

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS  
2011 NÚMERO 1 ISSN 1745-9990



# SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES, INCLUIDA LA ASPIRINA Y EL PARACETAMOL (ACETAMINOFENO) EN PACIENTES QUE RECIBEN METOTREXATO PARA LA ARTRITIS INFLAMATORIA (ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, ARTRITIS PSORIÁSICA, OTRAS ESPONDILOARTRITIS)

ALEXANDRA N COLEBATCH, JONATHAN L MARKS, CHRISTOPHER J EDWARDS

Cómo citar la revisión: Colebatch A, Marks J, Edwards C. Seguridad de los fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluida la aspirina y el paracetamol (acetaminofeno) en pacientes que reciben metotrexato para la artritis inflamatoria (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica).

## Antecedentes

El metotrexato se usa sistemáticamente en el tratamiento de la artritis inflamatoria. Existen dudas con respecto a la seguridad del uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) concomitantes, incluida la aspirina, o el paracetamol (acetaminofeno), o ambos, en estos pacientes.

## Objetivos

Evaluar sistemáticamente y resumir las pruebas científicas sobre la seguridad del uso de AINE, incluida la aspirina, o el paracetamol, o ambos, con metotrexato en la artritis inflamatoria; e identificar las brechas en las pruebas actuales, evaluar las consecuencias de dichas brechas y realizar recomendaciones para la investigación futura con objeto de considerar estas deficiencias.

## Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (The Cochrane Library, segundo trimestre 2010); MEDLINE (desde 1950); EMBASE (desde 1980); en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews) (CDSR) y en la Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). También se realizaron búsquedas manuales en las actas de congresos de la American College of Rheumatology (ACR) y la European League against Rheumatism (EULAR) (2008 a 2009) y se chequearon los sitios Web de los organismos reguladores para obtener los eventos adversos informados, las denominaciones y las advertencias.

## Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios y estudios no aleatorios que compararan la seguridad del metotrexato solo versus metotrexato y AINE concomitantes, incluida la aspirina, o el paracetamol, o ambos, en pacientes con artritis inflamatoria.

## Obtención y análisis de los datos

Dos autores, de forma independiente, evaluaron los resultados de la búsqueda, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

## Resultados principales

En la revisión se incluyeron diecisiete publicaciones de 8681 estudios identificados, de las cuales todas incluían a pacientes con artritis reumatoide que recibían diversos AINE, incluida la aspirina. No hubo ningún estudio identificado para otras formas de artritis inflamatoria.

Para los AINE, se incluyeron 13 estudios que utilizaban AINE concomitantes, de los cuales nueve estudios examinaron AINE no especificados. El número medio de participantes fue de 150,4 (rango de 19 a 315), la duración media de 2182,9 días (rango de 183 a 5490), aunque la duración del estudio no siempre se definió claramente y los estudios fueron principalmente de calidad baja a moderada. Dos de estos estudios no informaron pruebas de un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar inducida por metotrexato; un estudio evaluó el efecto de los AINE concomitantes sobre la función renal y no encontró ningún efecto adverso; un estudio no iden-

tificó ningún efecto adverso sobre la función hepática; tres estudios no demostraron ningún aumento en el retiro del metotrexato; y un estudio no reveló aumentos de ninguno de los eventos adversos, incluidas las reacciones tóxicas importantes. Sin embargo, en un estudio se observó trombocitopenia transitoria, específicamente cuando se administraron AINE el mismo día de la semana que el metotrexato. Este estudio fue una revisión retrospectiva que incluyó sólo a números pequeños y fue de calidad moderada; estos hallazgos no se han repetido desde entonces.

Cuatro estudios consideraron AINE específicos (etodolac, piroxicam, celecoxib y etoricoxib), con un número medio de participantes de 25,8 (rango de 14 a 50) y una duración media del estudio de 16,8 días (rango de 14 a 23). Estos estudios fueron principalmente de calidad moderada. Los estudios fueron principalmente estudios farmacocinéticos aunque también informaron los eventos adversos como resultados secundarios. No hubo efectos adversos clínicamente significativos con el piroxicam o el etodolac concomitantes; y sólo eventos adversos leves con el celecoxib o el etoricoxib, como náuseas y vómitos y cefaleas.

