Ensayos clínicos con antiinflamatorios

J. Sánchez

Departamento de Investigación Clínica. Laboratorios Dr. Esteve, S. A. Barcelona.

Introducción

Al igual que en otras áreas terapéuticas, los ensayos clínicos (EC) con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el instrumento metodológico más contundente con el que evaluar y comparar la eficacia de estos fármacos y con el que obtener información sobre sus efectos secundarios más frecuentes.

Desde que en 1945 Fraser publicase el que se ha considerado el primer ensayo clínico reumatológico[1] comparando la eficacia de las sales de oro frente a placebo en la artritis reumatoide (AR) hasta la actualidad, se ha producido interesantes avances en el diseño, conducción e interpretación de EC en reumatología, particularmente a partir de la década de los sesenta en la que la síntesis de AINE sufrió una notabilísima expansión.

Sin embargo y, contrariamente a lo que sucede en otros campos farmacológicos, los EC en patología reumática siguen presentando en la actualidad numerosos problemas cuya solución no ha sido, por el momento encontrada y que, sumariamente, podemos clasificar en dos grupos básicos: unos, relacionados con el diseño general del EC y otros, relativos a la selección, obtención e interpretación de la respuesta a los agentes farmacológicos utilizados.

Problemas relacionados con el diseño general del ensayo

Estos aspectos, con múltiples facetas comunes con EC de otras familias terapéuticas, han sido ampliamente citados y discutidos[2-7]. A continuación discutiremos aquellos que merecen particular atención en los estudios con AINE.

Propósito del estudio

El objetivo de un EC será concreto y es norma aceptar que se destinará a responder, fundamentalmente, a una única pregunta. En su planteamiento deberá tenerse en cuenta, de acuerdo con el estadio de investigación del fármaco y con nuestras intenciones, el enfoque explicativo o pragmático que deseemos dar a nuestro proyecto así como su viabilidad práctica.

Selección del modelo patológico

Dado que las enfermedades reumáticas responden de forma muy diferente a distintos agentes terapéuticos, no todas ellas son igualmente válidas como modelo experimental. Actualmente está aceptado que los procesos de mayor interés para estudiar AINE son la AR, la espondilitis anquilopoyética (EA), el ataque agudo de gota, la artrosis de cadera y la de la rodilla con afectación tibiofemoral medial.

Diseño del ensayo

El diseño más conveniente es el correspondiente a un EC controlado (con placebo o con control activo) cuyos grupos de tratamiento se creen al azar y en paralelo y en los cuales, tanto el fármaco problema como su control, se administren durante un período adecuado al objetivo (entre una y 3 semanas para evaluar la eficacia y entre 6 y 12 meses para valorar la tolerancia), siendo frecuentemente necesarios períodos de lavado terapéutico que permitan la máxima expresión de la patología de modo uniforme y que eviten la manifestación de efectos terapéuticos debidos a tratamientos previos.

Selección de pacientes

La selección de pacientes debe intentar obtener muestras representativas de la población, de forma que sea posible la extrapolación y generalización de los resultados procurando, al mismo tiempo, que una excesiva laxitud en la inclusión de pacientes no origine datos demasiado dispersos. La reducción de la variabilidad que conlleva una selección estricta, con la con-

TABLA I
VARIABLES DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA MÁS COMUNES EN ENSAYOS CLÍNICOS REUMATOLÓGICOS

Parámetro	*Enfermedad*	*Fármaco*
Dolor (y alivio)	Artritis reumatoide	Analgésicos-antiinflamatorios
Rigidez matutina		
Índices articulares (recuento)		
Valoración global		
Fuerza de prensión		
Perímetro articular		
Capacidad(es) funcional(es) (índices)		
Los anteriores más:		
Proteína C reactiva		Fármacos modificadores de la enfermedad
VSG		
Calidad de vida/capacidad funcional		
Factor reumatoide		
Dolor	Artrosis	Analgésicos-antiinflamatorios
Índices articulares		
Rigidez postinactividad		
Dolor	Espondialoartropatías seronegativas	Antiinflamatorios
Movilidad espinal		
Expansión torácica		
Rigidez matutina		
Movilidad		
Dolor	Artritis microcristalinas	Antiinflamatorios
Frecuencia y duración de las crisis		

siguiente pérdida de representatividad de la muestra, puede suponer un aspecto favorable al verse incrementada la potencia estadística.

Randomización y estratificación

La creación de grupos de comparación al azar es también obligada en EC con AINE. Sin embargo, en estos estudios, la necesidad de estratificar a los pacientes no está universalmente aceptada y depende, en gran medida, del objetivo y duración del EC.

Intervención y cointervención

Todos los fármacos utilizados en el ensayo, como problema o como control, se administrarán a las dosis, por las vías y con las posologías a las que se sepan más eficaces o tolerados. Dada la frecuente subjetividad de los parámetros de evaluación empleados en estos EC, los tratamientos serán indistinguibles entre sí, por lo que será norma el empleo de técnicas a doble ciego o a doble ciego doble placebo. En casos extremos podrá recurrirse a observadores ajenos (tercer observador) al estudio. La administración a simple ciego quedará reservada para períodos de lavado terapéutico. No será, por lo general, admisible la administración de fármacos en forma no enmascarada. En EC con AINE no siempre es posible, por razones éticas, evitar la cointervención de otros fármacos. Como no se permitirá el consumo de antiinflamatorios (esteroideos o no) podrá recurrirse al uso de analgésicos puros (paracetamol, codeína).

En el caso, poco deseable, de coexistencia de terapias de base o de tratamientos no reumatológicos, éstos podrán mantenerse a lo largo del estudio si se han iniciado con antelación

suficiente, si no se modifican a lo largo del estudio y si su frecuencia entre los distintos grupos es comparable.

