

Tratamiento de la espondilitis anquilosante con antiinflamatorios no esteroideos

R. Sanmartí

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

Introducción

Los llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siguen siendo hoy día, una parte esencial dentro de la estrategia terapéutica de la espondilitis anquilosante (EA). A diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide, donde los AINE desempeñan un papel secundario, en la EA se consideran como la piedra angular o la base de la terapia medicamentosa^{1,2}. En una revisión reciente² sobre las opciones terapéuticas para las distintas manifestaciones de la EA, los AINE se consideran 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 (tabla 1). En la última edición del *Kelly's Textbook of Rheumatology*, Van der Linden et al³ certifican que "la eficacia y la efectividad de la terapia con AINE está bien demostrada en la EA" y en una excelente revisión sobre los tratamientos convencionales en la EA; Dougados et al⁴ atribuyen a los AINE una "rápida reducción de los signos y síntomas axiales en pacientes con espondiloartropatías y que numerosos estudios han demostrado el efecto de los AINE sobre la rápida y manifiesta mejoría del dolor inflamatorio vertebral; de tal manera, que una buena respuesta a los AINE se considera en la actualidad un hallazgo de utilidad diagnóstica".

La importancia de los AINE en el arsenal terapéutico de la EA estaría refrendado por el hecho de que estos fármacos representarían, según diferentes consensos terapéuticos en espondiloartropatías de diversas sociedades científicas⁵, incluida la de la Sociedad Española de Reumatología⁶, el primer escalón terapéutico para controlar las manifestaciones vertebrales de la enfermedad, y supondría un tratamiento imprescindible antes de considerar la enfermedad como refractaria y subsidiaria de otros tratamientos incluyendo la terapia biológica.

No obstante, quedan todavía algunas dudas o puntos oscuros sobre el papel de los AINE en las espondiloartropatías, entre los que podríamos incluir sus posibles efectos sobre la historia natural de la enfermedad, si existen unos AINE más eficaces que otros y cuál es la actitud terapéutica más recomendable: tratar a los pacientes con AINE a demanda o de forma más o menos continuada. En la presente revisión se intentará llevar a cabo un breve análisis crítico de estas y otras cuestiones.

¿Por qué los AINE son la piedra angular del tratamiento médico de la espondilitis anquilosante?

El hecho de que los AINE, después de más de 50 años de su introducción, se consideren como una parte (o la parte) fundamental del tratamiento obedece seguramente a 2 razones: *a)* la eficacia contrastada de dichos compuestos, especialmente en las manifestaciones axiales, y *b)* la ausencia de una evidencia científica clara de que los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) sean efectivos en la EA.

La evidencia de la gran mejoría sintomática que experimentan los pacientes 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, preconizó la prueba de la fenilbutazona y Amor et al, en 1990, incluyeron 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 espondiloartropatías⁷. En un estudio transversal, con más de 700 pacientes con dolor lumbar de diferentes etiologías realizado en Francia, el 77% de los pacientes con lumbalgia debida a la EA (que suponían un 9% del total de la serie) se consideró que los AINE eran muy eficientes, en comparación con sólo el 15% de los casos de lumbalgia debidos a otras causas; si el dolor lumbar no respondía a los AINE, la posibilidad de una EA se reducía a un 3%, lo que indica un valor predictivo negativo en esta situación del 97%⁸. A pesar de ello, se considera que hay un porcentaje variable de casos (que se suele cifrar en torno al 30%, aunque este porcentaje puede diferir según los cri-

Correspondencia: Dr. R. Sanmartí.
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología.
Institut Clínic de l'Aparell Locomotor. Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: sanmarti@clinic.ub.es

TABLA 1. Opciones terapéuticas sobre las distintas manifestaciones articulares en la espondilitis anquilosante

	AINE	Corticoides orales	Corticoides locales	Salazopirina	Metotrexato	Pamidronato
Enfermedad axial	+++	–	–	+ (?)	–	+ (?)
Artritis periférica	++	++	+++	++	+ (?)	+ (?)
Entesitis	++	(?)	++	(?)	–	(?)

Modificada de Koehler et al³.

terios de falta de respuesta o el tipo de población estudiada) que no responden satisfactoriamente a los AINE⁹. 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 con el desarrollo de una enfermedad más grave a medio plazo¹⁰.

