provocan limitaciones importantes, así como dolor que no siempre se controla con medicamentos analgésicos. Ante estas situaciones debe plantearse un posible tratamiento quirúrgico, bien mediante sinovectomía, liberación de compresiones neurológicas, cirugía correctiva de deformidades o sustituciones protésicas. Si bien la cirugía en la AR es un proceso electivo, que podemos planear generalmente con tiempo, hay situaciones en las que deben realizarse con prontitud, como en el caso de las roturas tendinosas (63)

El tratamiento con Minociclina para la AR puede ser una buena alternativa pues es efectiva en un buen porcentaje de los casos y su toxicidad es baja. Los beneficios que se obtienen son que es antiinflamatorio, antimicrobiano e inmunomodulador. La Ciprofloxacina mejora pero no suprime la artritis inducida por colágeno, en ratas. En humanos no hay estudios que sostienen su beneficio en el manejo de la AR. La Rifampicina puede suprimir la artritis inducida por adyuvantes. Aunque al inicio de su estudio sobre la AR los resultados fueron alentadores, en la actualidad se ha demostrado su ineficacia (13).

Actualmente del grupo de antibióticos usados en el tratamiento de la AR la Minociclina, a pesar de los reportes negativos, es un medicamento efectivo en algunos pacientes con AR (13).

La Sulfasalazina sola es bien aceptada por los pacientes, aproximadamente 60% de ellos mejoran entre 1 a 4 meses después de iniciado el tratamiento. Se han reportado más beneficios cuando se utiliza en la terapia combinada con Hidroxicloroquina, AZA o MTX. En esta forma de administración de la Sulfasalazina hay menor posibilidad de toxicidad que cuando se administran en forma individual (13, 71).

El manejo terapéutico con productos biológicos se encuentra inclinado hacia el mAb anti-CD4, anti-FNT $\alpha$  y la combinación de anti-CD4 y MTX (13).

Existen aún muchos más agentes biológicos que se encuentran en etapa de experimentación contra moléculas relacionadas en el proceso inmunológico



## 5. DISCUSIÓN

Es preferible hablar de manejo del paciente que de tratamiento, ya que en el sentido estricto de la palabra, no existe curación de la AR y ninguna forma de terapia es aplicable a todos los pacientes, sino que es extremadamente individual porque la naturaleza y evolución de la enfermedad difiere de paciente a paciente. Las decisiones terapéuticas son flexibles y evolucionan con el tiempo, dependiendo de la progresión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento por parte del paciente (71).

Las enfermedades crónicas son de gran trascendencia para la vida de quienes las padecen, además de lo relacionado a la salud, por diversos aspectos que modifican entre los que destacan: el económico, el social, el cultural, el emocional, etc. Algunas de las enfermedades reumáticas forman parte de este grupo ya que generalmente son progresivas, requieren de seguimiento continuo, declinan el estado funcional y pueden disminuir la esperanza de vida. Tienen grandes repercusiones económicas por los costos directos o indirectos derivados de la atención médica, de la discapacidad y como requieren de tratamientos frecuentemente caros y continuados, muchos de los pacientes no son capaces de sostenerse por sus propios recursos (60).

Las enfermedades reumáticas tienen problemas importantes como la cronicidad, el nivel cultural de quien las padece y el desconocimiento de su padecimiento. En AR se ha encontrado que las infecciones, enfermedades renales y enfermedades de válvulas cardíacas son causas comunes de muerte en pacientes, en contraste, infarto al miocardio, hipertensión y muerte accidental fueron menos frecuentes que los esperados (60, 61).

En la valoración de un paciente con AR se utilizan diversos tipos de medidas:

1. Medidas de proceso, que son la expresión directa de la inflamación, teóricamente reversibles (intensidad de la sinovitis, dolor, con alteraciones de laboratorio)
2. Medidas de resultado, que son la consecuencia irreversible del proceso inflamatorio, tales como las lesiones observadas radiológicamente, las deformidades, limitaciones funcionales, alteraciones psicológicas relacionadas con la minusvalía que ocasiona la enfermedad y por último, la muerte. Además, la valoración en diferentes momentos de la actividad inflamatoria y de sus consecuencias, nos permite establecer

- 3 Medidas o consideraciones del pronóstico de la enfermedad. Estas medidas, aunque diseñadas inicialmente para valorar la eficacia en ensayos clínicos de los fármacos empleados en el tratamiento de la AR, son instrumentos útiles para decidir la actitud terapéutica ante un caso concreto y para evaluar su eficacia. Es aconsejable, asimismo, un estudio radiológico basal de manos y pies (que son las articulaciones afectadas más frecuentemente) que, repetidos tras un tiempo prudencial, resultan una medida útil del grado de progresión del daño articulación (63).

El paciente con AR tiene que ser informado (por el QFB) de las posibles ventajas y efectos adversos de las medicaciones que se van a indicar, así como de la necesidad de introducir cambios en su estilo de vida y medidas de protección articular, con el fin de mantener una razonable calidad de vida. La comprensión de estos hechos le ayudará a desarrollar estrategias para adaptarse a las limitaciones que conlleva su enfermedad.

Hasta hace unos años, el tratamiento de la AR se ha basado en la utilización inicial de antiinflamatorios no esteroideos, el empleo precavido de los corticoides y tras un año de observación de la evolución de la enfermedad, la inclusión de un fármaco modificador de la enfermedad, que se mantenía en espera de su eficacia o reacción adversa para cambiarlo por otro. Esta actitud se ha modificado en los últimos años ante la evidencia de que la AR no es una enfermedad benigna y de que las lesiones radiológicas se pueden observar en los dos primeros años de evolución. De ahí que el empleo de fármacos modificadores de la enfermedad, se realice de forma más temprana y que se propongan terapias combinadas de los mismos más agresivas, que permiten llegar a una remisión de la enfermedad más rápidamente (63).

Los AINES son los fármacos que con más frecuencia se emplean en el tratamiento inicial de la AR. Dado que quizá los analgésicos y antipiréticos no esteroideos son los medicamentos de venta libre más ampliamente prescritos en medicina, es sumamente importante que tanto el médico como el QFB comprendan cabalmente el mecanismo de acción, sus interacciones con otros fármacos y sus potentes y algunas veces severos efectos adversos. Debido a su uso generalizado y a menudo imprudente, con demasiada frecuencia se han observado secuelas graves y algunas veces letales como resultado de la falta de apreciación de las acciones de los fármacos similares a la Aspirina ( 7, 29, 33, 63).

Los AINES cuando se utilizan como analgésicos suelen ser eficaces sólo contra el dolor de intensidad pequeña o moderada. Sus efectos máximos son mucho menores, no originan las manifestaciones indeseables de los opioides en el SNC, que incluyen depresión respiratoria y aparición de dependencia física. El dolor posoperatorio crónico o el que proviene de la inflamación es particularmente controlado por los productos de esta categoría (8).