Placebo

El efecto placebo es particularmente notable en EC reumatológicos[8,9], lo que implica la imperiosa necesidad de utilizar grupos de control.

Problemas relativos a la selección de las variables de valoración

En la tabla I se exponen las variables utilizadas clásicamente para la valoración de la respuesta en EC reumatológicos, las cuales, en lo que respecta a los AINE, permiten obtener información sobre dos aspectos básicos de su acción farmacológica: actividad analgésica y efecto antiinflamatorio.

Como puede observarse en dicha tabla, la mayoría de variables de valoración disponibles reflejan cambios sintomáticos, por lo que son útiles en estudios a corto plazo en los que estudien fármacos —como los AINE— capaces de actuar sobre el complejo inflamación-dolor. En ensayos a largo plazo, destinados por lo general a valorar modificaciones de la enfermedad, existen pocas variables de utilidad contrastada las cuales suelen basarse en exploraciones complementarias y funcionales cuyo valor no está claramente establecido y que quedarán limitadas al estudio de fármacos modificadores de la enfermedad (FME). Aun cuando estos últimos poseen, en algunos casos, efecto antiinflamatorio, dada la disparidad existente entre la actividad inflamatoria y la tendencia a la destrucción osteoarticular de la AR o a la anquilosis en la EA, las cuales no discurren necesariamente de forma paralela al grado de inflamación, dichos aspectos y los agentes farmacológicos con potencial actividad sobre ellos (AINE Y FME) deben estudiarse separadamente.

Dolor

Aunque para expresar la intensidad dolorosa pueden utilizarse escalas descriptivas, en la actualidad y debido fundamentalmente a su mayor sensibilidad, es común el empleo de escalas analógicas visuales, propuestas —en reumatología— inicialmente por Huskisson[10] y que han sido ampliamente descritas en otras ocasiones. La principal desventaja de estas escalas es que cerca del 5% de los pacientes presentan dificultades en comprenderlas, por lo que deben ser convenientemente explicadas. Por el contrario, es un método que guarda buena correlación con las escalas descriptivas, es sensible a los cambios inducidos por fármacos y es aplicable a todo paciente mayor de 5 años[11]. La natural tendencia de los pacientes reumáticos a sobreestimar su intensidad dolorosa a lo largo del tiempo, es fácilmente corregible si éste tiene acceso a sus puntuaciones anteriores en la escala analógica.

La valoración del alivio del dolor debe realizarse directamente, mediante escalas adecuadas y no por sustracciones entre intensidades dolorosas[10].

Recuento articular

Se han desarrollado distintos índices articulares para intentar puntuar la afectación articular. El de Landsbury está actualmente en desuso debido, sobre todo, a la complejidad de su obtención. El índice de las clínicas cooperadoras de la ARA, que se obtiene por recuento de las articulaciones clínicamente activas[12], ha sido ampliamente utilizado en EC desarrollados especialmente en los EE.UU.

El índice articular desarrollado por Ritchie et al[13], recomendado por la EULAR[7], se obtiene por sumatorio ponderado de las articulaciones afectadas según la respuesta del paciente a la presión digital o a la movilización pasiva de las mismas. La correlación del índice de Ritchie con el del comité de clínicas cooperadoras del ARA es buena. Este último obtiene diferencias medias inferiores entre fármaco activo y placebo que el índice de Ritchie, pero ello se ve compensado por su menor variabilidad.

La variabilidad intraobservador del índice de Ritchie es muy baja (1-2 unidades en 30 min) pero su variabilidad entre observadores es elevada, de modo que diferencias obtenidas por dos observadores en un paciente no deben ser interpretadas como significativas si son inferiores a 20 unidades. Este dato, unido a la conocida variabilidad diaria de muchos de los parámetros empleados en EC reumatológicos, enfatiza la necesidad del evaluador único en tiempos sistematizados en este tipo de ensayos. Al igual que las escalas de dolor y otros parámetros de evaluación, este índice también se ve influenciado por la climatología[14].

La correlación del índice de Ritchie con la valoración subjetiva del dolor por el paciente, con la fuerza de prensión y con el tiempo empleado en andar 50 pies, es buena. Este índice presenta, además, la ventaja de la rapidez de su

obtención (unos 2 minutos y medio) incluso por personal auxiliar[13,15].

Ward et al han propuesto puntuar solamente algunas articulaciones diana, pero hasta el momento presente sólo ha sido comunicado un EC realizado con esta técnica[16].

Doyle et al han desarrollado un índice similar al de Ritchie para la valoración de la artrosis[17] y Mander et al lo han hecho para la EA[18].

Fuerza de prensión

La fuerza de prensión que el paciente es capaz de mantener sobre un esfigmomanómetro de mercurio o sobre una bolsa de Davis es una variable muy común en EC reumatológicos. Pese a ello, su baja sensibilidad y no despreciable variabilidad hacen que su uso se deba más a la rapidez y sencillez de su obtención que a su validez.

Circunferencia articular

La medición del parámetro de las articulaciones interfalángicas proximales y del primer dedo mediante anillos de joyero inicialmente propuesta por Boardman y Hart[19], guarda buena correlación con la obtenida con el artrocircómetro de Geigy, el cual presenta una escasa variabilidad intraobservador (2 mm) pero una gran variación entre observadores (20 mm)[20].

La reproducibilidad de la medida de la circunferencia articular es muy buena pero no se correlaciona bien con otros parámetros[21]. No existe acuerdo sobre su variabilidad circadiana[20].

Rigidez articular

Uno de los aspectos sobre cuya evaluación existe mayor discrepancia es la valoración de la duración y la intensidad de la rigidez articular por tratarse de un concepto de definición imprecisa y cuantificación complicada.

