

Razones contra el uso de antiinflamatorios no esteroideos durante la inducción de remisión de la artritis reumatoide

Eliseo Pascual Gómez^{a,b} y Teresa Pedraz Penalva^a

^aSección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

^bCátedra de Medicina (Reumatología). Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante, España.

La inflamación articular persistente que caracteriza la artritis reumatoide (AR) produce daños estructurales y secuelas anatómicas y funcionales irreversibles, además de otras consecuencias generales, entre las que se incluye una disminución de la esperanza de vida^{1,2}. El objetivo del tratamiento de la AR tal y como se ve en la actualidad es hacer que la enfermedad entre en remisión completa —esto es que desaparezca la inflamación—, ya que si persiste la inflamación articular, aunque sea poca, las erosiones que condicionan las lesiones estructurales y secuelas de la enfermedad continúan apareciendo^{3,4}. Se ha considerado tradicionalmente que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son elementos esenciales en el esquema terapéutico de la AR; sin embargo, su papel es proporcionar un alivio sintomático. En cuanto a la participación de los AINE en el tratamiento de la AR, merece la pena recordar varias etapas históricas:

1. Los salicilatos ya se empleaban en el siglo XIX, y en el tránsito de éste al XX apareció la aspirina, ambos de efectos antiinflamatorios. Hasta la introducción de las sales de oro en los años treinta del siglo pasado, los salicilatos constituían el único tratamiento activo de la AR y otras enfermedades articulares.
2. A partir de los años cincuenta, comenzaron a aparecer nuevos AINE, como el ácido mefenámico, el ácido flufenámico y la fenilbutazona. La indometacina se introdujo en los años sesenta y al final de la década se inició el uso de los derivados del ácido propiónico, inicialmente ibuprofeno y naproxeno, seguidos rápidamente por el diclofenaco. Hasta entonces, las sales de oro seguían siendo la principal alternativa inductora de remisión en la AR, junto con los antipalúdicos de síntesis. Los corticoides habían irrumpido con fuerza a final de

la década de los cuarenta, pero sus efectos negativos a las dosis necesarias para controlar la AR pronto fueron evidentes, y su efecto utilizado a dosis bajas sólo resultaba en un control parcial de la enfermedad. La utilización de la inyección intraarticular de corticoides permitió un buen control de la inflamación en articulaciones concretas, pero no pudo modificar la enfermedad en su conjunto. Durante ese tiempo, conseguir una remisión era algo deseable pero impredecible, y el tratamiento mediante AINE resultaba fiable en el control sintomático de las manifestaciones de la AR, por lo que se fue consolidando como parte esencial en el manejo de estos pacientes, que casi siempre mantenían un mayor o menor grado de inflamación articular, a lo que se añadían los síntomas del daño estructural articular que se iban acumulando. La D-penicilamina no modificó sustancialmente este panorama, y el metotrexato en sus inicios en general fue utilizado en dosis insuficientes.

Aunque lentamente la comunidad reumatológica fue siendo consciente de que conseguir la remisión de la AR se hacía cada vez más real y cercano, hasta bien entrados los años noventa conseguirlo se sentía todavía como algo incierto, y el tratamiento con antiinflamatorios se mantuvo como un pilar esencial, como se recoge en la pirámide terapéutica que constituyó un clásico en su tiempo, aunque este esquema poco a poco fue siendo discutido^{5,6}. Durante todo ese período, el esfuerzo de la industria en introducir nuevos AINE y la insistencia en su eficacia mostrada mediante múltiples ensayos clínicos controlados respaldaban el uso de estos agentes en el tratamiento de la AR.

3. Aunque seguimos sin disponer de un tratamiento curativo, en los últimos años se ha hecho evidente que disponemos de capacidad terapéutica para suprimir de manera muy radical la inflamación que caracteriza la AR en un alto porcentaje de pacientes, y el objetivo que el clínico debe plantearse al diseñar un tratamiento es conseguirlo. Hoy se considera esencial que el diagnóstico de la enfermedad sea muy precoz a fin de comenzar el tratamiento en las fases iniciales⁷, en las que: a) todavía no hay secuelas y, si el tratamiento resulta

Correspondencia: Dr. E. Pascual Gómez.
Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.
C/Maestro Alonso, 109. 08010 Alicante, España.
Correo electrónico: epascual@coma.es

exitoso, el paciente puede retornar a su normalidad; *b*) además, es posible que exista un tiempo ventana en que, si se detiene la enfermedad, quizá no progrese⁸, y *c*) finalmente, si se pretende evitar secuelas, la remisión obtenida debe ser completa, ya que las remisiones menos completas permiten la progresión de las erosiones^{3,4} y las consiguientes secuelas; además, entre otros beneficios, la esperanza de vida de los pacientes con remisiones satisfactorias se va acercando al de la población general^{1,9}, en parte quizá por la disminución de la incidencia de primeros eventos cardiovasculares de origen isquémico¹⁰.