Todos los AINES sin antipiréticos y analgésicos, pero algunos no son idóneos en el empleo sistémico o duradero dada su toxicidad (como la Fenilbutazona) (8).

Las principales aplicaciones clínicas de estos compuestos es como antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos musculoesquelético como AR, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Los AINE solo brindan alivio sintomático del dolor e inflamación que acompañan a las enfermedades, pero no detienen la evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves (8, 16, 29).

Todos los fármacos AINES actúan rápidamente y sus efectos clínicos disminuyen rápidamente después de la suspensión de la terapia. Aunque reducen los síntomas y signos de la AR, con lo que mejora el dolor y la función articular, no existe evidencia de que alteran el curso clínico de la misma ni de que prevengan la aparición de erosiones (16, 63).

Como se dijo en la sección anterior, los AINES son medicamentos que tienen acciones terapéuticas comunes y por lo mismo tienen más similitudes que diferencias, esta situación crea un conflicto en el médico para seleccionar de todas las opciones el tratamiento óptimo y considerar el riesgo de cualquiera de los efectos colaterales de todos los AINES. Se sabe que cada paciente tiene una respuesta terapéutica y un riesgo de efectos colaterales severos diferente y que son totalmente impredecibles, esto lleva al médico a elegir según su experiencia pero siempre con la debida precaución y seguimiento de los síntomas, con la ayuda del QFB en el adiestramiento del paciente para detectar los síntomas de riesgo (7).

Desafortunadamente, el uso de AINE está invariablemente acompañado por algún daño de la mucosa gástrica manifestado por sangre fecal escondida (melena) o descubierta por endoscopia gastrointestinal. Los menores efectos colaterales tales como náuseas, dispepsia, anorexia, dolor abdominal, flatulencia y diarrea, pueden afectar de 10 a 60% de pacientes. Úlceras sintomáticas y complicaciones de las mismas que amenazan la vida potencialmente como sangrado gastrointestinal superior, perforación y obstrucción de la salida gástrica son reportados en 2 a 4% de los pacientes que toman los AINES por un año. La casualidad de hospitalización o muerte por un evento adverso gastrointestinal es de 1.3 a 1.6% por año en pacientes con AR. Estos infrecuentes pero potencialmente serios efectos colaterales GI de los AINES pasan a convertirse en el mayor problema del cuidado de la salud debido al alto riesgo de muchos pacientes (33, 35).

Los efectos adversos de los AINES no solamente son a nivel gastrointestinal sino también hematopoyético, renal y hepático. Las discrasias hematológicas y las lesiones del riñón y el tracto GI se deben sobre todo a los salicilatos y similares, la lesión hepática no se asocia con los salicilatos pero sí es predecible en la

sobredosificación de Acetaminofén. El empleo prolongado y a dosis altas de salicilatos y sustancias similares para el tratamiento de la AR puede causar toxicidad renal, sobre todo cuando se utilizan combinaciones de analgésicos (14).

Entre las discrasias hematológicas debidas a lesiones del sistema hematopoyético por estos fármacos se incluyen trombocitopenia, leucopenia y aganulocitosis que con frecuencia resulta mortal. Los AINES que tienen el mayor riesgo de producir estas discrasias son el Ácido mefenámico, la Fenilbutazona y la Indometacina (14).

Otro AINE muy utilizado es el Diclofenaco, un derivado del Ácido arilalcanóico, cuyas reacciones adversas incluyen úlcera péptica, hepatitis e insuficiencia renal. Los efectos colaterales hematológicos, aunque se presentan pocas veces, incluye anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y anemia aplásica (32).

El empleo de dos AINE diferentes no añade eficacia al tratamiento y supone un mayor riesgo de efectos adversos (63).

La FDA para aceptar un AINE tiene que clasificarlos y etiquetarlos requiriendo para ello la medición de incidencias de úlceras anuales las cuales deben ser de 2 a 4% máximo. La prevención de estas serias condiciones ha llevado a la búsqueda del AINE que sea efectivo pero que esté exento de los efectos adversos. El Celecoxib y el Nabumetone son dos AINES que la FDA aprobó recientemente. El Celecoxib se cree que inhibe la síntesis de prostaglandinas principalmente por vía COX-2 (que causa menos daño en tracto gastrointestinal). El Nabumetone no es ácido, es un profármaco que es metabolizado en el hígado a su forma activa y por tal razón no causa daños gástricos graves, es un inhibidor selectivo de la COX-2 (34, 37).

El Celecoxib (Celebrex) es usado para aliviar los signos y síntomas de osteoartritis y AR en adultos, también está indicado para el tratamiento de pacientes con poliposis adenomatosa familiar (67).

Las advertencias generales con el Celebrex, son similares a las presentadas por los AINES tales como úlceras estomacales con sangrado aunque muy rara vez. Otros efectos colaterales incluyen dolor de cabeza, indigestión, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, inflamación de cavidad nasal, dolor estomacal y náuseas (67).

Cuando el tratamiento con AINE ya no es suficiente, normalmente se opta por los corticoides a pesar de los efectos adversos, los GCO por vía oral son medicamentos frecuentemente empleados. Los CO en AR se han asociado a una mayor morbilidad y a un mayor número de hospitalizaciones (38).

Los GCO actualmente se emplean con más frecuencia dada su clara acción antiinflamatoria y la evidencia, según estudios recientes, que su uso a dosis bajas disminuye la aparición de erosiones. Con dosis  $\leq$  a 10 mg de Prednisona o sus equivalentes por día, efectivamente controlan los signos, síntomas y progresiones de la enfermedad de la AR, pero también se sabe que los efectos adversos más serios de la terapia a largo plazo es la osteoporosis y las fracturas asociadas (40, 63)

El empleo de estos fármacos en el tratamiento de la AR tiene ciertos problemas como son

- Su efecto antiinflamatorio va disminuyendo conforme transcurre el tiempo del tratamiento
- Asociado con lo anterior, el médico y el paciente se ven tentados a incrementar la dosificación, lo cual tiene el mismo resultado, tan sólo una mejoría transitoria en algunas molestias y por tanto, un nuevo cuestionamiento sobre el aumento de la dosis. En esta situación, en unos pocos meses, los efectos adversos cada vez se van haciendo más notorios conforme pasa el tiempo (38).

Debido a que el tratamiento con CO puede bloquear la producción suprarrenal de esteroides al inhibir el eje Hipófisis-Suprarrenal, puede presentarse una crisis Addisoniana. este riesgo se aumenta si:

- La dosis de CO es mayor de 5 a 7.5 mg de Prednisona o su equivalente al día.
- El tratamiento se administra por varias semanas o meses.
- Se emplean compuestos con vida media prolongada.