La rigidez matutina es un buen indicador de la limitación funcional del paciente aplicable principalmente a manos en AR y a columna en EA. Sólo debe valorarse si su duración no es extrema, si es comunicada de forma espontánea por el paciente y si es claramente diferenciable, por el enfermo, del dolor que suele acompañarla, lo cual no siempre es fácil aunque es subsanable con una adecuada explicación.

La correlación de la rigidez con otros parámetros es, según algunos autores, buena[21]; según otros[22], no lo es.

Capacidad funcional

La pérdida de capacidad funcional es uno de los hallazgos más característicos de las enfermedades reumáticas y en muchas ocasiones —en cuanto a la evaluación de AINE se refiere— es difícil diferenciarla del dolor. A tal efecto son especialmente útiles y recomendados por la EULAR[7] los índices funcionales para la artrosis de cadera y la de rodilla descritos por Lequesne et al[4,23].

Desde el citado estudio de Fraser[1] han sido constantes los esfuerzos destinados a percibir cambios en la capacidad funcional del paciente. Los primeros métodos utilizados, simples escalas descriptivas, eran insensibles para detectar diferencias entre fármacos antirreumáticos; tampoco otros sistemas más actuales basados en la puntuación de, incluso, cientos de actividades diarias han solucionado el problema por ser poco sensibles, demasiado complejos o de introducción demasiado reciente como para poder establecer conclusiones firmes sobre ellos. En los últimos años se han introducido índices funcionales que no atienden tan sólo a aspectos físicos sino que incluyen medidas de afectación social, psicológica, etc. Entre ellos, las escalas de medición del impacto de la artritis (AIMS) parecen reflejar correctamente la calidad de vida del enfermo reumático si bien su uso generalizado y lógicamente limitado a EC a largo plazo está por determinar. No es infrecuente encontrar en EC como variable de valoración, el tiempo empleado por el paciente en realizar determinados movimientos o maniobras relativamente relacionadas con su actividad diaria, tales como realizar nudos, desenclavar tachuelas, saltar sobre un pie, ponerse de puntillas, subir y bajar escaleras, etc. Todos ellos se han mostrado de relativa utilidad, excepto el tiempo empleado en andar 50 pies, que ha sido totalmente descartado.

Termografía

Esta técnica, pese a su coste, es un procedimiento no invasivo útil para valorar el calor articular. La temperatura cutánea guarda una buena correlación con la temperatura y con otros signos objetivos (isotópicos, histológicos) de inflamación articular. Si se presta la adecuada atención a la metodología empleada, lo cual no es fácil en absoluto, la termografía es capaz de demostrar de forma sensible y cuantificable cambios reproducibles en la actividad del proceso articular secundarios a tratamientos con

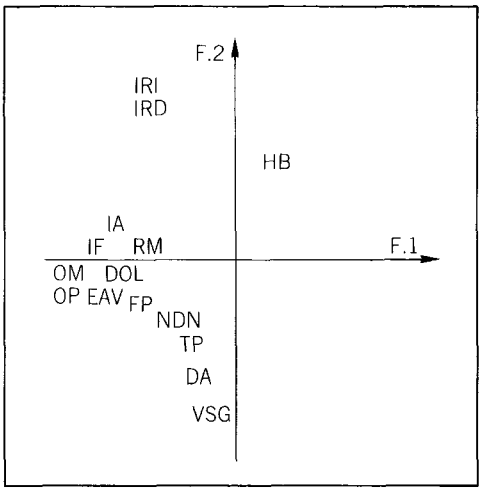

Fig. 1. Análisis de componentes principales («factor 1 y factor 2») de las 15 variables empleadas por Delbarre, Méry et al[37]. Las variables más próximas entre sí son las de mayor interés y significación. (Tomada de Lequesne et al[4], con la autorización del editor.) IRD, IRI: índice articular rodilla derecha e izquierda; HB: hemoglobina; IA: índice articular; IF: índice funcional; RM: rigidez matutina; OM y OP: opinión global de médico y paciente; DOL: dolor con escala descriptiva; EAV: dolor con escala analógica; FP: fuerza de prensión; NDN: número de despertares nocturnos; TP: tiempo de paseo; DA: diámetro articular; VSG: velocidad de eritrosedimentación.

AINE y otros antirreumáticos. Pese a que ha llegado a describirse y validarse un índice termográfico[24], el coste y la complejidad metodológica de esta técnica ha limitado su uso en EC[3].

Analítica

Algunas variables de laboratorio reflejan, de algún modo, el grado de intensidad de la afectación articular. Tradicionalmente, la velocidad de eritrosedimentación (VSG) es la prueba más empleada y, aunque en general sus valores no se ven afectados por la administración de AINE[25], se ha descrito que el fenclofenac los reduce[26].

La determinación de la VSG y de otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la haptoglobina, el fibrinógeno, la macroglobulina α-2 y la viscosidad plasmática tiene interés en EC con FME[27], en los cuales el cociente albúmina/globulina y la gammaglobulinemia pueden también utilizarse para monitorizar el efecto de dichos fármacos[28].

La titulación del Factor Reumatoide carece de utilidad en la evaluación de la respuesta del paciente a AINE y otros antirreumáticos[29].

Los AINE producen un desplazamiento del L-triptófano de la albúmina sérica[30] e incrementan la reactividad de los grupos sulfhídricos séricos[31]; sin embargo, la utilidad de estos marcadores en EC está por determinar[13].

Radiología

Esta exploración, una de las más controvertidas medidas utilizadas para evaluar la progresión de los procesos reumáticos y de uso clínico más extendido, carece de validez para la evaluación de AINE dada la actividad eminentemente sintomática de estos fármacos.

