

Sección 2: Analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos, antigotosos y fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad

2.1	Analgésicos no opiáceos	34
2.1.1	Ácido acetilsalicílico	34
2.1.2	Paracetamol	36
2.1.3	AINE (antiinflamatorios no esteroideos).....	37
2.2	Analgésicos opiáceos	38
2.3	Antigotosos.....	40
2.3.1	Gota aguda	40
2.3.2	Gota crónica	41
2.4	FARME (fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad).....	42

El dolor se puede clasificar en agudo y crónico. El dolor agudo suele ser de corta duración y de causa identificable (enfermedad, traumatismo). El dolor crónico persiste una vez considerada la curación completa, o está producido por una enfermedad crónica. Para el tratamiento del dolor son esenciales los factores psicológicos, pues pueden influir sobre el dolor. El objetivo del tratamiento farmacológico es modificar los mecanismos periféricos y centrales implicados en la aparición del dolor. El dolor neurogénico generalmente presenta una baja respuesta a los analgésicos convencionales; el tratamiento puede ser difícil e incluye el uso de la carbamacepina (sección 5.1) para la neuralgia del trigémino y la amitriptilina (sección 24.2.1) para la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética.

Los analgésicos no opiáceos (sección 2.1) están especialmente indicados en el dolor causado por enfermedades musculoesqueléticas, mientras que los analgésicos opiáceos (sección 2.2) son más adecuados en el dolor visceral moderado o intenso. Los analgésicos no opiáceos que también tienen efecto antiinflamatorio son los salicilatos y AINE (antiinflamatorios no esteroides); pueden reducir el dolor y la inflamación de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, pero no alteran ni modifican el propio proceso patológico. Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los FARME (fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad) pueden modificar de manera favorable la evolución de la enfermedad (sección 2.4). El dolor y la inflamación de una crisis aguda de gota se tratan con un AINE o colchicina (sección 2.3.1); para el tratamiento prolongado de la gota está indicado un inhibidor de la xantinoxidasa (sección 2.3.2).

2.1 Analgésicos no opiáceos

Los salicilatos, como el ácido acetilsalicílico, y otros antiinflamatorios no esteroides, como el ibuprofeno, son analgésicos no opiáceos con actividad antiinflamatoria. El paracetamol es un analgésico no opiáceo con escasa o nula actividad antiinflamatoria.

2.1.1 Ácido acetilsalicílico

Los principales efectos del **ácido acetilsalicílico** son antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y antiagregantes. Tras su administración por vía oral, la dosis se absorbe rápidamente a través del tubo gastrointestinal; la absorción por vía rectal es menos fiable, pero los supositorios son útiles en pacientes que no pueden tomar formas de dosificación por vía oral. El ácido acetilsalicílico se administra para el tratamiento del dolor leve o moderado, como la cefalea, crisis agudas de migraña (sección 7.1), dolor musculoesquelético transitorio y dismenorrea, y para reducir la fiebre. Aunque se puede administrar a dosis más altas en el tratamiento del dolor y la inflamación de la artritis reumatoide, son preferibles otros AINE, porque son mejor tolerados. El ácido acetilsalicílico también se utiliza por sus propiedades antiagregantes (sección 12.5). Aunque a dosis analgésicas

los efectos adversos son generalmente leves, se asocia a una elevada incidencia de irritación gastrointestinal con ligeras pérdidas hemáticas, broncospasmo y reacciones cutáneas en pacientes hipersensibles, y alargamiento del tiempo de sangría. A dosis antiinflamatorias se asocia a una mayor incidencia de reacciones adversas, y también puede producir salicilismo crónico leve, que se caracteriza por tinnitus y sordera. El ácido acetilsalicílico se debe evitar en niños menores de 16 años, excepto en indicaciones específicas (por ejemplo, artritis juvenil), debido al riesgo de síndrome de Reye (encefalopatía y hepatopatía); se debe evitar especialmente en niños y adolescentes con una infección vírica o fiebre.

Ácido acetilsalicílico

Comprimidos, ácido acetilsalicílico 300 mg

Comprimidos dispersables (Comprimidos solubles), ácido acetilsalicílico 300 mg [no se incluye en la Lista Modelo de la OMS]

Supositorios, ácido acetilsalicílico 150 mg, 300 mg [la presentación de 300 mg no está incluida en la Lista Modelo de la OMS]

Indicaciones: dolor leve o moderado, incluida la dismenorrea, cefalea; dolor e inflamación en enfermedad reumática y otras enfermedades musculoesqueléticas (como la artritis juvenil); fiebre; crisis aguda de migraña (sección 7.1); antiagregante (sección 12.5)

Contraindicaciones: hipersensibilidad (como asma, angioedema, urticaria o rinitis) al ácido acetilsalicílico o cualquier otro AINE; niños y adolescentes menores de 16 años (síndrome de Reye—véanse también las notas anteriores); úlcera gastrointestinal; hemofilia y otras discrasias hemáticas; no se recomienda para el tratamiento de la gota