El Deflazacort, un nuevo compuesto GCO, que en comparación con la Prednisona a dosis antiinflamatorias similares, el Deflazacort causa una menor inhibición de la absorción del calcio intestinal y un menor aumento en su excreción urinaria con la consecuente menor reducción en el volumen del hueso trabecular y en el contenido mineral óseo. Por esto, es una buena alternativa al tratamiento de la AR (21, 63)

Cuando las dosis de GCO son muy altas y prolongadas, uno de los principales efectos adversos es la disminución del contenido de mineral óseo como lo demuestra la disminución de los niveles de osteocalcina (un marcador óseo) que podría resultar en pérdida gradual del hueso a largo plazo. Por otro lado, se encontró que si los GCO se administran en forma Intra Articular (IA), los niveles de osteocalcina a su nivel inicial. Estos resultados sugieren que la administración Intra Articular puede tener solamente un efecto transitorio sobre el metabolismo del sistema óseo (3, 25, 39).

Pacientes con artropatías inflamatorias comúnmente reportan una mejoría pasajera en dolor poliarticular después de una inyección intraarticular de GCO. Después de la administración de Metilprednisolona, la concentración de fármaco, y la fracción libre son suficientes para suprimir el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal por varios días. Esto puede ser bastante para una acción antiinflamatoria directa que se compara a la supresión de la actividad de la AR por GCO sistémicos. Los beneficios clínicos de la administración de CO intraarticular ocurren en un 50 a 90% de los pacientes con una duración desde 1-2 días hasta 12 meses dependiendo, por lo general, de la solubilidad de las preparaciones de CO (25, 41).

Las terapias empleadas en enfermedades reumáticas fueron desarrolladas tomando en consideración los mecanismos patológicos de la enfermedad. Los medicamentos generalmente utilizados con base en la sintomatología, frecuentemente resultan tóxicos y con pocos efectos sobre el curso de la enfermedad (58).

La mayoría de los pacientes afectados de AR reciben a lo largo de la evolución de la enfermedad un medicamento de segunda elección. Éstos se han clasificado y denominado según diferentes nombres que describen su acción y eficacia. fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, inductores de remisión, de acción lenta, inmunosupresores y citotóxicos. El uso de estos fármacos es empírico y aunque todos han mostrado su eficacia en el tratamiento de la AR, estudios a largo plazo muestran resultados desalentadores en cuanto a su relación beneficio/ toxicidad (63).

La administración de medicamentos a corto y largo plazo, ocasiona efectos adversos que pueden ser leves o graves, incluyendo situaciones que podrían poner en peligro la vida de quien los recibe y ante la necesidad de continuar el tratamiento, es obligación del médico conocer lo que se espera de ellos tanto en sus propiedades benéficas como indeseables (48).

La infección es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas y el fracaso para reconocer un proceso infeccioso en estos pacientes frecuentemente tienen consecuencias desastrosas. Aunque en ciertas enfermedades de la defensa del huésped, el factor de riesgo dominante de infecciones serias es el uso de terapias inmunosupresoras (43)

Se han hecho una serie de pruebas comparando los fármacos de segunda línea, unos con otros para identificar cuál de todos ellos es más efectivo, que vía de administración es la mejor, cuál es la dosis óptima, cuál tiene los efectos menos tóxicos o menos severos, etc.

La AR es una enfermedad común que causa una substancial morbilidad en la mayor parte de los pacientes y muerte prematura en muchos. La terapia

convencional para la AR incluye la administración de fármacos antiinflamatorios seguidos por fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tales como MTX, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina y Sales de oro en pacientes con enfermedad activa persistente (55).

En el tratamiento con fármacos de segunda línea es importante considerar los riesgos que se corren cuando quien recibe los fármacos son mujeres embarazadas, también las posibles complicaciones infecciosas con los medicamentos inmunosupresores principalmente

Los CO pueden ser usados ampliamente y con seguridad en pacientes embarazadas con LES y AR: no se han reportado malformaciones congénitas en los niños expuestos. Hay experiencias del uso de Azatioprina durante el embarazo si la condición materna requiere el uso de fármacos citotóxicos, estos podrían no tener un riesgo incrementado de malformaciones congénitas en los niños expuestos. La información esta limitada sobre la seguridad de otros medicamentos incluyendo al 6-mercaptopurina, Ciclofosfamida y Ciclosporina. El MTX está contraindicado durante el embarazo y el Clorambucil podría ser evitado puesto que hay otros agentes inmunosupresores efectivos disponibles para su uso (42).

Los CO, Prednisona y Metilprednisolona, pueden ser usados con seguridad durante la lactancia. Todos los demás medicamentos inmunosupresores, Azatioprina, 6-mercaptopurina, Clorambucil, Ciclofosfamida, Ciclosporina y MTX, estan contraindicados durante la lactancia (42).

El uso de Cloroquina en estados tempranos de la AR leve o moderada, son comparables a los obtenidos con el Oro. Se le considera como un fármaco de acción lenta y suelen pasar varias semanas o meses antes de que se observen los resultados deseados y también se menciona que puede tener efecto hepatoprotector en aquellos pacientes a los que se administra simultáneamente MTX. También hay buenos resultados con el uso de las Cloroquinas en pacientes con diferentes formas juveniles de artritis (24).

De todas las reacciones adversas de las Quinas, las retinopatías, que en algunos casos pudiera causar ceguera irreversible, se pueden prevenir con revisiones oftalmológicas periódicas. Por otro lado, existen ventajas con este tipo de productos como es el hecho de que los efectos adversos o tóxicos no son muy frecuentes y con poco riesgo para el paciente aún administrado a largo plazo. Por su costo accesible lo ponen como la primera elección sobre otros productos para esta enfermedad (24, 51)

La utilización de las Cloroquinas en enfermedades reumáticas y el beneficio que ofrece su uso, principalmente en pacientes con AR o con lupus eritematoso, está bien documentado, sin embargo, sus efectos adversos son una de sus

principales limitaciones. Las observaciones clínicas se refieren fundamentalmente a la pérdida de peso que pudiera estar asociada en forma directa a la Cloroquina. Según investigaciones de Orozco y colaboradores (48), la causa de la pérdida de peso no resulta clara, y al no haber manifestaciones clínicas que sugieran algún mecanismo (anorexia o síntomas digestivos) se pudiera pensar que la Cloroquina ocasionara, tal vez, algunos casos de disfunción tiroidea, conceptos que son hipotéticos (48).

El hecho de que las Cloroquinas pudieran interferir con la acción de las interleucinas sería tal vez la posibilidad más real que se ha demostrado de que este sistema tiene relación con el peso corporal principalmente con la llamada "caquectina" (según referencia, Hurto NP, French JK, Bill AL, et al) (48).