Isótopos

El empleo de determinados compuestos radiactivos, particularmente del pertecnetato de tecnecio, puede ser (pese a su coste, dificultad de transporte y complejidad técnica) de utilidad en la evaluación del efecto de AINE y de otros antirreumáticos debido, sobre todo, a que se trata de una medida objetiva, cuya reproducibilidad es aceptable y cuya correlación con las variables clínicas es buena[15,32].

Problemas relativos a la diversidad de medidas

La utilización de diversos parámetros de evaluación de la eficacia de los AINE y la consiguiente utilización de múltiples pruebas de hipótesis para analizar los resultados de un EC plantea problemas de interpretación, particularmente en el sentido de incrementar la probabilidad de cometer errores de tipo I, situación que se ve complicada por la frecuente correlación entre las distintas variables, así como por la falta de uniformidad en su naturaleza ya que coexisten habitualmente variables dicotómicas, cualitativas, ordinales y cuantitativas.

La solución más comúnmente utilizada es analizar por separado cada variable y alcanzar una conclusión general a partir de una interpretación global subjetiva. En el mejor de los casos, ello ofrecerá un abanico de datos que permitirá obtener conclusiones particulares, no necesariamente coincidentes, aunque cabe decir que respecto a los EC con AINE éste es el sistema que, en ocasiones, ha recomendado la Food and Drug Administration (FDA)[33].

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES DE VALORACIÓN EMPLEADAS EN *ENSAYOS CLÍNICOS* CON ARTRITIS REUMATOIDE[37] Y EN ARTROSIS DE RODILLA Y CADERA[23] SEGÚN SU PODER DISCRIMINANTE

		*Artrosis***			
*AR**		*Rodilla*		*Cadera*	
1.	*Índice funcional de Lee*	*Índice de severidad de Lequesne*	*(p<0,001)*	*Dolor (escala analógica)*	*(p=0,004)*
2.	*Evaluación global del investigador*	*Valoración global investigador*	*(p<0,001)*	*Valoración global investigador*	*(p=0,006)*
3.	*Índice articular de Ritchie*	*Dolor (escala analógica)*	*(p>0,01)*	*Valoración global paciente*	*(p=0,014)*
4.	*Dolor (escala analógica)*	*Tiempo en recorrer 25 m*	*(p>0,01)*	*Tiempo subir y bajar escaleras*	*(p=0,05)*
5.	*Evaluación global del paciente*	*Valoración global del paciente*	*(p>0,01)*	*Índice de severidad Lequesne*	*(p=0,025)*
6.	*Fuerza de prensión*	*Flexión, abducción*	*(NS)*	*Duración rigidez matutina*	*(NS)*
7.	*VSG*			*Limitación de la flexión*	*(NS)*
8.	*Circunferencia articular (IFP)*			*Dolor a la flexoextensión*	*(NS)*
9.	*Frecuencia de despertar nocturno*				
10.	*Tiempo en recorrer cierto tramo*				
11.	*Duración de la rigidez matutina*				

**Según Delbarre et al, 1978. ***Según Lequesne et al, 1987.*

Al margen de soluciones eminentemente matemáticas[34], distintos autores han realizado, bajo una óptica más clínica, y posiblemente con un enfoque más pragmático, interesantes aproximaciones a este problema destinadas a determinar qué variables son imprescindibles en estos estudios en orden a reducir el número de las mismas.

Umbenhauer[35], revisando las aportaciones de otros autores, propone que la utilización en AR de un índice articular, una escala de dolor global y de la opinión global del paciente y, en artrosis, tan sólo de este último parámetro, es suficiente para evaluar el efecto de fármacos en estos procesos, sin pérdida de sensibilidad y con una notable economía.

En 1982, Bombardier et al[36] publicaron los resultados de una encuesta estructurada realizada a reumatólogos, investigadores médicos y personal sanitario, todos ellos familiarizados con EC reumatológicos sobre sus preferencias respecto a las variables más adecuadas en estos estudios. Entre los parámetros relacionados con la actividad inflamatoria, la mayoría de participantes seleccionó —por este orden— los siguientes: recuento articular, alivio del dolor, evaluación global sobre la actividad de la enfermedad y la intensidad dolorosa y, entre las variables relacionadas con la función articular, la posibilidad del paciente de cuidarse a sí mismo, la capacidad o incapacidad física, el dolor y la posibilidad de realizar actividades cotidianas.

Delbarre et al, a partir de los resultados de un ensayo cruzado en AR[37], clasificaron los distintos métodos de evaluación según su capacidad de diferenciar entre la eficacia de los distintos fármacos empleados. La clasificación de dichos parámetros, según su capacidad discriminatoria, valorado por análisis factorial, se muestra en la tabla II. Así mismo, el estudio, mediante análisis de componentes principales, de los resultados obtenidos en dicho ensayo (figura 1) muestra una buena correlación entre todas las evaluaciones clínicas utilizadas contempladas en conjunto, excepto en los casos de la

TABLA III
RELACIÓN E INTENSIDAD DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES EN UN ENSAYO CLÍNICO CON 50 ARTRITIS REUMATOIDES*