Precauciones: asma, enfermedad alérgica; alteración renal o hepática (Apéndices 4 y 5); gestación (Apéndice 2); lactancia (Apéndice 3); edad avanzada; déficit de G6PD; deshidratación; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Dolor leve o moderado, fiebre, *por vía oral* con las comidas o después, **ADULTOS** 300-900 mg cada 4-6 horas si es necesario; máximo 4 g al día; **NIÑOS** no se recomienda en menores de 16 años

Dolor leve o moderado, fiebre, *por vía rectal*, **ADULTOS** 600-900 mg cada 4 horas si es necesario; máximo 3,6 g al día; **NIÑOS** no se recomienda en menores de 16 años

Artritis inflamatoria, *por vía oral* con las comidas o después, **ADULTOS** 4-8 g al día distribuidos en varias tomas en situaciones agudas; en situaciones crónicas puede ser suficiente hasta 5,4 g al día

Artritis juvenil, *por vía oral* con las comidas o después, **NIÑOS** hasta 130 mg/kg al día distribuidos en 5-6 tomas en situaciones agudas; 80-100 mg/kg al día distribuidos en varias tomas para mantenimiento

Efectos adversos: generalmente leves e infrecuentes a dosis bajas, pero frecuentes a dosis antiinflamatorias; molestias gastrointestinales o náusea, úlcera con sangrado oculto (a veces hemorragia grave); también otras hemorragias (como subconjuntival); trastornos auditivos como tinnitus (raramente sordera), vértigo, confusión, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, broncoespasmo y erupción); alargamiento del tiempo de sangría; raramente edema, miocarditis, discrasias hemáticas (sobre todo trombocitopenia)

2.1.2 Paracetamol

El **paracetamol** tiene una eficacia analgésica y antipirética similar a la del ácido acetilsalicílico. Está indicado en el tratamiento del dolor leve o moderado, como la cefalea y las crisis agudas de migraña (sección 7.1) y la fiebre, incluida la pirexia postinmunización. Está especialmente indicado en pacientes en los que los salicilatos u otros AINE están contraindicados, como los asmáticos o con antecedentes de úlcera péptica, o en niños menores de 16 años en los que los salicilatos se deben evitar a causa del riesgo de síndrome de Reye. En general, es preferible al ácido acetilsalicílico, sobre todo en las personas de edad avanzada, porque produce menor irritación gástrica. A diferencia del ácido acetilsalicílico y otros AINE, el paracetamol tiene poca actividad antiinflamatoria, que limita su utilidad para el tratamiento a largo plazo del dolor asociado a inflamación; sin embargo, es útil en el tratamiento de la artrosis, en la que el componente inflamatorio es mínimo. A dosis habituales, los efectos adversos son raros, pero una sobredosificación con una sola dosis de 10-15 g es muy peligrosa, porque puede producir necrosis hepatocelular y, con menor frecuencia, necrosis tubular renal.

Paracetamol

Comprimidos, paracetamol 500 mg

Comprimidos dispersables (Comprimidos solubles), paracetamol 120 mg, 500 mg [no se incluyen en la Lista Modelo de la OMS]

Solución oral, paracetamol 120 mg/5 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml [las presentaciones de 120 mg/5 ml y de 250 mg/5 ml no están incluidas en la Lista Modelo de la OMS]

Supositorios, paracetamol 60 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg [sólo la presentación de 100 mg está incluida en la Lista Modelo de la OMS]

Indicaciones: dolor leve o moderado como la dismenorrea, cefalea; alivio del dolor en la artrosis y lesiones de tejidos blandos; pirexia como la pirexia postinmunización; crisis aguda de migraña (sección 7.1)

Precauciones: afectación hepática (Apéndice 5); alteración renal; dependencia al alcohol; lactancia (Apéndice 3); **sobredosis:** sección 4.2.1; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Pirexia postinmunización, *por vía oral*, **LACTANTES** 2-3 meses, 60 mg seguidos de una segunda dosis, si es necesario, 4-6 horas después; hay que advertir a los padres que consulten al médico si la pirexia persiste tras una segunda dosis

Dolor leve o moderado, pirexia, *por vía oral*, **ADULTOS** 0,5-1 g cada 4-6 horas, máximo 4 g al día; **NIÑOS** menores de 3 meses véase la nota anterior, 3 meses a 1 año 60-125 mg, 1-5 años 120-250 mg, 6-12 años 250-500 mg, estas dosis pueden repetirse cada 4-6 horas si es necesario (máximo 4 dosis en 24 horas)

Dolor leve o moderado, pirexia, *por vía rectal*, **ADULTOS** 0,5-1 g; **NIÑOS** de 1 a 5 años 125-250 mg, 6-12 años 250-500 mg; administrados cada 4-6 horas si es necesario, máximo 4 tomas en 24 horas

NOTA. No se recomienda administrar paracetamol en lactantes menores de 3 meses a menos que esté recomendado por un médico; una dosis de 10 mg/kg (5 mg/kg en caso de ictericia) es adecuado

Efectos adversos: aunque raramente, se ha descrito erupción cutánea y alteraciones hematológicas; **importante:** lesión hepática (y con menor frecuencia renal) con la sobredosificación

