

Antiinflamatorios no esteroides y espondilartritis anquilosante

Raimon Sanmartí Sala

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Institut Clínic de l'Aparell Locomotor. Hospital Clínic de Barcelona.

La introducción de la terapia con antiinflamatorios no esteroides (AINE) en la espondilitis anquilosante (EA) data de hace poco más de medio siglo. En la excelente monografía sobre la EA publicada en el año 1951 por Forestier, Jacqueline y Rotés-Querol puede observarse cómo la mayoría de pacientes eran tratados con dosis bajas de aspirina, aunque empezaban ya a tenerse en cuenta los efectos beneficiosos de los primeros derivados pirazolónicos como el «piramidón»; no obstante, los pilares básicos de la terapia en aquella época eran la fisio y la radioterapia¹. Desde entonces y hasta la actualidad se ha considerado que los AINE constituyen la piedra angular en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en especial en lo referente a las manifestaciones axiales^{2,3}. En una reciente revisión² sobre las opciones terapéuticas para las distintas manifestaciones de la EA, los AINE son considerados como los más eficaces para controlar la sintomatología vertebral de los pacientes y también, aunque en un grado algo menor, las manifestaciones entesíticas y articulares periféricas.

Eficacia de los AINE en la espondilitis anquilosante

¿Cuáles son las causas por las que, medio siglo después, los AINE siguen considerándose los fármacos fundamentales en el tratamiento de los pacientes espondiliticos? No cabe duda de que esta circunstancia es muy distinta a la observada en los pacientes con artritis reumatoide, donde los AINE se consideran hoy día como una terapia coadyuvante, siendo los denominados fármacos modificadores de enfermedad los pilares básicos de la terapia. El motivo sería doble: por una parte, la ausencia de fármacos hasta la actualidad realmente

eficaces y con potencial efecto modificador de la espondilitis, en especial sobre las manifestaciones axiales (prácticamente se considera que la salazopirina es el único fármaco inductor de remisión clásico que podría ejercer esta función, pero básicamente en el control de la artritis periférica, con serias dudas sobre su eficacia sobre la clínica axial)⁴ y, por otra, la respuesta favorable, en ocasiones espectacular, a la introducción de los AINE en la mayoría de pacientes⁵.

La evidencia de la gran mejoría sintomática que experimentan los enfermos con EA con los AINE, en especial en cuanto al dolor y la rigidez vertebral, llegó a elevar la respuesta favorable a los AINE a la categoría de criterio diagnóstico. De Seze, en 1961, preconiza la prueba de la fenilbutazona y Amor, en 1990, incluye la respuesta clínica a los AINE (mejoría después de las 48 h de su introducción o el empeoramiento después de su retirada) como una de las 12 variables de sus criterios diagnósticos de espondiloartropatías⁶. La sustancial mejoría sintomática vertebral que experimentan los pacientes espondiliticos con los AINE queda reflejada en un estudio reciente, donde en el 77% de los pacientes con lumbalgia debida a la espondilitis se consideró que los AINE eran muy eficientes, en comparación con sólo el 15% de los casos de lumbalgia debida a otras causas⁷. A pesar de esto se considera que hay un porcentaje variable de casos (que se suele situar en torno al 25%, aunque esta cifra puede diferir según los criterios de falta de respuesta o el tipo de población estudiada) que no responden satisfactoriamente a los AINE⁵. Se considera, además, que una mala respuesta a los AINE dentro de los primeros 2 años de evolución de la enfermedad es un indicador de mal pronóstico de desarrollo de una enfermedad más grave a medio plazo⁸.

Historia natural de la espondilitis anquilosante y AINE

El tratamiento con AINE en la espondilitis debería regirse según las normas generales que existen para el uso de estos fármacos. Por una parte, intentar administrar dosis plenas si el paciente lo tolera y teniendo en cuenta la naturaleza inflamatoria del

Correspondencia: Dr. R. Sanmartí
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología
Institut Clínic de l'Aparell Locomotor. Hospital Clínic.