La segunda razón esgrimida de por qué los AINE siguen siendo imprescindibles, esta directamente relacionada con la pobre evidencia científica de que los FAME sean realmente eficaces en la EA, especialmente en el caso de las manifestaciones axiales. No es objeto de esta revisión analizar este particular; no obstante, en la tabla 1 se puede observar de forma esquematizada las conclusiones sobre la eficacia de salazopirina, metotrexato y también del pamidronato sódico sobre las manifestaciones axiales y periféricas de la EA. Los resultados de los distintos ensayos clínicos, donde destacan, por su número, los ensayos controlados con salazopirina, permiten apuntar que sólo esta última tendría un efecto beneficioso claro, aunque moderado, sobre las manifestaciones periféricas, pero no axiales de la EA^{4,11}. Queda en la duda de si dosis más elevadas de estos fármacos, como en el caso del metotrexato, o la inclusión de pacientes menos evolucionados, podría tener influencia sobre sus efectos terapéuticos. Sólo con la introducción de las terapias biológicas con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) α se ha demostrado de forma taxativa el efecto beneficioso de unos compuestos en pacientes que no respondían de forma favorable a los AINE¹².

¿Existen diferencias entre los distintos AINE en la EA?

Hasta la actualidad, se han realizado unos 40 ensayos clínicos comparativos entre diferentes AINE clásicos y/o con placebo en la EA¹¹. En la práctica totalidad de los estudios no se observan diferencias significativas en eficacia clínica entre los distintos AINE si se utilizan a dosis equipotentes, y todos demuestran una eficacia superior al placebo¹³. No obstante, cabe reseñar que casi todos estos estudios son de corta duración (inferior a 12 semanas); esta circunstancia, tal como se demuestra en

un estudio reciente a 1 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 adversos. Así, por ejemplo, en este estudio no se observan diferencias en la tasa de respuesta terapéutica con 2 dosis de meloxicam a las 6 semanas; en cambio, a los 12 meses la respuesta fue más favorable en los que utilizaban la dosis más elevada¹⁴. Además, muchos de estos ensayos se realizaron hace más de 2 décadas, con lo que la metodología (tipo de paciente, medidas de valoración de la eficacia, etc.) es realmente heterogénea y de escaso rigor.

La fenilbutazona se introdujo en la práctica clínica en 1949. Desde entonces dicho fármaco se convirtió en el AINE de referencia durante las 3 décadas posteriores. Muchos reumatólogos clínicos han considerado que este tratamiento es el más eficaz para controlar la sintomatología vertebral de los pacientes con EA. De hecho, en algunos ensayos clínicos se ha demostrado una cierta superior eficacia de fenilbutazona frente a otros AINE^{15,16}. No obstante, su uso fue disminuyendo a partir de la década de los años setenta por el desarrollo y comercialización de otros AINE (indometacina, naproxeno, diclofenaco, etc.) y fundamentalmente por su aparente mayor toxicidad hematológica, sobre todo en forma de anemia aplásica. La Food and Drug Administration (FDA) recomendó, en 1984, restringir su uso sólo para aquellos pacientes con EA refractarios a otros AINE y bajo un estricto control clínico¹⁷. Las mujeres mayores de 60 años serían las más proclives a esta complicación potencialmente mortal, en absoluto exclusiva de la fenilbutazona. Posteriormente, en muchos países, especialmente anglosajones, la fenilbutazona se retiró de forma prácticamente definitiva. Así, por ejemplo, en una encuesta realizada en Inglaterra sobre la utilización de los distintos AINE en la EA, publicada en 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 a la fenilbutazona¹⁸. 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% de ellos recibía tratamiento con fenilbutazona¹⁹; estas discrepancias pueden ser fruto no sólo de di-

ferencias geográficas o locales en la prescripción, sino también en el tipo de población analizada.

Si realizamos una búsqueda bibliográfica (PubMed), podremos observar que prácticamente todas las referencias de la fenilbutazona se aplican al campo de la veterinaria. Sólo hemos hallado 5 artículos originales, desde 1995 hasta la actualidad, referidos específicamente a la fenilbutazona en la EA. A pesar de ello, la fenilbutazona sigue siendo un AINE con potencia demostrada, que puede ser de utilidad en pacientes con EA y afectación axial resistente a otros AINE.

