

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 19, Número 1; 2017 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE OPINIÓN Y ANÁLISIS

Panorámica sobre la indicación de los antiinflamatorios no esteroideos de uso regular en la práctica clínica reumatológica

Overview of regularly used non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatologic clinical practice prescription

Katherine Natalie Guzmán López^I, Luis Guillermo Camas Acero^{II}, Nelson Noé Espinel Núñez^{III}, Adrián Alexander Ojeda Carpio^{IV}

^I Médico Residente con Funciones Hospitalarias. Hospital Alfredo Noboa Montenegro. Guaranda, Ecuador.

^{II} Médico Residente con Funciones Hospitalarias. Hospital Alfredo Noboa Montenegro. Guaranda, Ecuador.

^{III} Médico Residente con Funciones Hospitalarias. Hospital Alfredo Noboa Montenegro. Guaranda, Ecuador.

^{IV} Médico Residente con Funciones Hospitalarias. Cento de Salud Tipo C Lizarzaburu. Guaranda, Ecuador.

RESUMEN

El tratamiento farmacológico de las enfermedades reumatológicas ha otorgado un lugar prioritario a los antiinflamatorios no esteroideos en las últimas décadas.

Objetivo: presentar las principales recomendaciones que recoge la literatura científica sobre la indicación de los antiinflamatorios no esteroideos que actualmente se usan con mayor regularidad en la práctica clínica reumatológica.

Desarrollo: entre septiembre y diciembre del 2016, con el propósito de acceder a las publicaciones científicas que en la actualidad se presentan tanto en el espacio virtual como en las bibliotecas especializadas, se realizó una búsqueda sistemática seleccionando a la biblioteca de la Universidad Central del Ecuador, Medline, PubMed y Cochrane como fuentes primarias de información contentivas de trabajos de investigación. Se delineó una estrategia de búsqueda utilizando los términos: "actualización sobre el uso de los antiinflamatorios no esteroideos en Reumatología" y "recomendaciones sobre la indicación de los antiinflamatorios no esteroideos en Reumatología". Otros criterios de búsqueda fueron la actualidad de la información- perteneciente a los últimos 5 años- y los idiomas de preferencia: el español y el inglés. Fueron recuperados entre 10 y 30 documentos que podían clasificarse como artículos científicos, libros de texto y otras publicaciones.

Conclusiones: en síntesis, la literatura indica que existe un amplio abanico de posibilidades de uso de los antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de los procesos reumáticos, siendo de gran utilidad aquellas recomendaciones, basadas en la evidencia científica, sobre la indicación de los antiinflamatorios no esteroideos que actualmente se usan con mayor regularidad en la práctica clínica reumatológica. Estas permiten lograr un uso racional de estos medicamentos y promueven la mejora de la calidad asistencial. No obstante, la prescripción de los antiinflamatorios no esteroideos siempre dependerá de la situación clínica y del paciente concreto, así como del juicio clínico del especialista. Para potenciar este último resulta imprescindible el

conocimiento sobre las alternativas de tratamiento que han destacado a lo largo de estos últimos años, propias del abordaje de enfermedades reumatológicas.

Palabras clave: indicaciones de los antiinflamatorios no esteroideos, uso de antiinflamatorios no esteroideos, AINES, práctica clínica reumatológica.

ABSTRACT

Pharmacological treatment of rheumatic diseases has given priority to non-steroidal anti-inflammatory drugs in the last decades.

Objective: to present the main recommendations contained in the scientific literature on the indication of non-steroidal anti-inflammatory drugs. currently used more regularly in clinical rheumatology.

Development: between September and December 2016, in order to access the scientific publications that are currently presented both in the virtual space and in the specialized libraries, a systematic search was made selecting the library of the Central University of Ecuador, Medline, PubMed and Cochrane as primary sources of information containing research work. A search strategy was outlined using the terms "update on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology" and "recommendations on the indication of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology". Other search criteria were current information - pertaining to the last 5 years - and the preferred languages: Spanish and English. Between 10 and 30 documents that could be classified as scientific articles, textbooks and other publications were retrieved.