Manuscrito recibido el 15-10-2001 y aceptado el 15-11-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 365-368

proceso; si se utilizan AINE de vida media corta (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, etc.) la mayor dosis debe administrarse por la noche para mejorar el control del dolor nocturno y la rigidez matutina. Debe seguirse la monitorización adecuada, con especial énfasis en la prevención de la toxicidad gastrointestinal, renal y cardiovascular. Es adecuado insistir en un buen cumplimiento, ya que existen evidencias de que la adhesión al tratamiento en estos pacientes no es muy buena⁹. Un tema no resuelto es si los pacientes sólo deben ser tratados en las fases de actividad de la enfermedad, ya que es frecuente que en el curso evolutivo existan episodios de exacerbación y remisión, o bien tratar de forma crónica. La mayoría de autores abogan por la primera posición debido a que parece que se trata de un tratamiento puramente sintomático. El tratamiento crónico podría justificarse si existieran evidencias de que repercutiría de forma favorable sobre la historia natural de la enfermedad. Boersma¹⁰ publicó en 1976 los resultados de un estudio retrospectivo en 40 pacientes con EA concluyendo que el tratamiento a largo plazo con dosis plenas y continuadas de fenilbutazona retrasa las osificaciones vertebrales radiológicas. No cabe duda de que el reducido tamaño de la muestra y ciertos defectos metodológicos hace que no se puede llegar a ninguna conclusión definitiva. Existen algunas otras evidencias de este posible panel modificador de los AINE, y en particular de la fenilbutazona, como el estudio de Lussier et al¹¹, en el que observó que este fármaco es capaz de retardar la osificación en un modelo experimental de ratas. Por otra parte, está bien establecido que los AINE no producen una reducción significativa de los reactantes de fase aguda en los procesos reumáticos inflamatorios crónicos en general y la espondilitis anquilosante en particular, por lo que no tendrían un real efecto modificador de la enfermedad. A pesar de esto, Wordsworth et al¹² describen una reducción significativa de la velocidad de sedimentación globular con fenilbutazona en comparación con otro AINE clásico, el fenoprofeno. Con independencia de estos posibles efectos beneficios de los AINE sobre el proceso inflamatorio y la osificación, no puede descartarse que realmente puedan ejercer un efecto sobre la rigidez vertebral a largo plazo, por el simple hecho de reducir el dolor y disminuir los períodos de inmovilidad del paciente.

Ensayos clínicos con AINE en la espondilitis anquilosante

Se han realizado hasta la actualidad unos 30 ensayos clínicos comparativos entre distintos AINE clásicos y/o con placebo en la EA. En la mayoría de estudios no se observan diferencias significativas en la eficacia clínica de los distintos AINE si se utilizan a dosis equipotentes, y todos demuestran una

eficacia superior al placebo¹³. No obstante, cabe señalar que la práctica totalidad de dichos ensayos clínicos son de corta duración (inferior a 12 semanas). Esta circunstancia, como se demuestra en un estudio reciente a un año de seguimiento, puede evitar observar diferencias relevantes entre los distintos AINE, tanto en la valoración del beneficio clínico como en la tasa de posibles efectos adversos³. Además, muchos de estos ensayos se realizaron hace más de 15-20 años, por lo que la metodología (tipo de paciente, medidas de valoración de la eficacia, etc.) es realmente heterogénea y en ocasiones de escaso rigor. Por otra parte, es necesaria la validación de unos criterios fiables y homogéneos de respuesta a la terapia en las espondiloartropatías. Recientemente, y a instancias de una serie de dominios propuestos por el Grupo de Estudio en el manejo de la EA (o ASAS Group, Assessment Ankylosing Spondylitis Group) se han publicado unos criterios de valoración de respuesta terapéutica de la EA¹⁴. Dichos criterios siguen la misma filosofía de la respuesta terapéutica recomendada por el ACR en la artritis reumatoide y consistirían en una mejoría de un 20% en 4 áreas clínicas diferentes: dolor (medido por escala analogicovisual), función física (a través de índice funcional de Bath o BAS-FI), valoración global de la enfermedad por el paciente e inflamación (a través de la rigidez matutina valorada por la escala analogicovisual del índice de actividad clínica de Bath [BASDAI]). Una mejoría del 20% en al menos tres de estos dominios sin evidencia de empeoramiento del cuarto discrimina con claridad una respuesta favorable frente al grupo placebo. Dichos criterios se recomendarían fundamentalmente para evaluar la respuesta a distintos fármacos en la EA aunque se hallan especialmente adaptados para valorar la respuesta a AINE en ensayos clínicos a corto plazo.

