

Razones a favor del uso de antiinflamatorios no esteroideos durante la inducción de remisión de la artritis reumatoide

José Javier Pérez Venegas

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida. Presenta un curso fluctuante y un pronóstico impredecible, si bien su evolución habitual es hacia la destrucción de las estructuras articulares, lo que origina una pérdida de la función física y una disminución en la calidad de vida de los pacientes que la presentan¹. Los objetivos del tratamiento de la AR serían reducir el dolor y la inflamación articular, mejorar la capacidad física y funcional y evitar o atenuar el daño estructural articular. Se trataría de inducir una remisión clínica de la enfermedad, con el consiguiente aumento de la supervivencia de los pacientes².

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos que se han utilizado tradicionalmente en el tratamiento del dolor y la inflamación articular en los pacientes con AR. En los textos clásicos de reumatología se los consideraba un escalón terapéutico inicial, situado en la base de la "pirámide" ya en desuso, que permitía un alivio sintomático del dolor y la inflamación y conservar cierta calidad de vida. En los últimos años, el diagnóstico precoz de la enfermedad, la introducción rápida de los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) y un correcto manejo de la dosis de estos últimos, fundamentalmente metotrexato, así como el empleo de terapias biológicas, han motivado ciertas dudas sobre la necesidad del uso de AINE en el tratamiento de la AR.

En esta breve revisión trataremos de hacer una justificación etiopatogénica del uso de AINE, analizaremos su eficacia en el control clínico y radiológico de la enfermedad y, por último, describiremos las recomendaciones de diferentes guías de práctica clínica sobre su empleo.

Justificación etiopatogénica para el uso de AINE en la artritis reumatoide

Como es bien sabido, los AINE actúan mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas. Se han descrito 2 isoformas de la COX, COX-1 y COX-2; esta última, junto con otras sintetasas de la prostaglandina E (PGE), causante de la síntesis de PGE-2 en respuesta a estímulos proinflamatorios, que actuarían como mediadores del dolor y la inflamación^{3,4}. Tanto los AINE clásicos como los inhibidores selectivos de COX-2 son capaces de inhibir la síntesis de PGE-2.

En modelos de ratas con artritis por coadyuvante se ha demostrado un incremento de ARNm de COX-2, junto con recuentos elevados de COX-2 y PGE-2 en la sinovial de articulaciones inflamadas, cuando se las compara con los controles; este incremento se inhibe tras el tratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib)⁵. Por otra parte, los análisis inmunohistoquímicos realizados en sinovial de pacientes con AR han puesto de manifiesto un incremento en la expresión de COX-2 y PGES-1 microsomal en células endoteliales y de recubrimiento sinovial, condrocitos y células subsinoviales de tipo fibroblástico, con un incremento en la síntesis de PGE-2^{6,7}. Así, la PGE-2 inducida por mediadores proinflamatorios como la interleucina (IL) 1 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) sería causa de la inflamación, la angiogénesis y, posiblemente, del daño estructural en las articulaciones⁷.

Se han propuesto otros mecanismos mediante los cuales los AINE podrían disminuir la respuesta inflamatoria: inhibiendo la interacción endotelio-PMN y la agregación de los PMN y su capacidad para producir radicales libres. Igualmente son capaces de alterar la concentración de calcio intracelular y adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), lo que impide la activación celular y altera la capacidad de acoplamiento de los factores de activación con los receptores de membrana del PMN³.