Conclusions: in summary, literature points at a wide range of possibilities for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. in the treatment of rheumatic processes, and to the usefulness of recommendations, based on scientific evidence, on the indication of non-steroidal anti-inflammatory drugs. currently and regularly used in rheumatologic clinical practice. These allow a rational use of these drugs and promote the improvement of health care quality. However, non-steroidal anti-inflammatory drugs. prescription will always depend on the clinical situation and the specific patient, as well as the specialist clinical judgment. To enhance the latter, it is essential to know the treatment alternatives that have stood out over the last years, specific to the approach of rheumatologic diseases.

Keywords: indication of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, rheumatologic clinical practice.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de las enfermedades reumatológicas ha otorgado un lugar prioritario a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en las últimas décadas y con ello el uso de estos medicamentos ha marcado hitos importantes en la historia de la especialidad.¹

Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos con una estructura química heterogénea que comparten actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica, a través de su capacidad para inhibir las enzimas ciclooxigenasa (COX), que intervienen en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Son la piedra angular en el tratamiento del dolor y la inflamación en los pacientes con enfermedades musculoesqueléticas,² y constituyen uno de los principales tratamientos de aquellas enfermedades reumáticas en las cuales la inflamación es importante, como son la artritis reumatoide, la artritis crónica juvenil, las artritis reactivas, la espondilitis anquilosante, la gota, el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica, bursitis y tendosinovitis, entre otras.³

Pudiera decirse que a dosis equivalentes, la eficacia de los distintos AINES es similar, aunque existe una respuesta individual variable.⁴ Por otra parte, aunque todos los AINES tienen la capacidad de inhibir la COX-1 y la COX-2, existen varios grupos de estos. La especificidad de algunos estaría dada por diferencias estructurales que permiten una unión más específica a la COX-2.⁵ Es así que los AINES no selectivos inhiben ambas isoformas y su efecto beneficioso se ha asociado a la inducción de lesiones del tracto digestivo, cuando la capacidad de defensa de la mucosa no es compensada por otros mecanismos responsables de la defensa mucosa a la agresión repetida. Con la incorporación de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 se abrió una nueva línea en el tratamiento de los procesos reumatológicos y de los procesos inflamatorios en general, ya que presentan una eficacia igual a la de los AINES no selectivos.⁶

De lo anteriormente expuesto se desprenden dos aspectos de interés: el primero, la necesidad de socializar aquellas recomendaciones, basadas en la evidencia científica, sobre la indicación de los AINES que permiten lograr un uso racional

de estos, medicamentos y promueven la mejora de la calidad asistencial. El segundo: precisamente porque el acto de prescribir estos medicamentos está sujeto a la situación clínica y las características del paciente concreto, se requiere potenciar el juicio clínico del especialista, potenciando su conocimiento sobre las alternativas de tratamiento que han destacado a lo largo de estos últimos años. El objetivo de esta revisión es presentar las principales recomendaciones que recoge la literatura científica sobre la indicación de los AINES que actualmente se usan con mayor regularidad en la práctica clínica reumatológica.

DESARROLLO

Entre septiembre y diciembre del 2016, con el propósito de acceder a las publicaciones científicas que en la actualidad se presentan tanto en el espacio virtual como en las bibliotecas especializadas, se realizó una búsqueda sistemática seleccionando a la biblioteca de la Universidad Central del Ecuador, Medline, PubMed y Cochrane como fuentes primarias de información, contentivas de trabajos de investigación. Se delineó una estrategia de búsqueda utilizando los términos: "actualización sobre el uso de los AINES en Reumatología" y "recomendaciones sobre la indicación de los AINES en Reumatología". Otros criterios de búsqueda fueron la actualidad de la información perteneciente a los últimos 5 años y los idiomas de preferencia: el español y el inglés. Fueron recuperados entre 10 y 30 documentos que podían clasificarse como artículos científicos, libros de texto y otras publicaciones.