2.1.3 AINE (antiinflamatorios no esteroides)

Los AINE, como el **ibuprofeno**, tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. En dosis únicas, los AINE poseen una actividad analgésica comparable a la del paracetamol. A una dosis completa regular, tienen un efecto analgésico y antiinflamatorio duradero, por lo que están indicados en el dolor continuo y regular secundario a inflamación. Las diferencias de actividad antiinflamatoria entre los diferentes AINE son pequeñas, pero existe una gran variabilidad en la respuesta de cada paciente y en la incidencia y tipo de efectos adversos. El ibuprofeno produce menos efectos adversos que otros AINE, pero sus propiedades antiinflamatorias son más débiles. El diclofenaco y el naproxeno (ninguno de los dos están incluidos en la Lista Modelo de la OMS) combinan una actividad antiinflamatoria de moderada potencia con una incidencia de efectos adversos relativamente baja (pero la incidencia es mayor que la del ibuprofeno). El ibuprofeno está indicado para el tratamiento del dolor leve o moderado, y el tratamiento del dolor y la inflamación de la artritis reumatoide y la artritis juvenil. También puede ser útil en cuadros más inespecíficos de dolor de espalda y enfermedades de tejidos blandos. El ibuprofeno también se utiliza para aliviar el dolor y la fiebre en niños. Todos los AINE se deben utilizar con precaución en personas de edad avanzada, trastornos alérgicos, durante la gestación y la lactancia. En pacientes con alteración renal, cardíaca o hepática, se recomienda administrar la menor dosis posible y vigilar la función renal. Los AINE no se deben administrar en pacientes con úlcera péptica activa y es preferible no administrarlos en caso de antecedente de la enfermedad. Los efectos adversos más frecuentes son generalmente gastrointestinales, como náusea, vómitos, diarrea y dispepsia; se han descrito reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia, broncospasmo y erupción cutánea; así como retención de líquidos.

Ibuprofeno

Comprimidos, ibuprofeno 200 mg, 400 mg

Indicaciones: dolor e inflamación en enfermedades reumáticas y otros trastornos musculoesqueléticos, como la artritis juvenil; dolor leve o moderado, incluida la dismenorrea, cefalea; dolor en niños; crisis aguda de migraña (sección 7.1)

Contraindicaciones: hipersensibilidad (como asma, angioedema, urticaria o rinitis) al ácido acetilsalicílico u otro AINE; úlcera péptica activa

Precauciones: alteración renal o hepática (Apéndices 4 y 5); es preferible evitarlo en caso de antecedente de úlcera péptica; enfermedad cardíaca;

edad avanzada; gestación y lactancia (Apéndices 2 y 3); defectos de la coagulación; trastornos alérgicos; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Dolor leve o moderado, fiebre, trastornos musculoesqueléticos inflamatorios, *por vía oral* con las comidas o después, **ADULTOS** 1,2-1,8 g al día distribuidos en 3-4 tomas, que se puede aumentar si es necesario hasta un máximo de 2,4 g al día (3,2 g en caso de enfermedad inflamatoria); dosis de mantenimiento de 0,6-1,2 g al día pueden ser suficientes

Artritis juvenil, *por vía oral* con las comidas o después, **NIÑOS** de más de 7 kg, 30-40 mg/kg al día distribuidos en 3-4 tomas

Dolor en niños (no se recomienda en niños de menos de 7 kg), *por vía oral* con las comidas o después, 20-40 mg/kg al día distribuidos en varias tomas *o bien* 1-2 años 50 mg 3-4 veces al día, 3-7 años 100 mg 3-4 veces al día, 8-12 años 200 mg 3-4 veces al día

Efectos adversos: trastornos gastrointestinales, como náusea, diarrea, dispepsia, hemorragia gastrointestinal; reacciones de hipersensibilidad como erupción, angioedema, broncoespasmo; cefalea, mareo, nerviosismo, depresión, somnolencia, insomnio, vértigo, tinnitus, fotosensibilidad, hematuria; retención de líquidos (raramente insuficiencia cardíaca precipitante en pacientes de edad avanzada), hipertensión arterial, insuficiencia renal; raramente alteración hepática, alveolitis, eosinofilia pulmonar, pancreatitis, trastornos visuales, eritema multiforme (síndrome de *Stevens-Johnson*), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), colitis, meningitis aséptica

2.2 Analgésicos opiáceos

La **morfina** es eficaz para aliviar el dolor moderado o intenso, sobre todo de origen visceral; hay una gran variación individual en la respuesta. Los opiáceos más débiles, como la codeína, son útiles para el dolor leve o moderado.

La **morfina** sigue siendo el analgésico más valioso para el dolor intenso. Además de aliviar el dolor, produce un estado de euforia e indiferencia mental; la administración repetida puede producir dependencia y tolerancia, pero para el tratamiento del dolor en enfermedades terminales esto no debe ser disuasorio (véase también la sección 8.4). Su uso regular también puede ser adecuado en algunos casos de dolor no oncológico, pero se requiere vigilancia especializada. Con dosis habituales, los efectos adversos frecuentes son náusea, vómitos, estreñimiento y somnolencia; dosis más altas se asocian a depresión respiratoria e hipotensión.