De la fenilbutazona a los coxib

Desde su introducción en la práctica clínica, en 1949, la fenilbutazona fue el AINE de referencia durante las 3 décadas posteriores. Este fármaco ha sido considerado por muchos reumatólogos clínicos como el más eficaz para controlar la sintomatología vertebral de los pacientes con EA. De hecho, en algunos ensayos clínicos se demuestra una eficacia ligeramente mayor de la fenilbutazona frente a otros AINE^{12,15}. Su uso, no obstante, fue disminuyendo a partir de la década de los setenta por el desarrollo y la comercialización de otros AINE (indometacina, naproxeno, etc.) y fundamentalmente por su aparente mayor toxicidad hematológica, sobre todo en forma de anemia aplásica. La FDA americana recomendó, en el año 1984, restringir su uso sólo para aquellos pacientes con EA refractarios a otros AINE y bajo estricto control clínico¹⁶. Las mujeres mayores de 60 años serían las más

proclives a esta complicación potencialmente mortal, en absoluto exclusiva de la fenilbutazona. Con posterioridad, en muchos países, en especial anglo-sajones, la fenilbutazona fue prácticamente retirada de la circulación. Así, por ejemplo, en una encuesta realizada en Inglaterra sobre la utilización de los distintos AINE en la EA publicada en el año 1990, sobre 1.331 pacientes de la Asociación Nacional de Espondilíticos inglesa, la indometacina (en un 35%) y el naproxeno (en un 19%) eran los AINE más utilizados por los pacientes, sin que se haga mención alguna sobre la fenilbutazona¹⁷. Este hecho contrasta con un análisis realizado en el Hospital Clínic de Barcelona en 1993 sobre 93 pacientes seguidos en consulta externa, donde casi el 50% recibía tratamiento con fenilbutazona; estas discrepancias pueden ser fruto no sólo de diferencias geográficas o locales en la prescripción, sino también del tipo de población analizada. En una búsqueda bibliográfica (Pubmed) de artículos sobre fenilbutazona a partir del año 1990, sólo cinco de los 485 identificados se refieren a la EA, mientras que la mayoría hacen referencia a su aplicación en veterinaria (caballos, camellos, etc.) en una clara muestra del declive el uso de este potente AINE en el tratamiento de esta enfermedad.

En los últimos años se han publicado diversos estudios con nuevos AINE en la EA, entre los que destacan 2 estudios realizados en nuestro país, donde se demuestra una eficacia y tolerabilidad similar al aceclofenaco y la indometacina¹⁸ y el tenoxicam¹⁹ en sendos ensayos clínicos a 3 meses de seguimiento. Asimismo, y en un reciente estudio publicado por el grupo del Dr. Dougados³, se ha observado una eficacia similar de un inhibidor preferencial de la COX-2, como el meloxicam, en comparación con el piroxicam³.