El uso de la Cloroquina en el manejo de la AR se le reconoce como una buena opción. El advenimiento de otros medicamentos como el MTX, AZA, Ciclosporina y Sulfasalazina para tratar de controlar la AR han hecho que las Cloroquinas se usen menos; sin embargo, algunas ventajas de estas últimas han favorecido el mantenimiento de su uso. Es importante las revisiones oftalmológicas semestrales pues la lesión retiniana es quizá la más temible, pero detectada a tiempo no debe ocasionar mayores problemas (49).

Las dosis terapéuticas de la Cloroquina induce una buena respuesta clínica de observada en el grado funcional articular de la AR antes y después del tratamiento. Con dosis tope de 800 y 1200 mg / día, la respuesta al medicamento es más rápida (6 semanas) sin un incremento en la toxicidad que provoque el tener que retirar el medicamento. Cuando se administran con esteroides, provoca que su dosis disminuya en forma importante. En pacientes con diabetes que requieren insulina, la administración de Hidroxicloroquina causó una significativa disminución en los requerimientos de Insulina en un promedio del 30% (la Cloroquina inhibe la degradación de Insulina a un nivel post-receptor, mejorando así el efecto de la Insulina) (50).

Aunque la terapia con Ciclofosfamida causa supresión de médula ósea afectando todas las líneas celulares, la neutropenia es la toxicidad limitada por fármacos más frecuente. En pacientes tratados con una combinación de Ciclofosfamida y GCO, Bradley y colaboradores (43) reportaron una incidencia alta de infecciones serias. La incrementada incidencia de complicaciones infecciosas puede estar relacionada a una duración prolongada de terapia diaria con CO en este grupo de pacientes. En la ausencia de terapia concomitante con GCO, el tratamiento con Ciclofosfamida esta asociada con pocas complicaciones infecciosas (43).

El grado de infecciones asociadas con Azatioprina fue menor que en pacientes que reciben MTX o Ciclofosfamida. Quienes reciben Azatioprina combinada con GCO presentan infecciones oportunistas (43).



Al comparar el MTX con la AZA los efectos adversos debidos a la terapia son relativamente moderados e infrecuentes. Al revisar de la mejoría clínica de la actividad de la enfermedad, también es similar aunque un poco más rápida la respuesta del MTX que con la AZA. El daño articular progresivo se presenta con ambos medicamentos debido a que son medicamentos de acción lenta y sus efectos sobre el detener o retardar el daño articular no se presenta con la rapidez que se requiere en estos casos (47).

La terapia con MTX puede ser usada vastamente en pacientes con AR y artritis psoriásica. El grado de infección en series diferentes varía enormemente de 0% a superior a 20% por pacientes tratados en el año con MTX. El espectro de infecciones reportadas en pacientes con AR y artropatía psoriásica tratados con MTX es similar al que se observa con otros fármacos citotóxicos. Las infecciones oportunistas más comunes son *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP), y herpes zoster. Recientemente se han repostado casos de virus de Epstein Barr asociado con enfermedades linfoproliferativas de células B en pacientes con AR tratados con MTX (43).

El MTX (15-20 mg / semana) en combinación con terapia de GCO también puede ser usada para tratar la granulomatosis de Wegener. El 7% de pacientes tratados con MTX y GCO desarrollaron PCP, este rango es similar al que se observa en pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con Ciclofosfamida más GCO. Es importante notar que la dosis diaria de GCO usada en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener es típicamente mucho mayor que la usada en AR (43).

La observación que los niveles de DHFR pueden elevarse como resultado del tratamiento con MTX en pacientes con cáncer, podría demostrar que este fenómeno de inducción consiste en el enlace del MTX con la enzima, la cual es de este modo protegida de la degradación proteolítica, más bien que reflejar una red de sobreproducción. Otra explicación alternativa para esos niveles elevados de enzima podría ser la presencia de una forma alterada de DHFR, con afinidad normal por el MTX pero con actividad enzimática específica incrementada (45).

El MTX administrado como pulso semanalmente tiene un progreso clínico satisfactorio observándose disminución en la inflamación articular, mejoría en la ambulación, y en general, los pacientes manifiestan mejoría en los dolores articulares. Aunque las reacciones adversas se presentan, son pocas y controlables siempre y cuando no se trate de insuficiencia renal preexistente ya que en estos casos es conveniente el constante monitoreo del paciente debido a su predisposición a presentar toxicidad (46).

Parece que la dosis semanal única de MTX tomada oralmente es un plan de dosificación efectiva. Puesto que la toxicidad del MTX está relacionado con la

duración de exposición de la célula, el usar una dosis única semanalmente puede ser la responsable de la relativamente baja incidencia de los efectos adversos del MTX (47).

Pacientes tratados con Oro tienen significativa disminución en el dolor y los signos de inflamación, sugiriendo que la terapia puede alterar el curso de la enfermedad. La terapia con Oro retarda la progresión de la enfermedad, el Oro dado por un periodo de dos años con un plan de incorporar una dosis cargada y mantener la terapia, benéficamente altera el curso de la enfermedad. Los pacientes tratados con Oro claramente muestran disminución de sinovitis activa e incapacidad funcional (52)

Entre los fármacos modificadores de la enfermedad de la AR se encuentra la Ciclosporina-A (CsA). Los tipos de infecciones vistas con terapia de Ciclosporina-A están asociados con inmunidad mediada por células defectuosas. La CsA es casi siempre usada en combinación con otros agentes inmunosupresores, sin embargo, la verdadera incidencia de infecciones con este agente son difíciles para determinar (43, 53).

Entre los principales efectos adversos de la CsA es que causa disfunción renal. Algunos cambios tubulares, tanto estructurales como funcionales son reversibles, pero otros (asociados con vasculopatía renal y fibrosis intersticial) pueden originar nefrotoxicidad irreversible. Se ha dicho que la combinación de CsA con AINE reduce el índice de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo, este efecto persiste durante 20 semanas y parece ser reversible debido a la vasoconstricción renal. Otros efectos adversos de la CsA son mielosupresión, que predispone a infecciones y enfermedades malignas e hipertensión arterial, que casi siempre puede controlarse reduciendo la dosis y con fármacos antihipertensivos (53).