La estrategia terapéutica que ha permitido alcanzar la remisión en los casos en que resulta posible consiste en administrar fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y escalar su dosis y/o combinarlos hasta detener la inflamación, idealmente por completo. La dosis o combinación de FAME que resulta suficiente se determina mediante modificaciones de la dosis del FAME seguídas, tras un tiempo suficiente para que éste actúe, de evaluación de la actividad de la enfermedad según técnicas estandarizadas¹¹; es el resultado de esta evaluación lo que determina si se ha alcanzado la dosis o combinación de FAME suficientes para inactivar la inflamación o se debe continuar la escalada. Así, la evaluación de la actividad de la artritis es un instrumento básico de la estrategia terapéutica de la AR ya que determina la dosis de FAME que finalmente resulta suficiente. Por ello, cualquier interferencia con el proceso de evaluación pone en riesgo el resultado final del proceso terapéutico en su conjunto. Es en el contexto de este esquema terapéutico actual en el que hay que contemplar las ventajas e inconvenientes que plantea el uso de AINE en el tratamiento de la artritis reumatoide.

En los pacientes con AR, la administración de AINE tiene esencialmente funciones sintomáticas, y hay datos concluyentes de que durante su administración como único fármaco siguen apareciendo erosiones¹² y se produce daño estructural. La gran cantidad de estudios clínicos controlados que se realizaron con los diferentes AINE en el momento de su lanzamiento mostraron que su efecto en pacientes con AR es perfectamente detectable por las técnicas de evaluación: disminuye el número de articulaciones dolorosas y tumefactas y mejora la capacidad funcional de los pacientes y su percepción de la enfermedad, así como la percepción del médico¹³⁻³². Todos estos datos reflejan la actividad de los AINE en la AR, y han sido en gran medida lo que respaldó su comercialización. Sin embargo, los mismos datos también muestran que los efectos de la administración de AINE son detectables mediante los procedimientos de evaluación de la AR, los mismos que utilizamos en los ensayos clínicos para determinar si un FAME es eficaz. Así, en un paciente afectado de AR activa al que se esté administrando un FAME con el objetivo de inducir

una remisión, el uso concomitante de AINE cuyos efectos se sumen a los debidos a la mejoría de la enfermedad producida por el FAME hace que, al evaluar al paciente, resulte imposible determinar qué parte de la mejoría se debe a la inactividad de la enfermedad y cuánto es simple alivio sintomático. En menos palabras, la administración de AINE hace que los pacientes parezcan estar mejor de lo que en realidad están. Las consecuencias son evidentes: *a*) si la AR permanece activa —aunque sea bastante menos que al inicio del proceso terapéutico—, el daño estructural y posiblemente otras consecuencias de la actividad de la enfermedad seguirán ocurriendo, y *b*) la administración de AINE no está exenta de efectos secundarios, que se obvian si la mejoría de la enfermedad es suficientemente completa como para resultar en ausencia de síntomas (sobre todo en el caso de que no haya daño estructural), de forma que los pacientes sólo requieran analgesia menor más o menos ocasional.

Queda por hallar la mejor manera de administrar analgesia a los pacientes con AR desde su diagnóstico hasta que alcancen la remisión, sin que ésta interfiera con los procedimientos de evaluación necesarios para asegurar la remisión completa. Este problema hasta ahora no ha recibido atención, y parece esencial para evitar que lo que aparenta una remisión completa resulte ser una suma de una remisión parcial en la que las manifestaciones de enfermedad que todavía queden se hagan imperceptibles para el evaluador merced a la ingesta de AINE o corticoides a dosis bajas. Nuestro enfoque para abordar este problema, que nos ha permitido comprobar la posibilidad de no administrar AINE o corticoides regulares a dosis bajas en los pacientes con AR en los que se está buscando inducir una remisión, es como sigue: una vez tomada la decisión de iniciar tratamiento con FAME, se inyectan 40 a 80 mg de acetónido de triamcinolona en 2 articulaciones inflamadas (como rodillas u hombros, o a veces repartidos en articulaciones más pequeñas) o se aplica de forma intramuscular. Con ello, en la mayoría de los pacientes se consigue un período de aparente inactividad de la AR de 4-6 semanas de duración. En la misma visita inicial iniciamos metotrexato a una dosis subcutánea de 15 mg/semana. A las 6 semanas se evalúa de nuevo al paciente. En caso de que las manifestaciones de la AR estén volviendo, se interpreta que la dosis de metotrexato no es suficiente, se sube a 20-25 mg/semana y se administra de nuevo 40-80 mg de acetónido de triamcinolona a fin de conseguir otro período similar de inactividad aparente. Si es necesario, en ciclos sucesivos se puede cambiar el metotrexato por leflunomida, combinarlo o seguir de otra manera con la escalada de los FAME. Con este esquema, sobre todo en AR de corta duración, hemos encontrado que en un porcentaje importante de los pacientes, tras la introducción de metotrexato a esas dosis, o más adelante en la escalada, los síntomas ya no reapar-