En cuanto a la aspirina, siete estudios proporcionaron datos sobre los eventos adversos con el uso de aspirina y metotrexato. Estos estudios incluyeron a un número medio de participantes de 100 (rango de 11 a 232), tuvieron una duración media de 1325 días (rango de 8 a 2928) y fueron principalmente de calidad baja a moderada. Dos de los estudios no informaron pruebas de un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar inducida por metotrexato y dos estudios no mostraron aumentos de ninguno de los eventos adversos incluidas las reacciones tóxicas importantes; sin embargo, ninguno de estos estudios especificó la dosis de aspirina utilizada. Un estudio demostró que la aspirina concomitante afectó de forma negativa la función hepática a una dosis media de 6,84 comprimidos de aspirina por día, que es una dosis diaria posible de 2,1 g si se supone que se administraron comprimidos de aspirina de 300 mg. Un estudio adicional describió una disminución parcialmente reversible en la función renal con 2 g diarios de aspirina. Un estudio no informó ningún aumento de los eventos adversos con 975 g de aspirina diariamente, sin embargo la duración del estudio fue de sólo una semana.

Para el paracetamol, no se identificaron estudios para su inclusión.

### Conclusiones de los autores

En el tratamiento de la artritis reumatoide, el uso concomitante de AINE y metotrexato parece ser seguro siempre que haya una monitorización apropiada. Debe evitarse el uso de dosis antiinflamatorias de aspirina.

### RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

#### Fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluida la aspirina y el paracetamol (acetaminofeno) en pacientes que reciben metotrexato para la artritis inflamatoria

Este resumen de una revisión Cochrane describe lo que se conoce a partir de la investigación acerca de cualquier tema de seguridad del uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides, o AINE, incluida la aspirina, o el paracetamol (acetaminofeno), o ambos, junto con metotrexato en pacientes con artritis inflamatoria.

La revisión muestra que en pacientes con artritis inflamatoria:

- Los AINE, incluida la aspirina, más metotrexato pueden no aumentar los problemas pulmonares en pacientes con artritis reumatoide.
- La aspirina en dosis alta más metotrexato pueden aumentar los proble-

mas hepáticos en pacientes con artritis reumatoide.

- La aspirina en dosis alta más metotrexato pueden aumentar los problemas renales en pacientes con artritis reumatoide.
- Los AINE más metotrexato pueden causar un aumento breve y leve de los problemas sanguíneos (recuento plaquetario bajo) en pacientes con artritis reumatoide, en particular cuando los AINE se administran el mismo día que el metotrexato.
- Los AINE, incluida la aspirina, más metotrexato parecen no aumentar las posibilidades de que los pacientes con artritis reumatoide interrumpan la administración de metotrexato debido a los efectos secundarios.
- No se encontraron estudios que consideraran el paracetamol más metotrexato.
- No se encontró ningún estudio en pacientes con trastornos diferentes de la artritis reumatoide.

A menudo no se cuenta con información precisa acerca de los efectos secundarios y las complicaciones, en particular sobre los efectos secundarios poco frecuentes pero graves. Los efectos secundarios posibles asociados con el paracetamol en dosis alta incluyen problemas hepáticos. Los AINE, incluida la aspirina, pueden causar problemas estomacales, renales o cardíacos, y el metotrexato puede causar problemas estomacales, problemas hepáticos, anemia o infección.

### ¿Qué es la artritis inflamatoria y qué fármacos se usan para tratar el dolor?

La artritis inflamatoria es un grupo de enfermedades que incluye la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y otros tipos de espondiloartritis. Cuando se tiene artritis inflamatoria, el sistema inmunitario, que combate normalmente la infección, ataca las articulaciones. Lo que hace que las articulaciones se hinchen, se pongan rígidas y dolorosas. En general, la artritis reumatoide, primero afecta las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. Por el contrario, la espondilitis anquilosante afecta sobre todo las articulaciones de la columna. En la actualidad no existe cura para la artritis inflamatoria, de modo que los tratamientos procuran aliviar el dolor y la rigidez y mejorar la capacidad de movimiento.

Por lo tanto, los pacientes con artritis inflamatoria a menudo necesitan utilizar analgésicos, como paracetamol, y AINE como la aspirina o el ibuprofeno para ayudar a aliviar su dolor. El paracetamol, también llamado acetaminofeno, se usa para aliviar el dolor aunque no afecta el edema; los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), como la aspirina, el ibuprofeno, el diclofenaco y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 o COX-2 (por ejemplo el celecoxib), se usan para disminuir el dolor y el edema.

El metotrexato es uno de los fármacos usados más comúnmente para tratar a los pacientes con artritis inflamatoria. El metotrexato es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. El metotrexato puede tratar la artritis reumatoide mediante la reducción de la actividad del sistema inmunitario. El metotrexato es un tratamiento común para la artritis reumatoide y puede ser prescrito en combinación con otros fármacos, especialmente para los pacientes que no mejoran con el metotrexato solo. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como el metotrexato se presentan como comprimidos, cápsulas y, en algunos casos, inyecciones. Lamentablemente, ha habido algunas inquietudes en el pasado en cuanto a que puede no ser seguro utilizar metotrexato al mismo tiempo que los analgésicos que los pacientes con artritis inflamatoria a menudo necesitan usar.