	EAV	RIG	FPD	FPI	ID	IT	IA	VSG	Hb	OP	OM	EF	GF	NA
EAV		0,039	0,005	0,000	0,031	0,196	0,047	0,949	0,801	0,002	0,079	0,000	0,000	0,523
RIG	0,106		0,883	0,762	0,028	0,029	0,025	0,592	0,401	0,002	0,050	0,159	0,008	0,101
FPD	0,186			0,000	0,444	0,848	0,524	0,301	0,005	0,952	0,757	0,225	0,162	0,327
FPI	0,301		0,636		0,097	0,201	0,109	0,299	0,016	0,370	0,207	0,012	0,175	0,513
ID	0,117	0,120				0,000	0,000	0,865	0,899	0,030	0,368	0,023	0,061	0,949
IT		0,118			0,760		0,000	0,842	0,977	0,111	0,412	0,213	0,011	0,703
IA	0,100	0,126			0,984	0,859		0,937	0,917	0,038	0,257	0,033	0,041	0,870
VSG									0,000	0,795	0,404	0,418	0,823	0,293
Hb			0,192	0,146				0,442		0,962	0,871	0,436	0,559	0,890
OP	0,329	0,312			0,218		0,206				0,003	0,000	0,000	0,537
OM	0,208	0,149								0,216		0,000	0,038	0,953
EF	0,494			0,205	0,185		0,162			0,245	0,446		0,001	0,800
GF	0,405	0,202				0,247	0,203			0,277	0,158	0,237		0,391
NA														

Variables: EAV: dolor articular; RIG: rigidez matutina; FPD, FPI: Fuerza de prensión derecha e izquierda; ID: índice doloroso (Ritchie); IT: índice de tumefacción; IA: índice articular (ID+IT); Hb: hemoglobina; OP, OM: opinión global de médico y paciente; EF: estadio funcional; GF: grado de fatiga; NA: consumo suplementario de analgésicos.

* En el triángulo superior se indica el nivel de significación de la relación (p) y en el inferior, la intensidad de la misma, si existe (R^2, Eta^2, T^2).

medición de la circunferencia articular y el índice articular de la rodilla; tampoco la concentración de hemoglobina ni la velocidad de eritrosedimentación se correlaciona con las variables clínicas. Estos datos ponen de manifiesto la mayor validez, en EC con AINE, de los parámetros conocidos clásicamente como subjetivos.

Para intentar una aproximación personal a esta problemática, hemos realizado un análisis bivariante de la relación entre las variables utilizadas en un EC entre dos AINE en 40 casos de AR. Los valores de las mismas se han obtenido, por el mismo observador, tras una semana de lavado terapéutico cubierto en lavado a simple ciego, previa a la randomización de los pacientes. Los resultados se muestran en la tabla III. Según la naturaleza de las variables, su relación se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de Pearson, análisis de la varianza o la prueba de χ^2 y la intensidad de la relación, mediante el coeficiente de determinación, η^2 y el coeficiente de Chuprov, respectivamente.

Como puede observarse, el dolor medido con escala analógica, la duración de la rigidez matutina, el índice de dolor y el estadio funcional presentan una buena correlación con muchas de las otras variables clínicas, aunque en la mayoría de los casos sin excesiva intensidad. Por el contrario, las variables analíticas (VSG y hemoglobina), el grado de fatiga, la fuerza de prensión, el índice de tumefacción y la opinión del médico no se relacionan con la mayoría de variables consideradas.

Lequesne et al[23] también concluyen señalando la mayor validez de las evaluaciones subjetivas debida a su mayor poder diferenciador a partir de sus observaciones en EC con pacientes afectados de artrosis de rodilla y de cadera (tabla II).

Otra interesante aproximación a esta problemática es la realizada por Chaput de Saintonge et al[38], al detectar este equipo investigador la disparidad existente entre los elementos utilizados por el médico en la evaluación de pacientes y del efecto terapéutico en la clínica diaria respecto a los empleados en EC. Los autores, tras discutir y analizar los procesos de decisión médica, llegan a generar un modelo matemático mediante el cual, y por combinación de las variables normalmente empleadas en EC reumatológicos, es posible aumentar la consistencia de los juicios emitidos sobre la actividad de una enfermedad y de los efectos farmacológicos sobre la misma, facilitándose de este modo la selección de variables (al identificar aquellas de mayor importancia clínica) y permitiendo una mejor extrapolación de los resultados experimentales a la práctica cotidiana.

TABLA IV
CONCORDANCIA SOBRE LA IMPORTANCIA CLÍNICA DEL CAMBIO EN EL SUBGRUPO DE 10 OBSERVADORES CON r>0,8

		No		*Sí*	
		Real	*Duplicado*	*Real*	*Duplicado*
I	par	2	0	8	10
II	par	7	7	3	3
III	par	6	6	4	4
IV	par	3	1	7	9

Una aproximación preliminar a la situación en España

Todas las consideraciones anteriores resultarían inútiles si el EC es incapaz de llevar al médico práctico a la modificación razonada de sus hábitos terapéuticos y ello sólo será posible si existe una buena sintonía entre el EC y la práctica diaria. Con el fin de evaluar este grado de sintonía en nuestro medio, remitimos a miembros de la Sociedad Española de Reumatología los resultados de un EC en AR. Los valores indicados correspondían a casos reales obtenidos