Cuando pacientes con AR que toman fármacos de segunda línea suspendieron el tratamiento, presentan una respuesta dentro de los tres meses siguientes de reanudar la terapia, similar a la que tenían antes de interrumpir el tratamiento. El paciente que es tratado con Oro y lo suspende después de tener una remisión en su terapia, al reanudar el tratamiento, la respuesta a este segundo curso es lento pero efectivo. La respuesta a fármacos Antimalaria, Sulfasalazina, AZA y MTX parece comenzar tres meses después de reanudar el tratamiento. Con esto se presenta un dilema para el médico, si continuar o discontinuar la terapia de segunda línea durante la inactividad de la enfermedad, el riesgo de los efectos colaterales son bajos para los pacientes tratados con un segundo curso de fármacos de segunda línea. Por lo tanto, la emisión de efectos adversos no parecen tener parte en la decisión de si se continúa o no con el fármaco bien tolerado en un paciente con AR inactiva (54)

Con la terapia modificadora de la enfermedad comúnmente empleada, remisiones completas de AR son muy raras. Por esto, la mayoría de los médicos frecuentemente usan la combinación de fármacos para tratar a cierto grupo de pacientes. Se han hecho estudios analizando al MTX administrado sólo o combinado con AZA observándose que se necesitaba solamente la mitad de la dosis del MTX por semana. Otros estudios demostraron la tolerabilidad y el beneficio de la terapia de combinación con MTX, Hidroxicloroquina y Sulfasalazina comparada con el MTX sólo. Esta eficaz combinación no incrementa la toxicidad de los medicamentos (55).

El dolor, la incomodidad y la inflamación son algunas de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con AR. Frecuentemente esos síntomas pueden ser controlados con medicamentos solamente, otras veces, el paciente desea intentar otras formas de alivio sintomático (56).

Desde 1997 se han incluido nuevos tratamientos para atacar la AR y también nuevos caminos para que los efectos tóxicos potenciales de los fármacos antirreumáticos sean moderados. El tratamiento podría enfocarse sobre la supresión de la inflamación, el desarrollo del Pannus y la limitación de la enfermedad erosiva en el primero o segundo año (56).

La búsqueda de mejores agentes terapéuticos que se basen en los mecanismos de acción de la enfermedad, permite diseñar agentes específicos contra los mecanismos patogénicos básicos que proporcionen mejores resultados y menores efectos colaterales. Bajo estos conceptos los Inmunólogos pensaron en el uso de Anticuerpos monoclonales (mAc) en enfermedades como las reumáticas que tienen alteraciones inmunológicas. El rápido avance en los conocimientos sobre los mecanismos que producen las enfermedades reumáticas, permite el diseño de fármacos efectivos para suprimir la AR completamente, estos son agentes biológicos específicos que son capaces de inhibir o bloquear un punto específico dentro de los mecanismos patológicos de cada enfermedad. Los agentes pueden incluir Anticuerpos contra células participantes en la respuesta inmune (principalmente la función de células T); fármacos que inhiben respuestas inmunes específicas; o agentes que interfieren con las citocinas, factores de crecimiento y neuropéptidos que ayudan a perpetuar la inflamación y la destrucción articular. Una de las citocinas clave en este proceso es el FNT- $\alpha$ , el cual es hecho principalmente por células monomediadoras y unidas a receptores de superficie celular sobre linfocitos, monocitos, polimorfonucleares y células endoteliales. Los receptores del FNT solubles en fluidos tisulares normalmente absorben las citocinas antes que estas alcancen los receptores sobre la superficie celular; por funciones así, ellos efectivamente disminuyen la respuesta inflamatoria. Los Anticuerpos monoclonales constituyen una opción importante en este campo y se requiere de estudios posteriores que permitan conocer los efectos a largo plazo en cada una de las terapias propuestas. Otra área de interés es el empleo de terapias combinada con diferentes agentes biológicos que como en el caso de

Anti-CD4 y Anti-FNT- $\alpha$  (Enbrel) podrían mejorar el efecto terapéutico. La búsqueda de mejores agentes terapéuticos que se basen en los mecanismos de acción de la enfermedad, permite diseñar agentes específicos contra los mecanismos patogénicos básicos que proporcionen mejores resultados y menores efectos colaterales. Bajo estos conceptos los Inmunólogos pensaron en el uso de Anticuerpos monoclonales (mAc) en enfermedades como las reumáticas que tienen alteraciones inmunológicas (56, 58).

En pruebas donde se utilizó al receptor Fc del Factor de Necrosis Tumoral (FNTRFc) en dosis desde 0.25, 2 o 16 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal por un periodo de 3 meses, el número de inflamación o articulaciones suaves fueron reducidas en 61% de los pacientes que tomaron dosis altas. Estos estudios sugieren un método prometedor para el tratamiento de la AR. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría al mes de tratamiento y la toxicidad fue mínima, sin embargo, ocurrieron pocas reacciones locales y algunos síntomas en el tracto respiratorio superior (56).

Los efectos proartríticos potentes de las citocinas tales como IL-1, IL-6 y FNT- $\alpha$  sobre las células y tejidos conectivo aislados, la habilidad para inducir sinovitis por inyección local de citocinas, la habilidad para bloquear la patología de modelos experimentales de artritis por reactivos anticitocina, fuertemente sostienen que esas hormonas locales potentes juegan un papel clave en la patología de condiciones artríticas crónicas tales como AR y artritis séptica. No es de sorprender que las citocinas se hayan percibido como la terapéutica principal para estas condiciones (57).

Se han estudiado mAc contra diferentes antígenos de activación que incluyen CD4, CD5, CD7, CD25, CD52, moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias. La mayoría de los estudios de mAc se han hecho en pacientes con AR, debido a que se han encontrado en las lesiones sinoviales, infiltración de células de sangre periférica, principalmente linfocitos T CD4 y monocitos / macrófagos, asociados con la generación de un gran número de citocinas y factores quimiotácticos que directa o indirectamente atraen a más leucocitos al tejido sinovial. Los eventos que conducen a la extravasación de células incluyen la adherencia a la capa externa de las células endoteliales, este proceso depende de la expresión en moléculas de adhesión para leucocitos sobre las células endoteliales, incluyen E-selectina (CD62E), molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) (CD54) y la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) (CD106). La expresión de estas moléculas de adhesión es regulada en diferentes células por citocinas proinflamatorias, tales como el FNT- $\alpha$  y la IL-1, las cuales juegan un papel importante en la AR (58).

La utilización de cualquiera de estos anticuerpos monoclonales ha tenido beneficios sobre la enfermedad ya que actúan directamente sobre ciertas células específicas que están involucradas en el proceso inmune. Desgraciadamente

algunos de ellos causan alteraciones en otros procesos inmunológicos por lo que son necesarios más estudios al respecto.

Como se puede predecir, no es fácil el manejo terapéutico de un paciente con AR ya que estos requieren la participación de un equipo multidisciplinario. Aquí es donde entra en juego el Q.F.B. quien debe considerar, a la par con el Reumatólogo, el paciente y los familiares, el grado de actividad de la enfermedad, la severidad de la misma, el impacto psicológico que ha producido, la edad, el sexo, la ocupación, el estado socioeconómico y el resultado de los tratamientos anteriores; se debe seleccionar la forma de manejo más adecuada y para lograr este objetivo es muy importante la educación del paciente al igual que los familiares. El Q.F.B. debe dar una explicación amplia de la naturaleza de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas, posibilidades de exacerbaciones y remisiones espontáneas, las diferentes modalidades terapéuticas y también las posibilidades de complicaciones graves (71).