La eficacia de los AINES en la reducción del dolor y los síntomas asociados a la inflamación en pacientes con enfermedades reumáticas aguda o crónica es incuestionable. No obstante, dado el rol del juicio clínico del especialista en la indicación de los mismos, es pertinente revisar cómo se están empleando hoy en día estos medicamentos en el ámbito de atención al paciente reumatológico.⁷

Algunos autores dejan muy en claro que existe un amplio abanico de posibilidades de uso de los AINES en el tratamiento de los procesos reumáticos, y emplean una clasificación atendiendo al grado de inhibición de los AINES a las enzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Dicha clasificación los divide en tres grupos genéricos.⁸:

- AINES inhibidores selectivos de la COX-2 o COXIB (celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib), que se caracterizan principalmente por una menor toxicidad gastroduodenal.
- AINES inhibidores intermedios de la COX-2 (nabumetona y meloxicam), en general dependiendo de la dosis de uso.

- AINES clásicos o no selectivos de la COX-2, con inhibición de ambas enzimas (el resto de AINES).

Se pudo constatar que la nomenclatura más aceptada de los AINE es aquella que los agrupa, según su estructura química, como sigue:⁸

Grupo terapéutico: Salicilatos

. Fármacos: Ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina

Grupo terapéutico: Pirazonas

. Fármacos: Fenilbutazona Indolacéticos Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina

Grupo terapéutico: Arilacéticos

. Fármacos: Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona

Grupo terapéutico: Arilpropiónicos

. Fármacos: Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno

Grupo terapéutico: Oxicams y análogos

. Fármacos: Piroxicam, tenoxicam, meloxicam

Grupo terapéutico: Fenamatos

. Fármacos: Ácido mefenámico, meclofenamato

Grupo terapéutico: Inhibidores selectivos de la COX-2

. Fármacos: Celecoxib, etoricoxib

Los principales efectos antiinflamatorios y antinociceptivos de los AINES se han vinculado con el efecto inhibitorio en las enzimas de ciclooxigenasa y la disminución subsiguiente en las prostaglandinas inflamatorias como el PGE₂ y la prostaciclina. Se ha demostrado que los AINES son altamente efectivos en el tratamiento del dolor agudo y siguen siendo uno de los principales agentes farmacológicos para el tratamiento del dolor artrítico. La opinión de los especialistas difieren con respecto a las respectivas funciones de los AINES y el paracetamol como terapia analgésica de primera línea en las condiciones artríticas.⁹ Un metanálisis reciente de 15 ECA donde hubo 5 986 participantes concluyó que los AINES eran superiores al paracetamol con respecto al dolor de rodilla y cadera en la OA;

sin embargo, la magnitud del efecto de ambos tratamientos fue modesta. Los AINES también se utilizan ampliamente en la terapia sintomática de la AR, aunque de igual forma se observan efectos modestos.¹⁰

Dentro de este espectro, el principal resultado encontrado fueron las recomendaciones del consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología sobre el uso apropiado de los AINES en reumatología. Las mismas están basadas en niveles de evidencia científica y en ellas se plantea que:¹¹

Los AINES en general pueden recomendarse para tratar el dolor y la inflamación en reumatología; no obstante, existe gran variabilidad en la respuesta individual a los AINES, por lo que el uso de cualquier AINES debe individualizarse.

No es recomendable usar dos o más AINES de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio aumenta la toxicidad.

No se puede recomendar, con base en la eficacia, ningún AINES sobre otro (la eficacia de los AINES tradicionales es semejante a la de los coxib). La vía tópica es menos eficaz que la oral.

En procesos agudos, se deben utilizar los AINE durante el menor tiempo posible a la dosis máxima tolerada suficiente para ser eficaz.

En procesos crónicos, los AINES deben utilizarse a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable, evaluando los factores de riesgo de efectos adversos; además, se debe reevaluar la indicación de uso de AINES de forma periódica en función de la respuesta clínica y los eventos adversos.

En artritis reumatoide, se usarán AINES de forma conjunta con fármacos modificadores de la enfermedad (FME). Una vez que los FME actúen, se reducirán los AINES hasta suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permite

En los procesos mecánicos, se debe probar otros tratamientos (no farmacológicos, analgésicos y SYSADOA) para minimizar el uso de AINES.