TABLA V
IMPORTANCIA RELATIVA DE LAS VARIABLES

		VSG	*RM*	*EF*	*ERO*	*Hb*	*NA*	*IA*	*FP*	*OP*	*OM*	*DOL*
X	n=21*	14,43	10	9,81	6,90	5,52	5,86	9,74	7,38	9,86	8,86	9,64
	n=10**	11,30	11,90	11,90	7,10	6,25	6,55	8,90	6,30	8,40	5,80	12,40
DE	n=21	8,19	6,25	4,57	5,65	3,86	4,48	7,17	4,90	5,62	4,57	6,85
	n=10	7,51	7,49	4,86	5,82	3,36	3,88	5,78	4,06	4,62	2,70	8,32
min	n=21	3	2	3	0	0	0	0	0	1	2	0
	n=10	3	2	5	0	0	0	0	0	3	2	2
máx	n=21	30	25	20	20	12	15	30	20	20	20	30
	n=10	30	25	20	18	11	14	19	14	20	10	30
EEM	n=21	1,79	1,36	0,99	1,23	0,84	0,98	1,56	1,10	1,23	0,99	1,50
	n=10	2,38	2,37	1,54	1,84	1,06	1,23	1,83	1,28	1,46	0,85	2,60
95 % IC	n=21	10,9:17,9	7,3:12,6	7,9:11,7	4,5:9,3	3,9:7,2	3,9:7,8	6,7:12,8	5,2:9,5	7,4:12,3	6,9:10,8	6,7:12,6
	n=10	6,6:15,9	7,2:16,5	8,9:14,9	3,5:10,7	4,2:8,3	4,1:8,9	5,3:12,5	3,8:8,8	5,5:11,3	4,1: 7,5	7,3:17,5
CV (%)	n=21	56,7	62,5	46,6	81,9	69,9	76,4	73,6	66,4	56,9	51,6	71,0
	n=10	66,4	62,9	40,8	81,9	53,8	59,2	64,9	64,4	55,0	46,5	67,1
Rango (X)	n=21	1	2	4	9	11	10	5	8	3	7	6
	n=10	4	2,5	2,5	7	10	8	5	9	6	11	1

*Total muestra. **Subgrupo 10 observadores con r>0,8.
VSG: velocidad de eritrosedimentación; RM: duración de la rigidez matutina; EF: estadio funcional; ERO: presencia de erosiones; Hb: hemoglobina; NA: consumo de analgésicos suplementarios; IA: índice articular; FP: fuerza de prensión; OP, OM: opinión global de paciente y médico; DOL: dolor (escala analógica); X: media aritmética; DE: desviación tipo; min: mínimo; máx: máximo; EEM: error estándar de la media; 95 % IC: intervalo de confianza del 95 %; CV %: coeficiente de variación (S/X); Rango: clasificación según X.

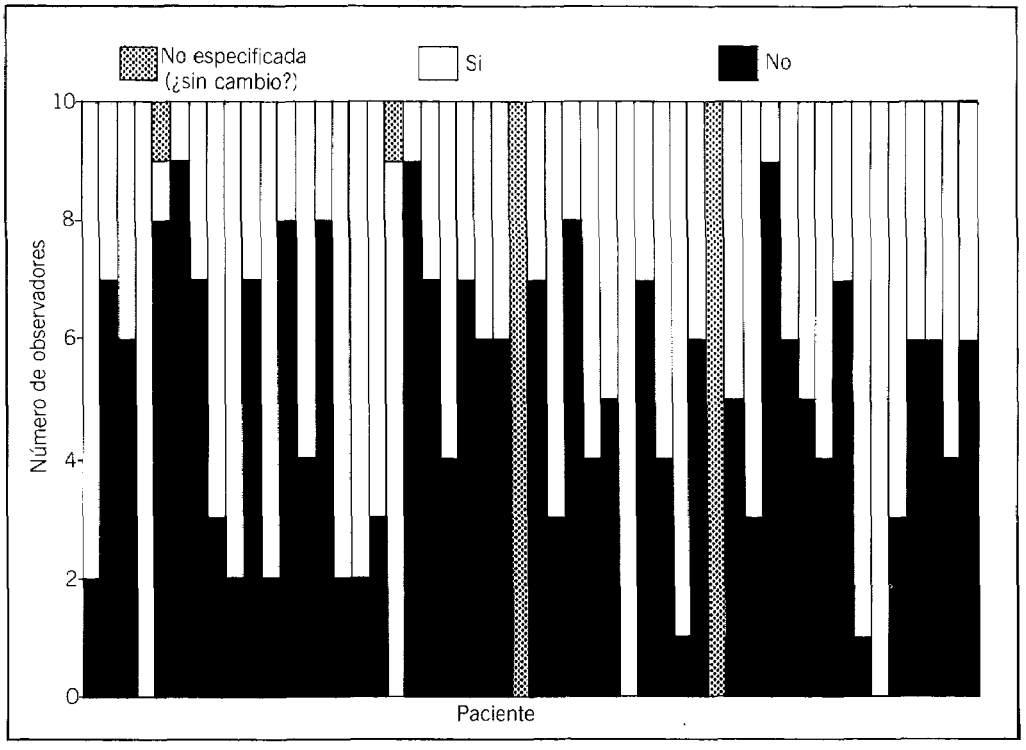

Fig. 2. Opinion de los observadores (subgrupo r > 0,8) sobre la significacion clinica del cambio en los 50 pacientes. La concordancia (κ = 0,136) es muy baja. Datos relativos a los observados con r > 0,8.

en un EC con AINE de 9 semanas de duración. En la tabla V recogemos los valores basal (B) y final (F) que se facilitaron. A cada encuestado se le facilitaron datos de 50 pacientes: 46 originales y 4 repeticiones exactas y a cada uno se le solicitó responder a las siguientes preguntas: *1)* indicar, en una escala analógica visual, horizontal, no segmentada, de 90 mm de longitud y cuyos límites eran «mayor deterioro posible» y «mayor mejoría posible», el grado de mejoría o deterioro obtenido en cada uno de los 50 pacientes; *2)* expresar (sí/no) si, en su opinión, el cambio obtenido era clínicamente importante, y *3)* repartir 100 puntos entre las 11 variables utilizadas según la importancia relativa que cada encuestado les otorgaba.

De los 814 cuestionarios enviados fueron contestados 38, de los cuales fue posible analizar 21. En 10 de éstos (47,6%), el coeficiente de correlación (r) entre la puntuación de la escala analógica visual de los casos reales y sus duplicados fue >0,8, lo cual es indicativo de una alta reproducibilidad en la medición o, lo que es lo mismo, de una baja variabilidad intraobservadores en estos casos. En 6 casos (28,6%) r <0,5.