La **codeína** es un analgésico opiáceo mucho menos potente que la morfina y con menor riesgo, a dosis habituales, de producir efectos adversos como dependencia. Es eficaz para el tratamiento del dolor leve o moderado, pero su administración prolongada se asocia a una elevada incidencia de estreñimiento.

Codeína, fosfato

Fármaco sujeto a vigilancia internacional por parte de la Convención Única de Narcóticos (1961)

Comprimidos, fosfato de codeína, 30 mg

Indicaciones: dolor leve o moderado; diarrea (sección 17.7.2)

Contraindicaciones: depresión respiratoria, enfermedad obstructiva de vías respiratorias, crisis aguda de asma; en caso de riesgo de íleo paralítico

Precauciones: alteración renal y hepática (Apéndices 4 y 5); dependencia; gestación (Apéndice 2); lactancia (Apéndice 3); **sobredosis:** sección 4.2.2; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Dolor leve o moderado, *por vía oral*, **ADULTOS** 30-60 mg cada 4 horas cuando sea necesario hasta un máximo de 240 mg al día; **NIÑOS** 1-12 años, 0,5-1 mg/kg cada 4-6 horas cuando sea necesario

Efectos adversos: estreñimiento especialmente molesto en el tratamiento prolongado; mareo, náusea, vómitos; dificultad en la micción; espasmo ureteral o biliar; sequedad de boca, cefaleas, sudoración, enrojecimiento facial; a dosis terapéuticas, la codeína se asocia a un riesgo menor de tolerancia, dependencia, euforia, sedación u otros efectos adversos que la morfina

Morfina, sales

Fármaco sujeto a vigilancia internacional por parte de la Convención Única de Narcóticos (1961)

Comprimidos, sulfato de morfina 10 mg

Solución oral, clorhidrato o sulfato de morfina 10 mg/5 ml

Inyección (Solución para inyección), sulfato de morfina 10 mg/ml, ampolla 1 ml

Indicaciones: dolor intenso (agudo y crónico); infarto de miocardio, edema agudo de pulmón; adyuvante en cirugía mayor y analgesia postoperatoria (sección 1.5)

Contraindicaciones: depresión respiratoria aguda, alcoholismo agudo, en caso de riesgo de íleo paralítico; hipertensión intracraneal o lesión cerebral (interfiere con la respiración, también altera la respuesta pupilar a la exploración neurológica); evítese la inyección en el feocromocitoma

Precauciones: alteración renal y hepática (Apéndices 4 y 5); reduzca la dosis o evítese en pacientes de edad avanzada y debilitados; dependencia (intensos síntomas de abstinencia en caso de retirada brusca); hipotiroidismo; trastornos convulsivos; reserva respiratoria disminuida y asma aguda; hipotensión; hipertrofia prostática; gestación (Apéndice 2) y lactancia (Apéndice 3); **sobredosis:** sección 4.2.2; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Dolor agudo, *por inyección subcutánea* (no se recomienda en pacientes edematosos) o *por inyección intramuscular* **ADULTOS** 10 mg cada 4

horas si es necesario (15 mg en pacientes con mayor peso y musculosos); **LACTANTES** de hasta 1 mes 150 microgramos/kg, 1-12 meses 200 microgramos/kg; **NIÑOS** 1-5 años 2,5-5 mg, 6-12 años 5-10 mg

Dolor crónico, *por vía oral o por inyección subcutánea* (no se recomienda en pacientes edematosos) *o por inyección intramuscular* 5-20 mg a intervalos regulares cada 4 horas; las dosis se pueden aumentar según las necesidades; la dosis por vía oral debe ser de aproximadamente el doble de la dosis intramuscular

Infarto de miocardio, *por inyección intravenosa lenta* (2 mg/minuto), 10 mg seguidos por 5-10 mg más si es necesario; en pacientes de edad avanzada o debilitados, hay que reducir la dosis a la mitad

Edema agudo de pulmón, *por inyección intravenosa lenta* (2 mg/minuto), 5-10 mg

NOTA. Las dosis anteriores se refieren tanto al sulfato de morfina como al clorhidrato de morfina

Efectos adversos: náusea, vómitos (sobre todo en fases iniciales), estreñimiento; somnolencia; también sequedad de boca, anorexia, espasmo vías urinarias y biliares; bradicardia, taquicardia, palpitaciones, euforia, disminución de la libido, erupción, urticaria, prurito, sudoración, cefalea, enrojecimiento facial, vértigo, hipotensión postural, hipotermia, alucinaciones, confusión, dependencia, miosis; dosis más altas producen depresión respiratoria e hipotensión

2.3 Antigotosos

2.3.1 Gota aguda

Las crisis agudas de gota se suelen tratar con dosis altas de un **AINE**, como la indometacina (150-200 mg al día en varias tomas); el ibuprofeno tiene un efecto antiinflamatorio más débil que otros AINE y por tanto es menos adecuado para el tratamiento de la gota. Los salicilatos, como el ácido acetilsalicílico, no son recomendables, porque pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de uratos. La **colchicina** es una alternativa para los pacientes en los que los AINE están contraindicados. Su uso está limitado por la toxicidad a dosis altas. No produce retención de líquidos y se puede administrar en pacientes con insuficiencia cardíaca; también se puede administrar en pacientes tratados con anticoagulantes.