Normalmente los pacientes requieren de apoyo emocional por parte de familiares y del equipo de salud. El Q.F.B. necesita estar en constante contacto con él ya que es necesario estar alerta de cualquier problema emocional o psicológico para, en estos casos, transferirlos con algún terapeuta especializado. No por el hecho de que la AR sea una enfermedad musculoesquelética se deben desatender los factores sociales y emocionales. Debe evaluar cuidadosamente muchos elementos de la vida diaria del paciente incluyendo trabajo y eventos sociales para desarrollar una estrategia en la que se le oriente sobre recursos de asistencia y tal vez nuevas habilidades necesarias para el paciente. La meta es asistir al paciente en la planeación del estilo de vida de su elección (69, 70).

Se debe tener presente la tensión que los pacientes con AR tratan diariamente desde saber que es una enfermedad crónica, que no hay una remisión total segura, la carga financiera que ésta implica ya sea en medicamentos, dispositivos necesarios, tal vez las modificaciones a la casa y los costos de los servicios profesionales. También hay que tomar en cuenta que puede enfrentar la pérdida del sueldo debido a la incapacidad que le produce la enfermedad. Todo esto lleva a la pérdida de la autoestima y altera sus planes a futuro al igual que, por ser una enfermedad progresiva el percibir la posible alteración de la imagen corporal daña su dignidad (69).

Para mantener un estilo de vida la mayoría de los pacientes necesitan trabajar para vivir, en estos casos, el Q.F.B. debe enviarlo a rehabilitación donde se asistirá al paciente para que mantenga su empleo o mejore su estilo de vida (70).

Finalmente podemos decir que para el manejo terapéutico de la AR es conveniente tomar en cuenta lo siguiente

1. En muy escasas ocasiones existe una completa recuperación.

2. La comunicación entre el médico / Q.F.B. / paciente es muy importante para lograr la cooperación y mejorar los resultados del tratamiento
3. El Q.F.B. debe convencer al paciente que seguir las indicaciones farmacológicas y no farmacológicas son la opción para tener una mejor calidad de vida.
4. La selección del tratamiento óptimo depende totalmente de la respuesta del paciente al medicamento, a su constancia y al tratamiento no farmacológico
5. La selección del AINE es en base a los menores efectos adversos y éste parece ser el CELECOXIB de reciente aceptación.
6. Utilizar los GCO sólo utilizarlos como puente mientras otros fármacos surten efecto. El utilizarlos intraarticularmente sólo si es necesario un alivio inmediato.
7. De los fármacos de segunda línea, el METROTEXATO y la CLOROQUINA, por su efectividad y seguridad son de los más utilizados siempre y cuando se estén monitoreando regularmente el funcionamiento hepático (para el MTX) y posibles retinopatías (para la CLQ) Además la CLQ es muy utilizada por su bajo costo.
8. En algunos casos es necesario un tratamiento más agresivo con la utilización de medicamentos de segunda línea combinados tal es el caso del MTX, Sulfasalazina e Hidroxicloroquina es la combinación más efectiva.
9. Si se cuenta con los recursos económicos, utilizar medicamentos de tipo biológicos como los anticuerpos monoclonales Anti-CD4 o Anti-FNT- $\alpha$  que es el más utilizado.
10. Los tratamientos quirúrgicos sólo son recomendados cuando el daño articular es irreversible y es necesario corregir la deformación

En general, la AR es una enfermedad degenerativa y progresiva que, para tener los mejores resultados, el tratamiento debe ser al inicio del padecimiento y no permitir que avance a etapas posteriores siguiendo el tratamiento farmacológico y no farmacológico para obtener remisiones más prolongadas y mejorar así la calidad de vida.

## 7. CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico para la AR es muy amplio y variado, abarca desde los Antiinflamatorios no Esteroideos, pasa por los Antiinflamatorios Esteroideos, los Fármacos Modificadores de la Enfermedad, Agentes Biológicos y algunas veces Antibióticos (muy poco usados). Cada uno de estos fármacos tienen sus beneficios pero también tienen riesgos. El decidir cuál de estos es mejor por ser menor el riesgo y mayor el beneficio, depende en gran parte de la tolerancia del paciente.

Como resultado del presente trabajo se puede decir que dentro de los AINEs el que ha tenido mayores valores en cuanto a la relación riesgo/beneficio es el CELECOXIB (de relativamente reciente introducción), es un buen analgésico-antiinflamatorio y los efectos adversos en tracto GI son menores por su selectividad a inhibir la producción de PG, aún cuando el mejor fármaco AINE para el tratamiento de la AR es y seguirá siendo la ASPIRINA aunque los efectos GI sean severos.

En cuanto a los GCO se recomienda utilizarlos solamente como paliativos mientras los fármacos llamados de segunda línea presentan sus beneficios. Esto es debido a los efectos adversos que presentan durante y después de su administración.

De los fármacos de segunda línea administrados en forma individual, el que tiene mejores resultados y menos efectos adversos es el METOTREXATO (su administración es semanal) El más económico y más utilizado en nuestro medio es la CLOROQUINA que no es tan efectiva como el MTX pero que también es bien tolerada con efectos adversos escasos y poco probables.

La mejor terapia de fármacos de segunda línea combinados se ha encontrado que es aquella que consta de METROTEXATO-SULFASALAZINA-HIDROXICLOROQUINA que tienen muy buena respuesta a la remisión y los efectos adversos de cada uno se disminuye porque se necesitan dosis menores

Algunos anticuerpos monoclonales han tenido muy buenos resultados aunque hacen falta pruebas a largo plazo para detectar posibles efectos adversos debidos a la inhibición que producen de anticuerpos específicos en la respuesta inmune Dentro de estos agentes el que tiene muy buenos resultados es el anticuerpo monoclonal anti FNT- $\alpha$ . La combinación del

anticuerpo monoclonal antiCD4 y el MTX, también ha dado muy buenos resultados

El tratamiento también implica utilizar algunas veces lo que es la terapia directamente en la articulación la cual puede ser por medio de infiltraciones, artroscopía, intervenciones quirúrgicas y fisioterapia que se utilizan ya sea porque se necesita una recuperación inmediata o porque se tiene que reparar el daño causado a la articulación

La infiltración (es administración intraarticular de GCO) se recomienda realizarlas cuando muy seguido cada tres meses y en no más de dos articulaciones a la vez. Esta recomendación es por los efectos sistémicos que llegan a presentarse por los GCO.

Las artroscopías generan una buena respuesta cuando el padecimiento se encuentra en las primeras etapas donde todavía no hay una destrucción irreversible ya que si el paciente se encuentra en esta etapa, lo mas recomendado es una intervención quirúrgica para reconstruir la articulación dañada donde, algunas veces, es necesario utilizar prótesis.