Con un mayor nivel de especificidad se han realizado estudios que arrojan luces sobre el uso de los AINES en reumatología. Se plantea que en pacientes con artrosis, el tratamiento continuado con AINES es más eficaz en el control de los síntomas que el uso a demanda. Pese a ello, este último se recomienda con frecuencia debido a los posibles efectos secundarios indeseables, tal y como se recoge en un estudio a 22 semanas para el prevención de los brotes de la artrosis de rodilla y cadera.¹² En

otro estudio prospectivo multicéntrico y aleatorizado de 24 semanas en pacientes con artrosis de cadera o rodilla, la frecuencia de efectos adversos fue parecida entre los que tomaban celecoxib de manera continua frente a los que lo tomaban de manera intermitente en función de los síntomas de los pacientes.⁽¹³⁾ En la artritis psoriásica, debido a los riesgos CV e intestinales específicos de estos pacientes, se recomiendan los AINE a la menor dosis y durante el mínimo tiempo posible debido a su potencial toxicidad.¹⁴

Uno de los aspectos de mayor interés respecto al uso de los AINES es el relacionado con sus efectos adversos y el manejo de estos. Se han descrito manifestaciones cutáneas secundarias a los AINES utilizados en Reumatología; entre ellas figuran las reacciones fotoalérgicas y reacciones fototóxicas que se producen por el aumento de capacidad de reacción de la piel a las radiaciones lumínicas tras la administración de una sustancia fotosensibilizante, como son los AINES. Si existe implicación inmunológica, se denomina dermatitis fotoalérgica, y si no, dermatitis fototóxica. Igualmente se reportan manifestaciones tales como urticaria, angioedema síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, entre otras. En estos casos se recomienda suspender la administración de estos fármacos hasta que se realice el estudio específico, debido a que los AINES suelen tener reactividad cruzada entre ellos. La intolerancia a AINES, además, puede agravar las urticarias crónicas en casi un tercio de los pacientes.¹⁵

Respecto a los efectos adversos de los AINES en el aparato digestivo, la literatura especializada refiere que todos los antiinflamatorios pueden producir ardor, dolor abdominal o náuseas ya que afectan tanto al tramo digestivo alto como al tramo digestivo bajo. Estos efectos adversos se pueden presentar como úlceras sintomáticas no complicadas, o bien como hemorragia digestiva alta, hemorragia digestiva baja y perforación gastrointestinal. Estos efectos secundarios ocurren en el 1 al 4 % de los pacientes tratados de AINES. El riesgo relativo para desarrollar una complicación gastrointestinal alta grave en pacientes tratados con AINES se ha estimado entre 3 y 5 veces frente a los no tratados.¹⁶

Se ha sugerido que estos riesgos se incrementan en aquellos pacientes que han presentado previamente úlcera de estómago o de duodeno. Además la ingesta de bebidas alcohólicas, el empleo de varios antiinflamatorios de forma simultánea, el tratamiento con corticoides y, sobre todo, la utilización de antiinflamatorios en personas de edad avanzada, se consideran factores de riesgo para desarrollar más efectos secundarios gástricos. Es válido resaltar que los efectos indeseables sobre el aparato digestivo pueden producirse tanto con los antiinflamatorios que se administran por la vía oral, como con los que se administran por la vía rectal o intramuscular, ya que

las alteraciones digestivas se producen no sólo por la acción directa del antiinflamatorio en el estómago, sino por su mecanismo de acción.

En general, se ha planteado la posibilidad de la aparición de estos efectos desde el inicio del tratamiento, es decir, no es necesario un tiempo prolongado de administración del fármaco para que puedan aparecer efectos secundarios gastrointestinales, sugiriéndose que los pacientes con riesgo de sufrir estos efectos secundarios deben seguir medidas oportunas para la protección del aparato digestivo que, generalmente, comportan la administración concomitante de otro fármaco.