Existe poca experiencia en el uso de la nueva clase de los coxib o inhibidores específicos de la COX-2 (rofecoxib, celecoxib) en la EA. En el único ensayo clínico publicado hasta el momento, el celecoxib demostró un efecto igual al del ketoprofeno en un estudio a 6 semanas²⁰. Como es sabido, la principal ventaja de los coxib es su mejor perfil de seguridad gastrointestinal, con la reducción de úlceras, hemorragias y perforaciones gástricas, en comparación con los AINE clásicos^{21,22}. Alrededor de la mitad de los pacientes con EA tienen inflamación de la mucosa intestinal de carácter subclínico²³ en forma de ileítes, y en algunos estudios se demuestra un incremento de la permeabilidad intestinal, con la mayor posibilidad de exposición a distintos antígenos en la luz intestinal, con un potencial efecto perturbador de la enfermedad²⁴. Los AINE clásicos podrían incrementar este daño de la mucosa intestinal, con las implicaciones clínicas y patogénicas que esto conllevaría, circunstancia que hipotéticamente podría obviarse con el empleo de coxib. En este sentido, en un estudio reciente, el rofecoxib no alteró

la permeabilidad intestinal en sujetos sanos, pero sí la indometacina, aunque no disponemos de datos clínicos para afirmar que los nuevos AINE COX-2 selectivos son significativamente mejores en este aspecto que los AINE clásicos²⁵.

Es evidente que los AINE siguen constituyendo, hoy día, uno de los pilares fundamentales del tratamiento de las espondiloartropatías y, en el caso de las manifestaciones axiales de la EA, constituyen su piedra angular. Si el advenimiento de las nuevas terapias biológicas que, como se analiza en esta monografía, se perfilan como altamente eficaces en el control de esta enfermedad, conseguirá que los AINE pasen, en un futuro no muy lejano, de piedra angular a mero objeto decorativo, está por demostrar. De momento deberemos seguir tratando con AINE a la mayoría de nuestros pacientes con EA.

Bibliografía

1. Forestier J, Jacqueline F, Rotes-Querol J. *La spondylarthrite ankylosante*. París: Masson, 1951.
2. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondarthritides. *Rheumatol* 2000; 3: 360-368.
3. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatol* 1999; 38: 235-244.
4. Dougados M, Van den Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhliu R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 3: 618-627.
5. Amor B, Dougados M, Kahn MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 21: 117-128.
6. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteres de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rheum Mal Ost* 1990; 57: 85-89.
7. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1996; 34: 301-303.
8. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-1887.
9. De Klerk E, Van der Linden SJ. Compliance monitoring of NSAID drug therapy in ankylosing spondylitis, experiences with an electronic monitoring device. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 60-65.
10. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol* 1976; 60-64.
11. Lussier A, De Medicis R. Correlation between osification and inflammation using a rat experimental model. *J Rheumatol* 1983; 11: 114-117.
12. Wodsworth BP, Ebringer RW, Coggins E, Smith S. A double-blind cross-over trial of fenoprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehab* 1980; 19: 260-263.
13. Treves R, Desproges-Gotteron R. NSAIDS in ankylosing spondylitis: indications, efficacy, tolerance, prognostic incidence. *La spondylarthrite ankylosante. Actualités nosologiques et thérapeutiques*. París: Masson, 1988; 103-112.
14. Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876-1886.

15. Jessop JD. Double-blind study of ketoprofen and phenylbutaone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rhab* 1976; (Supl): 37-42.
16. Paulus HE. FDA arthritis advisory committee meeting. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 450-451.
17. Calin A, Elswood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 801-803.
18. Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *Aceclofenac Indomethacin Study Group. J Rheumatol* 1996; 23: 1200-1206.
19. Villa Alcázar LF, De Buergo M, Rico Lenza H, Montull Frutos E. Aceclofenac is safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. *Spanish Study Group on aceclofenac in Ankylosing spondylitis. J Rheumatol* 1996; 23: 1194-1199.
20. Dougados M, Behier JM, Jolchaine I, Calin A, Van der Heijde D, Olivieri I et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-185.
21. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis R et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group. N Engl J Med* 2000; 342: 1520-1528.
22. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
23. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam KD, Cuvelier C, Mielants H et al. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1998; 785-813.
24. Vaile JH, Meedings JB, Yacyshyn BR, Russell AS, Maksymowich WP. Bowel permeability and CD45RO expression on circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives. *J Rheumatol* 1999; 26: 128-135.
25. Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Quan H, Bolognese J et al. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut* 2000; 47: 527-532.