Colchicina

Comprimidos, colchicina 500 microgramos

Indicaciones: gota aguda; profilaxis a corto plazo durante el tratamiento inicial con alopurinol

Contraindicaciones: gestación (Apéndice 2)

Precauciones: edad avanzada; enfermedad gastrointestinal; afectación cardíaca; alteración hepática; alteración renal (Apéndice 4); lactancia (Apéndice 3); **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Gota aguda, *por vía oral*, **ADULTOS** dosis inicial 0,5-1 mg, seguidos de 500 microgramos cada 2-3 horas hasta el alivio del dolor, o bien hasta que aparezcan vómitos o diarrea; dosis máxima total 6 mg; no se puede repetir la administración hasta 3 días después

Prevención de las crisis de gota durante el tratamiento inicial con alopurinol, **ADULTOS** 500 microgramos 2-3 veces al día durante 1 mes como mínimo tras la corrección de la hiperuricemia

Efectos adversos: náusea, vómitos, dolor abdominal; dosis excesivas pueden producir diarrea, hemorragia gastrointestinal, erupción, alteración renal y hepática; raramente neuritis periférica, miopatía, alopecia, inhibición de la espermatogénesis; con el uso prolongado, alteraciones hematológicas

2.3.2 Gota crónica

Para el tratamiento a largo plazo de la gota en pacientes con crisis frecuentes se puede administrar el **alopurinol**, un inhibidor de la xantinaoxidasa, para reducir la producción de ácido úrico. No se recomienda para tratar una crisis aguda, porque puede prolongarla de manera indefinida. El tratamiento de la gota crónica no se debe iniciar hasta después de la remisión completa de una crisis aguda, habitualmente 2-3 semanas. El inicio del tratamiento con alopurinol puede precipitar una crisis aguda, por lo que se recomienda la colchicina o un AINE adecuado como profiláctico, y se prosigue durante por lo menos un mes después de que la hiperuricemia se haya corregido. Si se produce una crisis aguda durante el tratamiento de la gota crónica, hay que proseguir con alopurinol a la misma dosis y la crisis aguda debe tratarse por sí misma. El tratamiento de la gota crónica se debe proseguir de manera indefinida para prevenir nuevos ataques de gota.

Alopurinol

Comprimidos, alopurinol 100 mg

Indicaciones: profilaxis de la gota; profilaxis de la hiperuricemia asociada a la quimioterapia antineoplásica

Contraindicaciones: gota aguda; si ocurre una crisis aguda mientras se está tomando alopurinol, hay que continuar la profilaxis y tratar la crisis de manera separada

Precauciones: hay que asegurar una ingesta adecuada de líquidos de 2-3 litros al día; gestación y lactancia (Apéndices 2 y 3); alteración renal y hepática (Apéndices 4 y 5); en caso de erupción, se recomienda retirar el tratamiento, reintroducirlo si la erupción es leve, pero si se repite se debe interrumpir de manera inmediata; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Profilaxis de la gota, *por vía oral*, **ADULTOS** inicialmente 100 mg al día en dosis única, preferiblemente después de las comidas, después se ajusta según la concentración plasmática o urinaria de ácido úrico; dosis de mantenimiento habitual en situaciones leves 100-200 mg al día, en situaciones moderadamente graves 300-600 mg al día, en situaciones graves 700-900 mg al día; dosis superiores a 300 mg al día se distribuyen en varias tomas

NOTA. Se inicia 2-3 semanas después de que la crisis aguda haya remitido y se administra colchicina o un AINE adecuado (*no* ibuprofeno ni un salicilato) desde el inicio del tratamiento con alopurinol y se sigue durante por lo menos 1 mes después de corregir la hiperuricemia

Profilaxis de la hiperuricemia, *por vía oral*, **ADULTOS** dosis de mantenimiento como en la gota aguda, ajustada según la respuesta, que se inicia 24 horas antes del tratamiento antineoplásico y se prosigue durante 7-10 días después; **NIÑOS** menores de 15 años 10-20 mg/kg al día (máximo 400 mg al día)

Efectos adversos: erupción cutánea (véase Precauciones antes), las reacciones de hipersensibilidad son raras e incluyen fiebre, linfadenopatía, artralgia, eosinofilia, eritema multiforme (síndrome de *Stevens-Johnson*) o necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis, hepatitis, alteración renal y, muy raramente, convulsiones; alteraciones gastrointestinales; raramente malestar, cefalea, vértigo, somnolencia, trastornos visuales y del gusto, hipertensión, alopecia, hepatotoxicidad, parestesia, neuropatía, ginecomastia, alteraciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica y anemia aplásica)

2.4 FARME (fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad)

El proceso de destrucción del cartílago y del hueso que se produce en la artritis reumatoide se puede retardar con la administración de un grupo de fármacos distintos conocido como FARME (fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad), en el que se incluyen antipalúdicos (cloroquina, hidroxiclороquina), penicilamina, sulfasalacina, inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato) y sales de oro.