Por otro lado se ha reportado que en los pacientes con hernia de hiato y reflujo pueden producirse molestias esofágicas. Para prevenir estos efectos deben administrarse los antiinflamatorios después de las comidas y, si aparece dolor gástrico, incluso pueden indicarse antiácidos una hora después.¹⁷

Finalmente, aunque se han descrito hepatitis tóxicas por AINES e incluso casos de hepatitis grave y muerte, estos casos son excepcionales, y no existe un sistema de monitorización que permita determinar qué pacientes presentarán una reacción adversa hepática grave, por lo que no se recomiendan medidas de monitorización. Por su parte Soni, Shel, Cawkwell y Li subrayan que el riesgo de toxicidad hepática es significativamente mayor con diclofenaco que con el resto de AINES.¹⁸

CONCLUSIONES

En síntesis, la literatura indica que existe un amplio abanico de posibilidades de uso de los AINES en el tratamiento de los procesos reumáticos, siendo de gran utilidad aquellas recomendaciones, basadas en la evidencia científica, sobre la indicación de los AINES que actualmente se usan con mayor regularidad en la práctica clínica reumatológica. Estas permiten lograr un uso racional de estos medicamentos y promueven la mejora de la calidad asistencial. No obstante, la prescripción de los AINES siempre dependerá de la situación clínica y del paciente concreto, así como del juicio clínico del especialista. Para potenciar este último resulta imprescindible el conocimiento sobre las alternativas de tratamiento que han destacado a lo largo de estos últimos años, propias del abordaje de enfermedades reumatológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crofford LJ. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th edition. Philadelphia: Edt. Elsevier Saunders; 2005: pp. 839-58.

2. Lanasa A, Benitob P, Alonsoc J, Hernández Cruz B, Barón Esquivias G, Perez-Aísaf A, Calvetg X, García-Llorenteh JF, Gobboi M, Gonzalez-Juanateyj JR. *Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG)*. *Reumatol Clin [Internet]*. 2014 [citado 2 diciembre 2016];10(2):68-84. Disponible en:

<http://www.reumatologiaclinica.org/es/recomendaciones-una-prescripcion-segura-antiinflamatorios/articulo/S1699258X13002131/>

3. Burmester G, Lanasa A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I. *The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel*. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:818-22.

4. Furst DE. *Are there differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1-9.

5. Nirestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th Edition. Philadelphia: Edt. Elsevier Saunders; 2009.

6. Castellanos Gutiérrez M, Solís Cartas U, Faure Bermúdez A, Villaurrutia Velazco Yd, et al. *Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedades reumáticas*. *Revista Cubana de Reumatología [Internet]*. 2014 [citado 2 diciembre 2016];16(3 Suppl. 1). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/revreumatologia/article/view/375>

7. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D. *Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis)*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10.

8. Santos Ramírez C, Rosas J, Senabre JM, Santos Soler G, Salas E, Barber X, Sánchez Barrioluengo M. *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*. [Internet]. 2013 [citado 2 diciembre 2016].

Disponible en: <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2013/10/Cap-45-Antiinflamatorios-no-esteroideos.pdf>

9. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities. *N Eng J Med.* 1991 Jun;324(24):1716-25.

10. Kidd BL, Langford RM, Wodehouse T. Arthritis and pain. *Current approaches in the treatment of arthritic pain. Arthritis Research & Therapy [Internet].* 2007 [citado 2 diciembre 2016];9(3):214. Disponible en: <http://arthritis-research.com/content/9/3/214>

11. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanas Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2009;5:3-12.

12. Strand V, Simon LS, Dougados LS, Sands GH, Bhadra P, Breazna A. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011;38:2625-34.

13. Luyten FP, Geusens P, Malaise M, de Clerck L, Westhovens R, Raeman F. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with

osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:99-106.

14. L. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux Viala C, Ash Z, Mar Ortega H, van der Heijde D. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:4-12

15. Núñez Cuadros E, Téllez Labao C, Galindo Zavala R, Vera Casaño A. Alteraciones cutáneas con significación reumatológica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:241-61.

16. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, Grosser T. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1082-9.

17. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: A systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:489-98.

18. Soni P, Shell B, Cawkwell G, Li C, Ma H. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: Pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;5:1841-51.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 18 de diciembre de 2106

Aprobado: 23 de enero de 2017

Autor para la correspondencia: Dra. Katherine Natalie Guzmán López. E-mail: katnat2@hotmail.com
Hospital Alfredo Noboa Montenegro. Guaranda, Ecuador.