En los últimos años, se han publicados diversos estudios con nuevos AINE en la EA. Destacan 2 estudios realizados en España, donde se demuestra una eficacia y una tolerabilidad similares del aceclofenaco y la indometacina²⁰, y el tenoxicam²¹, sendos ensayos clínicos a 3 meses de seguimiento. También se ha observado una eficacia similar de un inhibidor preferencial de la COX2, como el meloxicam, en comparación con el piroxicam¹⁴. Existe también evidencia que la nueva clase de los coxibs, o inhibidores específicos de la COX2, son eficaces en la EA. El celecoxib se mostró igual de efectivo que el ketoprofeno en un estudio a 6 semanas²². En otro estudio controlado etoricoxib mostró cierta superioridad a otro AINE clásico como el naproxeno en la EA, después de 6 semanas de seguimiento²³. La principal ventaja de los coxibs es su mejor perfil de seguridad gastrointestinal, con la reducción de úlceras, hemorragias y perforaciones gástricas, en comparación con los AINE clásicos^{24,25}. Alrededor de la mitad de los pacientes con EA tienen inflamación de la mucosa intestinal de carácter subclínico²⁶, en forma de ileítis, 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 potencial efecto perpetuador de la enfermedad²⁷. Los AINE clásicos podrían incrementar este daño de la mucosa intestinal, con las implicaciones clínicas y patogénicas que esto conllevaría, circunstancia que hipotéticamente podría evitarse con el empleo de coxibs²⁸. No obstante, las recientes dudas sobre su seguridad cardiovascular con la retirada final de rofecoxib obligan a un uso precavido de estos compuestos.

Independientemente del AINE que se vaya a utilizar en la EA, deben tenerse presente las normas generales que rigen para el uso de estos compuestos: *a)* utilizar dosis plenas del fármaco antes de considerar que es ineficaz; *b)* dosis más elevadas por la noche, ya que se trata de forma más eficaz no sólo el dolor nocturno sino también la típica rigidez matutina; *c)* emplear la vía oral, ya que otras vías no ofrecen ventajas sustanciales; *d)* efectuar una monitorización adecuada, con controles analíticos periódicos; *e)* insistir en un buen cumplimiento por parte de los pacientes, ya que hay ciertas evidencias de que la adherencia a estos fármacos no es muy buena en la EA²⁹, y *f)* plantear el uso de fármacos gastropro-

ectores cuando esté indicado (presencia de factores de riesgo de gastropatía por AINE).

¿Modifican los AINE la historia natural de la espondilitis anquilosante?

Hay una tendencia inmediata a responder esta pregunta con un *no* rotundo. No obstante, en realidad desconocemos cuál es el efecto de los AINE sobre la historia natural de la enfermedad. Si entendemos por historia natural la presencia más o menos continua en la vida de muchos pacientes de dolor y rigidez, no cabe duda de que los AINE han representado un avance importante en el tratamiento de la EA y han conseguido controlar o disminuir la sintomatología clínica de muchos pacientes. Si se entiende historia natural como la progresión del daño estructural, especialmente la anquilosis, la respuesta es más difícil. En 1976, Boersma³⁰ publicó los resultados de un estudio retrospectivo en 40 pacientes con EA, en el que concluye que el tratamiento a largo plazo con dosis plenas y continuadas de fenilbutazona retrasa las osificaciones vertebrales radiológicas. No cabe duda de que el pequeño tamaño de la muestra y ciertos defectos metodológicos hace que no se pueda llegar a ninguna conclusión definitiva, máxime si tenemos en cuenta la gran heterogeneidad de la progresión de los cambios radiológicos en la EA³¹ y la dificultad en evaluarlos. Existen algunas otras evidencias de este posible papel modificador de los AINE y, en particular, de la fenilbutazona, como un estudio en que se observó que este fármaco era capaz de retardar la osificación en un modelo experimental³². 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 EA en particular, por lo que no tendrían un real efecto modificador de la enfermedad. A pesar de que esta circunstancia se observa en la mayoría de ensayos clínicos en EA, Wordsworth et al¹⁵ describen una reducción significativa de la velocidad de sedimentación globular (VSG) con fenilbutazona en comparación con otro AINE clásico, el fenoprofeno. Independientemente 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. Muchos autores recomiendan sólo el uso de AINE en las fases activas (sintomáticas) de la enfermedad, mientras que algunos, basándose en este posible efecto modificador de la enfermedad de los AINE, abogarían por un tratamiento más continuado. Un estudio reciente demostraría una inhibición de la progresión radiológica después de 2 años de seguimiento en los pacientes que recibían AINE de forma continuada frente

a los que lo hacían de manera discontinua³³. Esta circunstancia remarca el hecho de que si bien es fácil iniciar un tratamiento con AINE en la EA, más difícil es decidir cuál es la estrategia terapéutica mas correcta (continuación, cambio de dosis, etc.) según la situación clínica del paciente.