recen tras pasar el tiempo de acción del acetónido de triamcinolona, y a partir de ese momento el paciente puede ser tratado solamente con el FAME, aunque requiera paracetamol en ocasiones (y cuantificar el paracetamol requerido informa sobre la actividad residual que pueda quedar, en ausencia de lesiones estructurales). Por supuesto, antes de implementar formalmente un esquema como el que exponemos a modo de orientación, se requiere una evaluación crítica e independiente. Sin embargo, tras varios años de utilizar este esquema de manera regular, pensamos que el esfuerzo de confirmar que se puede prescindir de los fármacos sintomáticos de manera indefinida en pacientes con AR por haber conseguido una remisión completa es una vía que merece la pena explorar.

Bibliografía

- Symmons DP. Looking back: rheumatoid arthritis-aetiology, occurrence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44 Suppl 4:14-7.
- Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:60-7.
- Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2004;50:36-42.
- Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:702-10.
- McCarty DJ. Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol*. 1990;17:1115-8.
- Ferraccioli GF, Valentini G, Valesini G, Bombardieri S. Reconstructing the pyramid in rheumatoid arthritis. An urgent need. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:621-4.
- Van der Heide A, Jacobs J, Bijlsma J. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomised controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699.
- Quinn MA, Emery P. Potential for altering rheumatoid arthritis outcome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:763-72.
- Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol*. 2005;32:430-4.
- Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1213-8.
- Battle-Gualda E. Evaluación objetiva del enfermo en la práctica clínica. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:78-81.
- Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol*. 1986;25:44-9.
- Alexander SJ. Clinical experience with naproxen in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 1975;135:1429-35.
- Hazleman BL, Thomas PP. Single-blind comparative study of nabumetone versus naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1987;30;83 Suppl 4B:60-4.
- Balogh Z, Papazoglou SN, MacLeod M, Buchanan WW. A crossover clinical trial of piroxicam, indomethacin and ibuprofen in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 1979;6:148-53.
- Domljan Z, Durrigl T. Double-blind crossover comparison of piroxicam and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheum Inflamm*. 1983;6:291-6.
- Willkens RF, Vreede P. Sodium meclofenamate ("Meclomen") in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind comparison with aspirin and placebo. *Pharmatherapeutica*. 1981;2:587-96.
- Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, Platt P, Nissila M, Sahlberg D, et al. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:282-90.
- Geusens PP, Truitt K, Sfikakis P, Zhao PL, DeTora L, Shingo S, et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:230-8.
- Collantes E, Curtis SP, Lee KW, 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;3:10-20.
- Zhao SZ, Fiechtner JL, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, et al. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. *Arthritis Care and Research*. 2000;13:112-21.
- Pavelka K, Recher P, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastrointestinal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology*. 2003;42:1207-15.
- Crowley B, Hamill JJ, Lyndon S, McKellican JF, Williams P, Miller AJ. Controlled-release indomethacin and sustained-release diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 1990;12:143-51.
- Berry H, Bloom B, Fernandez L, Morris M. Comparison of timegadine and naproxen in rheumatoid arthritis. A placebo controlled trial. *Clin Rheumatol*. 1983;2:357-61.
- Grace E, Mewa A, Rooney PJ, Buchanan WW. Clinical therapeutic trial of sodium meclofenamate and naproxen in rheumatoid arthritis, with comments on the use of placebos in clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 1983;8:417-24.
- Bowers DE, Dyer HR, Fosdick WM, Keller KE, Rosenberg AL, Sussman P, et al. Naproxen in rheumatoid arthritis. A controlled trial. *Ann Intern Med*. 1975;83:470-5.
- Howard DLG. A double-blind crossover evaluation of ketoprofen and placebo in rheumatoid arthritis with assessment of long-term tolerance. *J Int Med Res*. 1978;6:300-5.
- Hannequin JR. Efficacy of arthrotec in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1992;96:S7-S14.
- Osborn TG, Parks RL, Moore TL, Grisanti MW, Neshor G, Caciolo BA. Diflunisal versus naproxen in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 1989;11:736-43.
- Bennett RM. A 12-week, double-blind, multicenter study comparing diflunisal twice daily and ibuprofen four times daily in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 1986;9 Suppl C:S27-S36.
- Katona G, Burgos R. Double-blind crossover study to evaluate the efficacy of a single daily dose of naproxen in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheum Inflamm*. 1983;6:233-41.
- Bedi SS. Double-blind comparison of alclufenac and aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 1975;3:309-20.