El tratamiento se debe iniciar en fases precoces de la enfermedad, antes de que empiece la lesión articular. El tratamiento se suele iniciar con un AINE cuando el diagnóstico no es seguro y el curso de la enfermedad es imprevisible. Sin embargo, cuando se han confirmado el diagnóstico, la progresión y la gravedad de la enfermedad reumática, hay que introducir un FARME. Los FARME no producen una mejoría inmediata, pero requieren 4-6 meses de tratamiento para una respuesta completa. Su uso a largo plazo está limitado por la toxicidad y la pérdida de eficacia. Si un fármaco no consigue mostrar beneficio en 6 meses, debe retirarse y sustituirse por otro FARME. Las reacciones adversas con los FARME son frecuentes y pueden amenazar la vida del paciente; es necesaria una vigilancia cuidadosa para evitar la toxicidad grave. El tratamiento con muchos FARME se puede asociar a alteraciones hematológicas (depresión de la médula ósea); hay que realizar recuentos de células hemáticas antes y durante el tratamiento, y se aconseja a los pacientes que notifiquen de manera inmediata cualquier síntoma inexplicable como una hemorragia,

hematomas, púrpura, infección, dolor de garganta o fiebre. Se ha sugerido que las combinaciones de FARME pueden ser más eficaces que los fármacos en monoterapia, pero el incremento de toxicidad puede ser un problema; tanto si se administran en monoterapia como en combinación, deben ser prescritos sólo por especialistas para asegurar que son utilizados de manera segura y más eficaz.

El antipalúdico **cloroquina** es menos eficaz que muchos otros FARME, pero como generalmente es mejor tolerado, puede ser preferible para el tratamiento de la artritis reumatoide leve. La cloroquina no se recomienda en la artritis psoriásica. Dado que el tratamiento prolongado se puede asociar a retinopatía, se recomienda realizar exámenes oftalmológicos antes y durante el tratamiento.

La **sulfasalacina** posee un efecto antiinflamatorio beneficioso y algunos reumatólogos la consideran el FARME de primera elección, pero un 25% de los pacientes presentan una baja tolerancia. Puede producir reacciones adversas como alteraciones hematológicas (depresión de la médula ósea), hepatotoxicidad, reacciones cutáneas y alteraciones gastrointestinales.

El **metotrexato**, un inmunosupresor, se considera un FARME de primera línea; a las dosis bajas utilizadas en la artritis reumatoide es bien tolerado, pero persiste el riesgo de alteraciones hematológicas (depresión de la médula ósea) y de toxicidad hepática y pulmonar asociado a su uso. Otros fármacos inmunosupresores, como la **azatioprina**, se suelen reservar para los pacientes con enfermedad grave que no han respondido a otros FARME, sobre todo en los que presentan manifestaciones extraarticulares como la vasculitis. Los inmunosupresores se utilizan en la artritis psoriásica. Pueden producir reacciones adversas, como alteraciones hematológicas, alopecia, náusea y vómitos.

La **penicilamina** no es un fármaco de primera línea y su uso está limitado por una elevada incidencia de efectos adversos, como alteraciones hematológicas (depresión de la médula ósea), proteinuria y erupción.

Los **corticoides** (sección 18.1) son antiinflamatorios potentes, pero su lugar en el tratamiento de la artritis reumatoide es controvertido. Los efectos adversos limitan su utilidad, por lo que los especialistas deberían vigilar su uso. Los corticoides se suelen reservar en pacientes con enfermedad grave que no han respondido a otros antirreumáticos, o cuando existen efectos extraarticulares graves, como la vasculitis. Los corticoides también se administran para reducir la actividad de la enfermedad durante el tratamiento inicial con un FARME. Aunque los corticoides se asocian a una disminución de la densidad mineral ósea, este efecto parece estar relacionado con la dosis; estudios recientes han sugerido que una dosis baja de un corticoide iniciado durante los dos primeros años de una artritis reumatoide moderada o grave puede retrasar la destrucción articular. Se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz, como 7,5 mg al día de prednisolona oral durante sólo 2-4 años, y al final del tratamiento la dosis se debe reducir de manera gradual con el fin de evitar posibles efectos adversos a largo plazo. Para el tratamiento de la vasculitis, pueden ser necesarias dosis relativamente altas de un corticoide, junto con ciclofosfamida.