En conclusión, los AINE siguen siendo hoy día una parte (o la parte esencial) del tratamiento de la EA, especialmente para controlar las manifestaciones axiales. No parece que existan diferencias sustanciales entre los distintos AINE en cuanto a su eficacia en la EA. Existen, no obstante, casos refractarios a AINE que deben ser tratados con otros fármacos, especialmente salazopirina (si hay manifestaciones periféricas) o antagonistas del TNF- α . Sin embargo, antes de considerar que estos pacientes son refractarios a AINE, deben utilizarse varios AINE (como mínimo 2) y a dosis plenas. Hay ciertas evidencias de que el uso continuado de AINE podría modificar la historia natural de la enfermedad, entendida como la progresión del daño estructural (anquilosis), aunque faltan estudios para considerar este hecho como una evidencia científica contrastada.

Bibliografía

- Dougados M, Revel M, Khan MA. Management of spondyloarthropathy. En: Van de Putte LBA, Furst DE, Williams HJ, Van Riel PLCM, editors. Therapy of systemic disorders. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 375-406.
- Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondylarthritides. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:360-8.
- Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankylosing spondylitis. En: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein G, Genovese M, Sargent JS, Ruddy S, et al, editors. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 1125-41.
- Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden JJ, Brandt J. Conventional treatment for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl:40-50.
- Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:817-24.
- Panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- α en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1:32-7.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteres de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rheum Mal Ost*. 1990;57:85-9.
- Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, et al. Evaluation des criteres de spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG). Un etude transversale de 2228 patients. *Ann Med Interne*. 1991;141:85-9.
- Sieper J, Braun J. New treatment options in Ankylosing Spondylitis: a role for anti-TNF alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2001;60 Suppl:58-61.
- Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21:1883-7.
- Sanmartí R. Tratamiento médico de la espondilitis anquilosante. Antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiartrémicos modificadores de enfermedad. En: Sanmartí R, editor. Monografía SER. Espondiloartritis. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 159-70.
- Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides—the current state. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1072-84.
- Treves R, Desproges-Gotteron R. NSAIDs in ankylosing spondylitis: indications, efficacy, tolerance, prognostic incidence. La spondylarhrite ankylosante. Actualités nosologiques et thérapeutiques. Paris: Masson; 1988. p. 103-12.
- 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. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:235-44.
- Wordsworth BP, Ebringer RW, Coggins E, Smith S. A double-blind cross-over trial of fenoprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehab*. 1980;19:260-3.
- Jessop JD. Double-blind study of ketoprofen and phenylbutaone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehab*. 1976;Suppl:37-42.
- Paulus HE. FDA arthritis advisory committee meeting. *Arthritis Rheum*. 1985;28:450-1.
- Calin A, Elswood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1,331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1990;17:801-3.
- Sanmartí-Sala R. Antinflatmatorios no esteroideos y espondilartritis anquilosante. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:365-8.
- Batle-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;23:1200-6.
- 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;23:1194-9.
- Dougados M, Behier JM, Jolchine 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;44:180-5.
- Gossec L, Van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Cavanaugh PF Jr, et al. The efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis*. En prensa. 2005.
- 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;23:1520-8.
- 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;284:1247-55.
- 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;24:785-813.
- Vaile JH, Meddings JB, Yacyshyn BR, Russell AS, Maksymowych WP. Bowel permeability and CD45RO expression on circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives. *J Rheumatol*. 1999;26:128-35.
- 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;47:527-32.
- 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;35:60-5.
- Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol*. 1976;5:60-4.
- Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol*. 2002;29:1236-43.
- Lussier A, De Medicis R. Correlation between ossification and inflammation using a rat experimental model. *J Rheumatol*. 1983;11:114-7.
- Wanders A, Van der Heijde D, Landewé R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1756-65.