El trabajo de Lavagno et al⁸ ha puesto de manifiesto la capacidad de diferentes AINE para modular la producción de TNF α por monocitos de sangre periférica, así

Correspondencia: Dr. J.J. Pérez Venegas.
Sección de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar.
Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. España.
Correo electrónico: perez.venegas@gmail.com

como su capacidad para inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que regula la expresión de diferentes genes involucrados en la síntesis de moléculas proinflamatorias⁸. Se podría considerar este hecho como un mecanismo de acción de los AINE diferente de la simple inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Evidencia de la eficacia clínica de los AINE en la artritis reumatoide

Diferentes trabajos en las décadas de los años ochenta y noventa del siglo pasado analizaron la eficacia de los AINE clásicos en el tratamiento de la AR (tabla 1)⁹⁻¹⁴. A pesar de no contar con estándares de medida de resultados en eficacia como ACR 20/50/70 o criterios de respuesta Paulus y de utilizar criterios de respuesta tan variables como la rigidez matinal, el dolor nocturno, las articulaciones dolorosas o tumefactas o la fuerza de prensión, la mayor parte de los autores coincide al considerar los AINE estudiados eficaces en el tratamiento de la enfermedad, sin diferencias entre ellos. No obstante, el tamaño de la muestra en algunos trabajos y las dosis de AINE comparadores en otros plantean algunas dudas metodológicas.

Con el desarrollo y la posterior comercialización de los coxib, se han publicado ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo y AINE clásicos y revisiones sistemáticas de dichos ensayos que han evaluado la eficacia y la seguridad de los coxib en el tratamiento de la AR. Las más extensas han sido realizadas por la Colaboración Cochrane. La primera evaluó la eficacia del celecoxib en la AR mediante el análisis de 5 ensayos clínicos, 3 de pacientes con AR y otros 2 de pacientes con AR y artrosis. Los estudios duraron entre 4 semanas y 1 año e incluyeron a 4.465 pacientes con AR. La dosis de celecoxib empleada varió desde 40 mg/12 h hasta 400 mg/12 h; los AINE comparadores fueron diclofenaco 75 mg/12 h,

naproxeno 500 mg/12 h e ibuprofeno 800 mg/8 h. Comparado con placebo (ACR20 en el 29% de los pacientes), los pacientes tratados con celecoxib que alcanzaron ACR20 fueron el 51% del grupo de 200 mg/12 h y el 52% del grupo tratado con 400 mg/12 h. No se objetivó diferencias significativas entre las respuestas ACR20 obtenidas en pacientes tratados con celecoxib 200/12 h (43%), celecoxib 400 mg/12 h (39%), celecoxib 100 mg/12 h (39%) frente a naproxeno (36%)¹⁵. En el trabajo de Emery et al¹⁶, la respuesta ACR20 del grupo de diclofenaco fue del 22% y la del grupo celecoxib 200 mg/12 h fue del 25%. Los autores concluyen que el celecoxib presenta una eficacia similar a la de los AINE clásicos en el tratamiento de la AR. Además, los pacientes tratados con celecoxib presentaron un menor riesgo de sufrir complicaciones gastrointestinales, si bien este efecto podría no ser evidente a largo plazo.

Una segunda revisión realizada por la Colaboración Cochrane ha evaluado la eficacia del rofecoxib en el tratamiento de la AR¹⁷. Los autores revisan 2 ensayos clínicos, uno frente a placebo y otro frente a naproxeno, aunque este último estaba diseñado para evaluar la seguridad y no incluía todas las medidas de eficacia recomendadas para la AR. La respuesta ACR20 en el grupo de rofecoxib 25 mg/día fue del 48%, frente al 53% del grupo rofecoxib 50 mg y el 35% del grupo placebo. No se encontró diferencias entre rofecoxib y naproxeno en las variables clínicas estudiadas (mHAQ y evaluación global de la enfermedad). Aunque las conclusiones de la revisión establecen que el rofecoxib se muestra más eficaz que el placebo y similar al naproxeno en el tratamiento de la AR, no puede haber consecuencias prácticas al haber sido retirado del mercado el primero de ellos.