Azatioprina

La azatioprina es un fármaco complementario para la artritis reumatoide
Comprimidos, azatioprina 50 mg

Indicaciones: artritis reumatoide en los casos de falta de respuesta a la cloroquina o la penicilamina; artritis psoriásica; rechazo del trasplante (sección 8.1); enfermedad inflamatoria intestinal (sección 17.4)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la azatioprina o a la mercaptopurina

Precauciones: hay que supervisar el tratamiento con la realización de recuentos de células sanguíneas; alteración hepática (Apéndice 5); alteración renal (Apéndice 4); edad avanzada (reduzca la dosis); gestación (Apéndice 2); lactancia (Apéndice 3); **interacciones:** Apéndice 1

DEPRESIÓN DE MÉDULA ÓSEA. Hay que advertir a los pacientes que notifiquen de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable

Posología:

Se aconseja administrar con consejo de un especialista

Artritis reumatoide, *por vía oral*, inicialmente, 1-5-2,5 mg/kg al día distribuidos en varias tomas, ajustados según la respuesta; dosis de mantenimiento 1-3 mg/kg al día; hay que considerar la retirada si no se observa mejoría en 3 meses

Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad que requieren la retirada inmediata y permanente, como malestar, mareo, vómitos, diarrea, fiebre, rigidez, mialgia, artralgia, erupción, hipotensión y nefritis intersticial; depresión de la médula ósea relacionada con la dosis; alteración hepática, ictericia colestásica; pérdida de cabello y aumento de la sensibilidad a infecciones y colitis en pacientes que reciben también corticoides; náusea; raramente pancreatitis y neumonitis, enfermedad venooclusiva hepática; también infección por herpes zoster

Cloroquina, sales

Comprimidos, sulfato de cloroquina 200 mg; fosfato de cloroquina 250 mg

NOTA. La cloroquina base 150 mg es aproximadamente equivalente al sulfato de cloroquina 200 mg o fosfato de cloroquina 250 mg

Indicaciones: artritis reumatoide (incluida la artritis juvenil); paludismo (sección 6.4.3)

Contraindicaciones: artritis psoriásica

Precauciones: se recomienda vigilar la agudeza visual durante el tratamiento; hay que aconsejar al paciente que notifique de manera inmediata cualquier alteración visual inexplicable; alteración hepática; alteración renal (Apéndice 4); gestación y lactancia (Apéndices 2 y 3); trastornos neurológicos como la epilepsia; trastornos gastrointestinales graves; déficit de G6PD; edad avanzada; puede exacerbar la psoriasis y agravar una miastenia *gravis*; porfiria; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Se aconseja administrar con consejo de un especialista

NOTA. Todas las dosis se refieren a cloroquina base

Artritis reumatoide, *por vía oral*, **ADULTOS** 150 mg al día; máximo 2,5 mg/kg al día; **NIÑOS** hasta 3 mg/kg al día

NOTA. Con el fin de evitar una dosificación excesiva en pacientes obesos, la dosis de cloroquina se debe calcular a partir del peso magro corporal

Efectos adversos: trastornos gastrointestinales, cefalea, reacciones cutáneas (erupción, prurito); con menor frecuencia alteraciones ECG, convulsiones, trastornos visuales, alteraciones retinianas, queratopatía, ototoxicidad, despigmentación del cabello, alopecia, decoloración de la piel, uñas y membranas mucosas; raramente alteraciones hematológicas (como trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica); trastornos mentales (cambios emocionales, psicosis), miopatía (miocardiopatía y neuromiopatía), exantema pustuloso agudo generalizado, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme (síndrome de *Stevens-Johnson*) y alteración hepática; **importante:** arritmias y convulsiones en caso de sobredosificación

Metotrexato

El metotrexato es un fármaco complementario para la artritis reumatoide

Comprimidos, metotrexato 2,5 mg

Indicaciones: artritis reumatoide que no ha respondido a la penicilamina o la cloroquina; enfermedad neoplásica (sección 8.2)

Contraindicaciones: gestación y lactancia (Apéndices 2 y 3), síndromes de inmunodeficiencia; derrame pleural importante o ascitis

Precauciones: se recomienda realizar análisis hematológicos completos y pruebas de función renal y hepática durante todo el tratamiento; alteración renal y hepática (evítese en caso de afectación grave, véanse también los Apéndices 4 y 5); hay que reducir la dosis en caso de infección aguda; en hombres o mujeres, contracepción durante el tratamiento y como mínimo 6 meses después; úlcera péptica, colitis ulcerosa, diarrea, estomatitis ulcerativa; se aconseja al paciente que evite la automedicación con salicilatos u otros AINE; hay que advertir al paciente con artritis reumatoide que notifique si presenta tos o disnea;

interacciones: Apéndice 1

DEPRESIÓN DE MÉDULA ÓSEA. Hay que advertir a los pacientes que notifiquen de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable

Posología:

Se aconseja administrar con consejo de un especialista

Artritis reumatoide, *por vía oral*, **ADULTOS** 7,5 mg una vez a la semana (en dosis única o repartida en 3 dosis de 2,5 mg administrados a intervalos de 12 horas), ajustados según la respuesta; dosis máxima total de 15 mg (ocasionalmente 20 mg) una vez a la *semana*

IMPORTANTE. Las dosis son **semanales** y hay que estar atento para asegurar que se prescribe y se dispensa la dosis correcta

Efectos adversos: alteraciones hematológicas (depresión de la médula ósea), alteración hepática, toxicidad pulmonar; trastornos gastrointestinales—en caso de estomatitis o diarrea, hay que interrumpir el tratamiento; insuficiencia renal, reacciones cutáneas, alopecia, osteoporosis, artralgia, mialgia, irritación ocular, precipitación de diabetes