Junto con todo este proceso de terapia farmacológica se tiene que considerar también el aspecto anímico que soporta el paciente desde tener que cambiar constantemente de medicamento sin ver algunas veces un resultado satisfactorio. El observar y comprobar cómo poco a poco se van perdiendo las habilidades físicas y algunas veces las posibilidades de mejores trabajos debilita su autoestima haciendose necesario el apoyo que puede brindar el QFB al tratar de orientarlo en las posibilidades que tiene de recuperación y el beneficio que le acarrea el seguir el tratamiento farmacológico y la terapia de rehabilitación y descanso que se le haya recomendado seguir para mejorar su calidad de vida. Es muy importante para un paciente de AR el conocer perfectamente las características de su padecimiento, los medicamentos que se le van a administrar junto con sus efectos adversos para que este prevenido, indicarle que muchos de los medicamentos son muy caros, saber que en algún momento puede necesitar de ayuda psicológica por el deterioro que puede llegar a sufrir, etc



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Farreras V, Rozman C: Reumatología En *Medicina Interna* Tomo I Ed Marín, S A, 1978, Mex. pp 943-962.
2. Littman K: A rational approach to the diagnosis of Arthritis. *American Family Physician* 1996; 53(4) 1295-1310.
3. Harris E.D: Mecanismos of disease *The New England Journal of Medicine* 1990, 322(18): 1277-1288
4. Thompson M. Artritis Reumatoide. En Howkins C, Curry H.L.F. *Enfermedades Reumáticas*. 1975, Mex. pp 13-17.
5. Lince E: El reumatismo En *Los dolores Articulares y su Tratamiento* Ed La Goya Ciencia. Biblioteca de la Salud y Sociedad, 1977, Mex. pp 65-87.
6. Brawnwood E, Isselbacher K.J, Pctersdorf R G, Wilson J.D, Martin J.B, Fauci A.S. Reumatología. En *Principios de Medicina Interna*. Vol II. Ed Interamericana, Mc Graw Hill, 1987, Mex. pp 1738-1744.
7. Smith R: *Farmacología*. Editorial Médica Panamericana, 1993, Mex. pp 393-925
8. Goodman and Gilman: *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. Vol I, II. Ed Interamericana, Mc Graw Hill, 1996, Mex pp 661-1776.
9. *Guía Profesional de Medicamentos. Manual de consulta para Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos*. Ed El Manual Moderno, 1993, Mex. pp 39-768.
10. USP DI. *Drug Information for the Health Care Professional*. T I, II The United States Pharmacopeian Convention, Inc. 18<sup>TH</sup> edición, 1998.
11. Bruce N, Cronstein M.D: The Mechanism of Action of Methotrexate *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1997; 23(4): 739-752.
12. Pitkeathly D.A. Papel que desempeñan los corticosteroides y la corticotrofina en el tratamiento de la artritis reumatoide. En *Enfermedades Reumáticas*. Ed Trillas, 1975; Mex. pp 165-169.
13. Ramirez Gónez L.A, Anaya Cabrera J.M. *artritis Reumatoide*. Asociación Colombiana de Reumatología. Editora Médica Colombiana, S.A. 1998, Colombia, pp 217-231
14. Goth A, Veselp E.S: *Farmacología Médica, principios y conceptos*. Ediciones Doyma, 1984, pp 336-350.
15. Granados J, Yamamoto-Furusho J K, Zúñiga J, Ramírez S.E, Salgado N: Las bases genéticas de las enfermedades reumáticas *Revista Mexicana de Reumatología*. 1996; 11(2). 72-78.
16. Decker M D, et al: Rheumatoid Arthritis: Evolving Concepts of Pathogenesis and Treatment. *Annals of Internal Medicine*. 1984; 101: 810-824 (NIH Conference)
17. Barbosa C.O, Avalos D.E, Presno B.M, Herrera E.R: Interacción de la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  con la proteína C-reactiva y el amiloide sérico en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1994; 9(4): 137-145.
18. Reyes A P: Fosfolipasa secretoria, membranas y la patogenia de la inflamación *Revista Mexicana de Reumatología*. 1997; 12(4): 172-174.

19. Bowman W.C, Rand M.J: *Textbook of Pharmacology*. Blackwell Scientific Publications 1980, pp 12 31-13.35.
20. Herrera M. M, Aicocer V.J Corticosteroides y respuesta inmune. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1998, 13(5): 217-221.
21. Santana S.J.E, Weisman M.H Mecanismo de acción de los glucocorticoides *Revista Mexicana de Reumatología* 1998; 13(5): 222-229
22. Cohen D.J, Loertscher R, Rubin M.F, Tiiney N.L, Carpenter Ch.B, Strom T B: Cyclosporine. A new Immunosuppressive Agent for Organ Transplantation. *Annals of Internal Medicine*. 1984; 101(5): 667-682. (Reviews)
23. Fauci A.S, et al. Glucocorticosteroid Therapy: Mechanisms of Action and Clinical Considerations. *Annals of Internal Medicine*. 1976, 84(3): 304-315 (NIH Conference).
24. Orozco A. J: Cloroquina: El reencuentro. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1996; 11(6): 191-193 (Editorial).
25. Emkey R.D, Lindsay R, Lyssy J, Weisberg J.S, Dempster D.W, Shen V The Systemic Effect of Intraarticular Administration of Corticosteroid on Markers of Bone Formation and Bone Resorption in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1996; 39(2): 277-282.
26. Bañuelos R.D, Hernández F.A.M, Rojas R.J, García M.H: Infiltración local de corticoesteroides. Estudio de 578 pacientes. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1996; 11(6):199-202.
27. Cons M.F, González G.J: La artroscopia y el reumatismo. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1994; 9(6):183-186.
28. Reece R, Emery P: Needle Arthroscopy. *British Journal of Rheumatology*. 1995; 34(12): 1102-1104.
29. Abud Mendoza Carlos: Consideraciones sobre la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1998; 13(3):127-129. (Editorial)
30. Keenan G.F, Giannini E.,H, Athreya B.H: Clinically Significant Gastropathy Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis *The Journal of Rheumatology*. 1995;22(6):1149-1151.
31. Baranda L, Ibarra J, Abud M.C, Portales P.D.P, Layseca E, De la fuente H, González A.R: Efecto *in vivo* del diclofenaco potásico sobre la expresión de selectina-L por leucocitos polimorfonucleares. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1998;13(3):144-149.
32. Bondeson J & Berglund S: Diclofenac-induced thrombocytopenic purpura with renal and hepatic involvement. *Journal of Internal Medicine*. 1991;230:543-547. (Case report).
33. Raskin J.B, White R.H, Jackson J.E, Weaver A.L, Tindall E.A, Lies R.B, Stanton D.S: Misoprostol Dosage in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Gastric and Duodenal Ulcers: A Comparison of Three Regimens. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123(5):344-350.
34. Bianchi Porro G, Montrone F., Petrillo M, Caruso I, Imbesi V: Gastroduodenal Tolerability of Nabumetone Versus Naproxen in the Treatment of Rheumatic Patients. *The American Journal of Gastrology*. 1995;90(9).1485-1491. (Abstract)
35. Silverstein F E, Graham D.Y, Senior J.R, Wyn Davies H, Struthers B.J, Bittman R.M, Geis G S: Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123(4):241-249.