Incluso entre los 10 evaluadores con r>0,8, la concordancia entre la importancia clínica del cambio observado fue muy baja (κ = ±0,136) como se ilustra en la figura 2, donde se observa que muchos pacientes que algunos encuestados consideraron que habían mejorado, otros los valoraron como deteriorados. En la tabla IV se muestra el acuerdo respecto a la importancia clínica del cambio observado entre los casos originales y sus duplicados que, como puede observarse, es, incluso en este subgrupo, baja.

En la tabla V se muestra un resumen de las puntuaciones emitidas, tanto por el citado subgrupo de 10 observadores como por el total de 21 encuestados analizados y en la tabla VI se recoge la clasificación de las variables según la puntuación promedio de cada una de ellas.

La falta de concordancia observada podría explicarse por una situación muy frecuente en la

TABLA VI
CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN SU PUNTUACIÓN RELATIVA PROMEDIO

Subgrupo r>0,8 (n=10)	*Total muestra (n=21)*
Dolor	Velocidad de eritrosedimentación
Duración rigidez matutina	Duración rigidez matutina
Estadio funcional	Opinión global del paciente
Velocidad de eritrosedimentación	Estadio funcional
Índice articular	Índice articular
Opinión global del paciente	Dolor
Presencia de erosiones	Opinión global del médico
Consumo de analgésicos suplementarios	Fuerza de prensión
Fuerza de prensión	Presencia de erosiones
Hemoglobina	Consumo de analgésicos suplementarios
Opinión global del médico	Hemoglobina

práctica: el distinto modo en que el investigador se enfrenta a los datos de los pacientes según estos se obtengan en un contexto experimental (ensayo clínico) o en un contexto eminentemente clínico (asistencial).

Estos datos enfatizan la necesidad de seleccionar en estos EC las variables que mejor traduzcan el efecto farmacológico detectado de modo que éste sea fácilmente interpretable y asumible en la práctica diaria, tanto más en reumatología, donde el diagnóstico y tratamiento del paciente descansa en valoraciones eminentemente clínicas y subjetivas y donde el arsenal farmacológico disponible posee una actividad fundamentalmente sintomática.

Agradecimiento

El autor quiere agradecer al Dr. Alberto Cobos su valiosa ayuda en análisis estadístico de los resultados y a la Srta. Carmen Ferrer Ninou su paciencia y colaboración en las labores administrativas y de secretaría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fraser TN. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1945; 4: 71-75.
2. Furst DE. Clinical evaluation of drugs in rheumatoid arthritis. En: Lewis A, Ackerman N, Otterness I, eds. Advances in inflammation research. Vol 12. Nueva York, Raven Press Ltd, 1988; 227-238.
3. Bellamy N, Buchanan WW. Clinical evaluation in rheumatic diseases. En: McCarthy DJ, ed. Arthritis and allied conditions. 11th ed. Filadelfia, Lea and Febiger, 1989; 158-186.
4. Lequesne M, Wilhelm F. Methodology for the clinician. Compendium and glossary. Basilea, EULAR Publishers, 1989.
5. Sánchez J. El ensayo clínico en reumatología: consideraciones metodológicas. Rev Esp Reumatol 1989; 16: 98-105.
6. US Department of Health, Education and Welfare, PHS. Food and Drug Administration, Bureau of Drugs. Guidelines for the clinical evaluation of antiinflammatory drugs (adults and children), HEW (FDA) 77-3054, 1977.
7. World Health Organization, regional office for Europe, European League Against Rheumatism (EULAR). Guidelines for the clinical evaluation of drugs used in rheumatic diseases. European Drug Guideline Series 5 Copenhague, 1985.
8. Traut EF, Passarelli EW. Placebos in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions. Ann Rheum Dis 1985; 16: 18-22.
9. Morrison RAH, Woodmansey A, Young AJ, Placebo responses in an arthritis trial. Ann Rheum Dis 1961; 20: 179-184.
10. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet 1974; 2: 1.127-1.131.
11. Scott PJ, Ansell BM, Huskisson EC. Measurement of pain in juvenile chronic polyarthritis. Arthritis Rheum 1977; 14: 54-57.
12. Co-operating Clinics Committee of the American Rheumatism Association. A three month trial of indomethacin in rheumatoid arthritis with special reference to analysis and inference. Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 11-38.
13. Ritchie MD, Boyle JA, McInnes JM et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. Cl J Med 1968; 37: 393-406.
14. Patberg WR, Nienhuis RLF, Veringa F. Relation between meteorological factors and pain in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985; 12: 711-715.
15. Dehodar SD, Dick WC, Hodgkinson R, Buchanan WW. Measurement of clinical response to antiinflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis. Cl J Med 1973; 57: 387-401.