Se han publicado 2 ensayos aleatorizados y controlados que analizan la eficacia del etoricoxib 90 mg/24 h comparado con placebo y naproxeno 1 g/24 h en pacientes con AR^{18,19}. Se incluyó a 1.707 pacientes durante 12 semanas tras un período de aclaramiento previo. La res-

TABLA 1. Eficacia clínica de los antiinflamatorios no esteroideos en la artritis reumatoide

	Diseño	Intervención	Eficacia	Conclusiones
Kajander y Martio ⁹	DC	Diclofenaco 50/12 h frente a naproxeno 250/12 h	+	Sin diferencias entre fármacos
Gall et al ¹⁰	DC. Cruzado, 89	Naproxeno/ibuprofeno/Fenop/Tolmetin/AAS	+	Sin diferencias. Preferencias por naproxeno
Burton y Hazleman ¹¹	DC. Cruzado, 30	Indometacina 75/24 h frente a fenbufeno 600 mg	+	Sin diferencias
Kolodny ¹²	DC. Cruzado, 194/223	Diclofenaco 150/24 h frente a AAS 3,6 g frente a naproxeno 1.000 mg/24 h	+	Sin diferencias
Osborn et al ¹³	Abierto, 33	Diflunisal 500/12 h frente a naproxeno 375/12 h	+	Sin diferencias
Lister et al ¹⁴	Abierto, AR/OA, 4.411	Nabumetona 1 g frente a diclofenaco 100 mg/24 h naproxeno 500/piroxicam 10	+	Mayor eficacia de nabumetona en AR

DC: doble ciego; AAS: ácido acetilsalicílico; AR: artritis reumatoide; OA: osteoartritis.

puesta ACR20 en el grupo de etoricoxib fue del 59%, frente al 41% del grupo placebo ($p < 0,05$) y el 58% del grupo naproxeno, sin que se alcanzaran diferencias significativas entre ambos fármacos¹⁸. En el trabajo de Matsumoto et al¹⁹, un 53% de los pacientes del grupo etoricoxib alcanzó respuesta ACR20, frente al 39% del grupo naproxeno ($p < 0,05$) y el 21% del grupo placebo ($p < 0,05$). En opinión de los autores, las diferencias observadas entre los resultados de ambos estudios se deben a diferencias en los tratamientos concomitantes utilizados, especialmente metotrexato y glucocorticoides.

Una revisión sistemática ha analizado los ensayos realizados para valorar la eficacia y la seguridad del valdecoxib en pacientes con AR²⁰. La eficacia del valdecoxib 20/40 mg/día fue similar a la conseguida con diclofenaco 75 mg/12 h (ACR20, el 32 frente al 36%) y naproxeno 1 g/día.

¿Existen diferencias entre diferentes AINE en el tratamiento de la artritis reumatoide?

Una revisión sistemática publicada en 2000 ha analizado ensayos con más de 100 pacientes que comparaban diferentes AINE en el tratamiento de la AR²¹. Se evaluó 37 ensayos que compararon la indometacina con los nuevos AINE. Sólo el 5% de los pacientes prefirió los nuevos AINE. Otros 88 ensayos compararon diferentes AINE entre sí, mientras que 27 compararon diferentes AINE y placebo ($n = 6.640$ pacientes) sin encontrar diferencias entre los fármacos estudiados²¹.

¿Existen preferencias entre AINE y paracetamol entre los pacientes con artritis reumatoide?

En el trabajo de Wolfe et al²², se analizan los resultados de una encuesta realizada a una cohorte de 1.799 pacientes con AR, artrosis y fibromialgia en un intervalo de 6 meses. De los pacientes que respondieron (825 con AR), un 60% prefería AINE a paracetamol para el tratamiento sintomático de su enfermedad.

Por último, la Colaboración Cochrane ha publicado una revisión sobre los beneficios y efectos adversos del paracetamol y los AINE en pacientes con AR²³. A pesar de que no existen ensayos de gran tamaño para responder a esta pregunta, los autores concluyen que los pacientes con AR y sus médicos responsables prefieren el uso de AINE al paracetamol²³.