- 36 Levine J.S: Misoprostol and Nosteroidal Anti-inflammatory Drugs A Tale of Effects, Outcomes, and Costs. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123(4):309-310 (Editorials).
- 37 Nightingale S L: Celecoxib for Arthritis *JAMMA*. 1999;281(9):786. (From the FDA)
- 38 Huerta Y.G.F: Los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide *Revista Mexicana de Reumatología*. 1998;13(5):227-229.
39. Barile F.L: Efectos colaterales de esteroides. *Revista Mexicana de Reumatología* 1999;14(1):1-6.
- 40 Dequeker J, Westhovens R Low Dose Corticosteroid Associated Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis and its Prophylaxis and Treatment: Bones of Contention *The Journal of Rheumatology* 1995;22(6):1013-1019.
41. Steer J.H, Dickson T S. Ma, Leon Dusci, Garas G, Pedersen K.E: Altered leucocyte trafficking and suppressed tumor necrosis factor  $\alpha$  release from peripheral blood monocytes after intra-articular glucocorticoid treatment *Annals Rheumatology Disease*. 1998;57:732-737
42. Ramsey-Goldman R, Schilling E: Immunosuppressive drug use during regnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1997;23(1) 149-165.
43. Segal B.H, Sneller M C. Infectious Complications of Immunosuppressive Therapy in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1997;23(2):219-237.
44. Brooks P. J, Sprull W.J, Parish R.C, Birchmore D.A. Pharmacokinetics of Methotrexate Administered by Intramuscular and Subcutaneous Injections in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1990;33(1):91-94 Brief Report.
45. Rodenhuis S, Kremer J.M, Bertino J.R. Increase of Dihydrofolate Reductase in Penpheral Blood Lymphocytes of Rheumatoid Arthritis Patients treated with low-dose oral Methotrexate. *Arthritis and Rheumatism*. 1987;30(4):369-374.
46. Andersen P A, West S.G, O'Dell J.R, Via Ch.S, Claypool R.G, Kotzin B.L. Weekly Pulse Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 1985;103(4):489-496.
47. Hamdy H, McKendry R.J R, Mierins E, Liver J.A Low-dose Methotrexate Compared with Azathioprine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1987;30(4):361-368.
48. Orozco A.J.J, Gutiérrez U S, Bernard M G. Pérdida de peso relacionada con el uso prolongado de difosfato de cloroquina. *Revista Mexicana de Reumatología* 1996;11(3): 104-106.
49. Orozco A.J.J, Gutiérrez U.S, Bernard M.G, Zúñiga D.A Cloroquina: vieja opción, utilidad vigente para el manejo de la artritis reumatoide del adulto. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1994,9(6):195-198.
50. Shojania K, Koehler B E, Elliott T. Hypoglycemia Induced by Hydroxychloroquine in a Type II Diabetic Treated for Polyarthritis *The Journal of Rheumatology*. 1999;26(1):195-196. Case Report.
- 51 Furst D.E, Et Al. Dose-loading with Hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatisms*. 1999,42(2) 357-365.
52. Sigler J.W, bluhm G B, Duncan H, Sharp J T, Ensign D.C, McCrum R. Gold Salts in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 1974;80(1):21-26.

53. Irazoque P.F, Rosales S.I, Andrade O.L, Ciclosporina A y Metotrexate en Artritis Reumatoide refractaria. Reporte preliminar. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1996;11(1):20-25.
54. ten Woide S, Hermans J, Breedveld F.C, Dijkmans B.A.C. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56:235-239.
55. O'Dell J.R, Et Al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a combination of all three Medications. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334(20):1287-1291.
56. Campbell S.M, Wernick R. Update in Rheumatology. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(2):135-142. UPDATE.
57. Henderson B. Therapeutic modulation of cytokines. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1995;54:519-523.
58. Salgado G.N.A, Granados A.J. Manejo terapéutico de padecimientos reumáticos mediante anticuerpos monoclonales. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1998; 13(3):155-161.
59. Ruiz M.R, Cardiel R.M.H, Alcocer V.J. El apoyo social asistencial en paciente reumáticos: impacto de la intervención en México. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1994;9(6):190-194.
60. Arteaga B, Martínez C.G.L, Magaña A.M, González A.R, Abud M.C. Conceptos, calidad de vida, terapias alternativas y costo de la enfermedad en padecimientos reumatológicos crónicos. *Revista Mexicana de Reumatología* 1997;12(4):147-151
61. Pinals R.S. Survival in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatisms*. 1987;30(4):473-475. Editorial.
62. Pharmacotherapy News Network. First COX-2 Inhibitor Approved for OA and RA. [http://pharminfo.com/pubs/pnn/pnn54\\_6.html](http://pharminfo.com/pubs/pnn/pnn54_6.html). 1998.
63. González Díaz José Eduardo. Manejo terapéutico de la Artritis Reumatoide [http://www.medspain.com/n5\\_jun99/artritis\\_tto.htm](http://www.medspain.com/n5_jun99/artritis_tto.htm). 1999.
64. A Medicine Net. Com Smart Med Center. <http://www.aboutarthritis.com/script/main/art.asp?articlekey=826>
65. A Medicine Net. Com Smart Med Center <http://www.aboutarthritis.com/script/main/art.asp?articlekey=729>
66. Rheumatoid Arthritis. Syntomatic treatment. <http://www.duq.edu/PT/RA/SyntomaticTreatment.html>
67. Pharmaceutical information Network. Drug FAQs: Celebrex (Celecoxib) [http://pharminfo.com/drugfaq/celebrex\\_faq.html](http://pharminfo.com/drugfaq/celebrex_faq.html)
68. Can enbrel help, active RA. Dateline: 08/09/2000-12-13 <http://arthritis.about.com/health/arthritis/library/weekly/aa090999.htm>
69. Social and Emocional Support. <http://www.duq.edu/PT/RA/Socialsupport.html>
70. Maintenance of Lifestyle. <http://www.duq.edu/PT/RA/MaintenanceofLifestyle.html>
71. Velez A.H., Rojas M.W., Borrero R.J., Restrepo M J. *Reumatología*. Corporación para Investigaciones Biológicas 1995. Colombia, pp 101-151