Penicilamina

La penicilamina es un fármaco complementario para la artritis reumatoide
Cápsulas, penicilamina 125 mg, 250 mg [la presentación de 125 mg no está incluida en la Lista Modelo de la OMS]

Comprimidos, penicilamina 125 mg, 250 mg [la presentación de 125 mg no está incluida en la Lista Modelo de la OMS]

Indicaciones: artritis reumatoide grave; intoxicación por cobre y plomo (sección 4.2.5)

Contraindicaciones: hipersensibilidad; lupus eritematoso

Precauciones: se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas y análisis de orina durante todo el tratamiento; alteración renal (Apéndice 4); gestación (Apéndice 2); hay que evitar el uso concomitante de oro, cloroquina o un tratamiento inmunosupresor; evite el hierro oral durante 2 horas de una dosis; **interacciones:** Apéndice 1

DEPRESIÓN DE MÉDULA ÓSEA. Hay que advertir a los pacientes que notifiquen de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable

Posología:

Se aconseja administrar con consejo de un especialista

Artritis reumatoide, *por vía oral*, **ADULTOS** dosis inicial 125-250 mg al día antes de las comidas durante 1 mes, aumente después con dosis similares a intervalos no inferiores a 4 semanas hasta una dosis habitual de mantenimiento de 500-750 mg al día distribuidos en varias tomas; dosis máxima 1,5 g al día; **EDAD AVANZADA** inicialmente hasta 125 mg al día antes de las comidas durante 1 mes y aumente a intervalos no inferiores a 4 semanas; máximo 1 g al día; **NIÑOS** 8-12 años dosis inicial 2,5-5 mg/kg al día, aumente gradualmente hasta una dosis de mantenimiento habitual de 15-20 mg/kg al día a intervalos de 4 semanas durante un período de 3-6 meses

Efectos adversos: inicialmente náusea (que es menor si se toma en ayunas o al acostarse, y si la dosis inicial se incrementa de manera gradual), anorexia, fiebre; pérdida del sabor (suplementos minerales no recomendados); alteraciones hematológicas como trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis y anemia aplásica; proteinuria, raramente hematuria (retirada inmediata); también se ha descrito anemia hemolítica, síndrome nefrótico, síndrome similar al lupus eritematoso, síndrome similar a la miastenia, polimiositis (raramente con afectación cardíaca), dermatomiositis, úlceras bucales, estomatitis, alopecia, bronquiolitis y neumonitis, pénfigo, glomerulonefritis (síndrome de *Goodpasture*) y eritema multiforme (síndrome de *Stevens-Johnson*); aumento del tamaño de la mama en hombres y mujeres; erupción (la erupción precoz desaparece al retirar el tratamiento—se puede reintroducir a una dosis más baja y aumentarla de manera gradual; una erupción tardía es más resistente—a pesar de reducir la dosis o retirar el tratamiento)

Sulfasalacina

La sulfasalacina es un fármaco complementario para la artritis reumatoide
Comprimidos con recubrimiento entérico (comprimidos gastroresistentes), sulfasalacina 500 mg

Indicaciones: artritis reumatoide grave; colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (sección 17.4)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los salicilatos y sulfonamidas; alteración renal grave; niños menores de 2 años; porfiria

Precauciones: se recomienda realizar análisis hematológicos y pruebas de función hepática y renal durante los primeros 3 meses de tratamiento; alteración renal (Apéndice 4); gestación y lactancia (Apéndices 2 y 3); antecedente de alergia; déficit de G6PD; acetilador lento; **interacciones:**

Apéndice 1

DEPRESIÓN DE MÉDULA ÓSEA. Hay que advertir a los pacientes que notifiquen de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable

Posología:

Se aconseja administrar con consejo de un especialista

Artritis reumatoide, *por vía oral* en comprimidos gastroresistentes, **ADULTOS** dosis inicial 500 mg al día, aumentando en dosis de 500 mg a intervalos de 1 semana hasta una dosis máxima de 2-3 g al día repartidos en varias tomas

Efectos adversos: náusea, diarrea, cefalea, pérdida de apetito; fiebre; alteraciones hematológicas (como anemia con cuerpos de Heinz, anemia megaloblástica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia); reacciones de hipersensibilidad [como erupción, urticaria, eritema multiforme (síndrome de *Stevens-Johnson*), dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica, prurito, fotosensibilización, anafilaxia, enfermedad del suero, nefritis intersticial, síndrome similar al lupus eritematoso]; complicaciones pulmonares (eosinofilia, alveolitis fibrosante); complicaciones oculares (edema periorbitario); estomatitis, parotiditis; ataxia, meningitis aséptica, vértigo, tinnitus, alopecia, neuropatía periférica, insomnio, depresión, alucinaciones; reacciones renales (proteinuria, cristaluria, hematuria); oligospermia; raramente pancreatitis aguda, hepatitis; coloración anaranjada de la orina; algunas lentes de contacto blandas pueden teñirse