Evidencia de la eficacia de los AINE en modificar el daño radiológico

Dado que está aceptado que los AINE no alteran el curso de la enfermedad y, por lo tanto, no tienen efec-

to en el deterioro radiológico, existen pocos trabajos que analicen dicho aspecto. Choy et al²⁴ comparan en un ensayo aleatorizado y controlado la progresión del daño radiológico en 117 pacientes con AR activa (DAS > 3) de menos de 12 meses de evolución, comparando sulfasalazina (SSA) 2 g/día ($n = 62$) y diclofenaco 100 mg/día ($n = 55$). La evaluación clínica se realizó con el EULAR *core data set* 8 y la radiológica, mediante el índice de Sharp basal, a los 6 y a los 12 meses. Ambos fármacos se mostraron igualmente eficaces en la mejoría de las variables clínicas estudiadas y en la reducción del DAS, pero sólo completó el estudio un 36% de los pacientes. Con respecto a la evolución radiológica, el número medio de nuevas erosiones en el grupo de SSA fue de 2,0 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,9-3,1), mientras que en el grupo diclofenaco fue de 7,5 (IC del 95%, 4,1-10,9). A pesar de que, como era esperable, la SSA resultó más eficaz en prevenir el daño radiológico, un 56% de los que completaron en el grupo de SSA presentó al menos una erosión nueva. Además, el 38% de los pacientes que completaron en el grupo diclofenaco no presentó nuevas erosiones, por lo que, en este grupo, añadir un FAME podría aportar riesgos sin aportar ningún beneficio²⁴.

Una publicación reciente ha analizado el grado de progresión radiológica en articulaciones de la mano y en carpos de 1.433 pacientes con AR de una duración media de 3,5 años en los que no se permitió el uso de FAME y a los que se trató con diferentes dosis de etodolaco (300-1.000 mg/día) o ibuprofeno 2.400 mg/día durante 3 años²⁵. La evaluación radiológica se llevó a cabo midiendo el número de erosiones y el estrechamiento del espacio articular mediante los índices de Genant y Sharp y una evaluación estándar. Del total de los pacientes, sólo un 57% completó más de 6 meses de tratamiento. De éstos, un 65% alcanzó una respuesta clínica Paulus 20 y un 20%, una respuesta Paulus 50. Con respecto al resultado de progresión radiológica, la tasa media de progresión radiológica total fue de 5,08 unidades/año; la tasa media de erosiones, de 2,53 U/año (valor máximo, 140), y la tasa media de estrechamiento articular fue de 2,54 (valor máximo, 104). El daño radiológico se asoció a tiempo de permanencia en el estudio, positividad del factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, articulaciones tumefactas, presencia de erosiones al inicio y una peor respuesta Paulus 20/50. No obstante, en un análisis secundario, un 43% de las radiografías apareadas no presentaba incremento de erosiones y en el 59% de las articulaciones sin erosiones previas no había nuevas erosiones. Para los autores, estos resultados reflejan lo que ocurre en los grupos placebo de estudios en los que se valora la eficacia de los FAME para evitar el daño radiológico, lo que permite cuantificar el tamaño del efecto conseguido por dichos fármacos.

Recomendaciones de la guías de práctica clínica sobre la utilización de AINE en la artritis reumatoide

Todas las guías de prácticas clínica que abordan el tratamiento de la AR han considerado el uso de AINE en el manejo de la enfermedad. A pesar de que se los considera fármacos que no alteran el curso de la enfermedad, existe una adecuada evidencia para recomendar su uso por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, aunque hay factores que limitarían su uso, como un riesgo cardiovascular elevado, la toxicidad gastrointestinal o los efectos secundarios renales. Los coxib presentarían una eficacia similar a la de los AINE clásicos en mejorar el dolor, la función física y la situación general de la enfermedad, y se debe utilizarlos en pacientes con alto riesgo de toxicidad gastrointestinal^{12,26,27}. La GUIPCAR aconseja su uso al inicio de la enfermedad, en pacientes con bajo riesgo o al introducir un nuevo FAME, utilizando dosis plenas al menos durante una semana y continuando con la dosis mínima eficaz una vez controlados los síntomas²⁸.