16. Ward JR, Niethammer TA, Egger MJ. Can we measure signal joints? Should ring size and walking time be analyzed only in selected patients? En: Paulus HE, Ehrlich GE, Lindelaub E, eds. Symposia Medica Hoestch 16: Controversies in the clinical evaluation of analgesic, anti-inflammatory, anti-rheumatic drugs. Stuttgart. Schattauer-Verlag, 1981; 103-112.
17. Doyle JV, Dieppe PA, Scott JA, Huskisson EC. An articular index for the assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1981; 40: 75-78.
18. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1987; 46: 197-202.
19. Boardman PL, Hart FD. Clinical assessment of the anti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. Br Med J 1967; 4: 264-268.
20. Webb J, Downie WW, Dick WC, Lee P. Evaluation of digital joint circumference measurements in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1973; 2: 127-131.
21. Rhind VM, Bird HA, Wright V. A comparison of clinical assessments of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1980; 39: 35-137.
22. Jobbins B, Bird HA, Wright V. A finger arthrography for the quantification of joint stiffness. Eng Med 1981; 10: 85-88.
23. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Scand J Rheumatol 1987 (supl. 65): 85-89.
24. Collins AJ, Ring EFJ, Cosh JA, Bacon PA. Quantitation of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. I. Thermographic index. Ann Rheum Dis 1974; 33: 133-177.
25. Wright V, Bird H, Dixon J, Pickup ME. Erythrocyte sedimentation rate. En: Paulus HE, Ehrlich GE, Lindelaub E, eds. Symposia Medica Hoestch 16: Controversies in the clinical evaluation of analgesic, anti-inflammatory, anti-rheumatic drugs. Stuttgart, Schattauer-Verlag, 1981; 161-169.
26. Berry H et al. Antirheumatic activity of fenclofenac. Ann Rheum Dis 1980; 39: 473-475.
27. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23: 137-145.
28. Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association: Controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1970; 283: 883-889.
29. Laurent MR, Parrayi GS. Biochemical parameters in the assessment of anti-inflammatory drugs. A review. Agents and Actions 1980; 7 (supl.): 310-317.
30. Aylward M, Maddock J. Total and free tryptophan concentrations in rheumatic diseases. J Pharm Pharmacol 1973; 25: 570-572.
31. Conference proceedings. Do drug alter the course of rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 1982; 41: 549-550.
32. Dick WC, Grayson FM, Woodburn A, Nuki G, Buchanan WW. Indices of inflammatory activity. Relationship between isotope studies and clinical methods. Ann Rheum Dis 1970; 29: 643-648.
33. Harter J. Comment. En: Paulus HE, Ehrlich GE, Lindenlaub E, eds. Symposia Medica Hoestch 16. Controversies in the clinical evaluation of analgesic-anti-inflammatory-antirheumatic drugs. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1981; 111-112.
34. Pocock SJ, Geller JN, Tsiatis A. The analysis of multiple endprints in clinical trials. Biometrics 1987; 43: 487-498.
35. Umbenhauer ER. Is the ability to detect drug effect in rheumatic diseases increased by measuring more clinical parameters? En: Paulus HE, Ehrlich GE, Lindenlaub E, eds. Symposia Medica Hoestch 16. Controversies in the clinical evaluation of analgesic; anti-inflammatory; antirheumatic drugs. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1981; 194-202.
36. Bombardier C, Tugwell P, Sinclair A, Dok C, Anderson G, Buchanan WW. Preference for endpoint measures in clinical trials: Results of structured workshops. J Rheumatol 1982; 9: 798-801.
37. Delbarre F, Méry C, Nakache JP, Chastang C, De Gery A. Critères pour l'essai de médicaments antiinflammatoires. «R» 1978; 38: 375-393.
38. Chaput de Saintonge DM, Kirwan JR, Evans SJW, Crane GJ. How can we design trials to detect clinically important changes in disease severity? Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 355-362.

DISCUSIÓN

E.J. SANZ: Al analizar las variables empleadas para valorar la eficacia de los antiinflamatorios en reumatología, se observa que es muy frecuente la utilización de índices. Un aspecto que siempre me ha preocupado es la dificultad de interpretación que plantea esta variedad de índices. Por otra parte, muchas veces las puntuaciones se analizan empleando técnicas estadísticas para datos cuantitativos cuando es obvio que una puntuación por ejemplo de 50 no tiene por qué significar el doble que 25. Yo creo que estas puntuaciones son variables más cualitativas que cuantitativas.

J. SÁNCHEZ: Aunque cedo inmediatamente la palabra al Dr. Cobos, quien sin duda podrá responder a esta pregunta mejor que yo, me gustaría comentar al respecto de la utilización

de índices que con algo hemos de medir aunque no sea un instrumento ideal, y bajo una óptica pragmática, lo cierto es que cuando se analizan los resultados de un índice articular, al menos en mi experiencia, mediante pruebas paramétricas o no paramétricas, las diferencias entre fármacos, cuando existen, son detectadas en la misma magnitud.

A. COBOS: Quisiera contestar muy brevemente, y mi respuesta puede causar cierto asombro. Es lícito aplicar cualquier prueba estadística mientras se cumplan razonablemente sus requisitos distribucionales, independientemente de cuál sea la procedencia de estos números, es decir, la escala de medida empleada. Otra cosa es cómo deben interpretarse estos números y por tanto cómo deben interpretarse los resultados de estas pruebas estadísticas. Una pregunta fundamental es si estos números representan o no una cuantificación, y si representan una cuantificación, qué magnitud están cuantificando, y en función de esto interpretar el resultado.

X. CARNÉ: Quisiera preguntarle al Dr. Sánchez como experto en la evaluación clínica de fármacos antiinflamatorios cuál es en su opinión el papel de los antiinflamatorios no esteroideos en la artrosis, especialmente a la luz de este artículo publicado recientemente en el New England Journal of Medicine y que ha levantado tanta polémica.

J. SÁNCHEZ: Creo que es prematuro emitir un juicio. Lo cierto es que especialmente en experimentación animal hay datos contradictorios en el sentido de que determinados grupos de investigadores postulan que los antiinflamatorios no esteroideos, al tener un cierto efecto vasoconstrictor local debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, podrían incluso empeorar la progresión de la artrosis, mientras que otros autores, utilizando fundamentalmente antiinflamatorios no esteroideos más modernos, han publicado datos que apuntan en sentido contrario. Dicho de otra forma, la polémica está abierta, y yo en estos momentos no tengo una opinión formada.