Conclusiones

En conclusión, los AINE son fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento sintomático del dolor y la inflamación articular en pacientes con AR. Existen bases etiopatogénicas y una adecuada evidencia que justifican su uso, a pesar de que no evitan la progresión de la enfermedad. No hay diferencias entre los distintos AINE. Obviamente, en los casos de artritis controlada se puede reducir la dosis de AINE hasta su suspensión. Finalmente, antes de su empleo es importante tener en cuenta los factores de riesgo renales, cardiovasculares y gastrointestinales de cada paciente.

Agradecimiento

Al Dr. Naranjo Hernández, por la revisión crítica de este trabajo.

Bibliografía

- Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:269-81.
- Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328-46.
- Pillinger MH, Abramson SB. The neutrophil in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21:691-714.
- Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, et al. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase-2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:3229-32.

- Anderson GD, Hauser SD, McGarity KL, Bremer ME, Isakson PC, Gregory SA. Selective inhibition of cyclooxygenase(COX)-2 reverse inflammation and expression of COX-2 and IL-6 in rat adjuvant arthritis. *J Clin Invest.* 1996;97:2672-9.
- Siegle I, Klein T, Backman JT. Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue:differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joints diseases. *Arthritis Rheum.* 1998;41:122-9.
- Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Sem Arthritis Rheum.* 2003;33:155-67.
- Lavagno L, Gunella G, Bardelli C, Spina S, Fresu LG, Viano I, et al. Anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor alfa production from monocytes: role of transcription factor NF-kB and implication for rheumatoid arthritis therapy. *Eur J Pharmacol.* 2004;501:199-208.
- Kajander A, Martio J. Diclofenac Sodium and Naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative double blind study. *Scan J Rheumatol.* 1978;22:S57-S62.
- Gall EP, Caperton EM, McComb JE, Messner R, Multz CV, O'Hanlan M, et al. Clinical comparison of ibuprofen, fenoprofen calcium, naproxen and tolmetin sodium in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1982;9:402-7.
- Burton WD, Hazleman BL. Fenbufen and indomethacin: a comparative study in rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 1983;5:260-7.
- Kolodny AL. Two double blind trials of diclofenac sodium with aspirin and with naproxen in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1988;15:1205-11.
- Osborn TG, Parks RL, Moore TL. Diflunisal vs naproxen in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 1989;11:737-43.
- Lister BJ, Poland M, De Lapp RE. Efficacy of nabumetone vs diclofenac, ibuprofen and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003;95:25-95.
- Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib para la artritis reumatoide (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. Número 4. Oxford: Update Software Ltd; 2005
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib vs diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet.* 1999;354:2106-11.
- Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G, et al. Rofecoxib para la artritis reumatoide (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. Número 4. Oxford: Update Software Ltd; 2004
- Collantes E, Curtis SP, Wing Lee K, Casas N, McCarthy T, Melian A, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Family Practice.* 2002;3:10.
- Matsumoto A, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:1623-30.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Efficacy and safety of valdecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Pain.* 2004;111:286-96.
- Goetzsche P. Non steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2000;320:1058-61.
- Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drug over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2451-5.
- Wienecke T, Goetzsche PC. Paracetamol vs aines para la artritis reumatoide (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. Número 4. Oxford: Update Software Ltd; 2005.
- Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Pappasavas G, et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomized double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheum.* 2002;20:351-8.
- Paulus HE, Di Primeo D, Sharp JT, Genant HK, Weissman BN, Weisman MH, et al. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3 year prospective study that prohibited disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2004;31:470-81.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. A National Clinical Guideline. December 2000.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclooxygenase(Cox)II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. May 2004.
- Grupo GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.