

ALGUNAS NOVEDADES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTRITIS¹⁻⁴

Las **espondiloartritis axiales** se caracterizan por la afectación inflamatoria de las articulaciones sacroilíacas y de la columna vertebral. Tradicionalmente, su diagnóstico se basaba en los criterios modificados de New York (1984) para la **espondilitis anquilosante** (EA) en los que se incluían lesiones estructurales de las articulaciones sacroilíacas objetivables en radiografías simples. Obviamente, este tipo de hallazgo radiográfico suponía un retraso diagnóstico de años. En 2009, el grupo ASAS (**A**ssessment in **A**nkylosing **S**pondylitis **I**nternational **S**ociety) introdujo nuevos criterios para la clasificación de los pacientes con espondiloartritis en general, que permiten incluir estadios más precoces. Estos criterios diferencian un grupo de enfermos con síntomas predominantemente axiales (aunque pueden tener también síntomas periféricos), y por otro, pacientes con actividad inflamatoria más acusada en articulaciones periféricas (aunque pueden tener síntomas axiales). Además, esos criterios identificaron un subconjunto de pacientes, menores de 45 años, con dolor dorsolumbar inflamatorio de más de tres meses de duración que, en ausencia de sacroilítis radiográfica, se clasificarían como espondiloartritis axial prerradiográfica cuando se objetivasen datos de inflamación en la resonancia magnética y/o fuesen portadores del HLAB27. Sus manifestaciones clínicas y su respuesta al tratamiento no diferían de las espondiloartritis radiográficas.

El **tratamiento no farmacológico** de las espondiloartritis incluye educación del paciente, fisioterapia y el ejercicio físico regular, actividad que, como mucho, es seguida por la mitad de los enfermos. Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) continúan siendo el principal fármaco en el tratamiento inicial de las espondiloartritis axiales. Alivian el dolor y la inflamación musculoesquelética, llegando a conseguir el control sintomático satisfactorio en alrededor del 50% de las espondiloartritis axiales. En pacientes con enfermedad activa es preferible la toma continuada de AINE. Antes de introducir fármacos de fondo, se debería probar dos AINE diferentes durante un periodo mínimo de cuatro semanas. Se estima que la cuarta parte de los enfermos con espondiloartritis axiales sufrirán a lo largo de su curso clínico efectos adversos de los AINE. No existen datos que apoyen el empleo preferencial de un AINE, aunque en la práctica clínica tienden a usarse los de vida media larga. Los inhibidores específicos de la ciclooxygenasa 2 (COXIB) son particularmente eficaces.

Recientemente, en el Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular en colaboración con el

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	
Salicilatos	Ácido salicílico, ácido acetil-salicílico, diflunisal, acetilato de lisina.
Pirazolonas	Fenilbutazona.
Indolacéticos	Indometacina, sulindaco.
Arilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona.
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno.
Oxicams	Piroxicam, meloxicam, lornoxicam.
Fenamatos	Ácido mefenámico.
Coxib	Celecoxib, etoricoxib.

Instituto de Tecnología Química se ha desarrollado un nuevo compuesto (AG5) que posee una baja toxicidad y es capaz de inhibir de manera eficaz las citoquinas proinflamatorias en diversas enfermedades sin interferir significativamente con la respuesta inmunitaria del paciente. Se trata de un derivado sintético del andrografólido, principio activo con propiedades antiinflamatorias que se obtiene de la planta *Andrographis paniculata*. La actividad antiinflamatoria del extracto de *Andrographis paniculata* y del andrografólido era bien conocida en el sudeste asiático. El andrografólido es una lactona diterpenoide, que posee una capacidad antiinflamatoria similar a la mayoría de corticosteroides, pero no inhibe el eje adrenocortical, no tiene efectos adversos sobre el tejido óseo ni muscular ni interfiere con el metabolismo de los hidratos de carbono o de las grasas

(lípidos). Se ha demostrado útil en el control de la cascada inflamatoria de algunas enfermedades infecciosas y se espera (está en fase de ensayo en animales) que pueda ser utilizado en el futuro para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes.

Los estudios publicados han puesto de manifiesto que ninguno de los fármacos de fondo clásicos (modificadores de enfermedad) controlan satisfactoriamente la actividad inflamatoria axial, incluido *metotrexato*. La *sulfasalazina* ha demostrado, en estudios controlados, moderada efectividad sobre las manifestaciones articulares periféricas.

Durante el primer lustro de los años 2000, se aprobaron los primeros **fármacos biotecnológicos** para el tratamiento de la espondiloartritis. El primero, infliximab (2003), cuyo nombre comercial fue Remicade® siguió secuencialmente de etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®) y certolizumab-pegol (Cimzia®). Todos ellos son fármacos dirigidos a inhibir la acción de un mediador químico del proceso inflamatorio, el Necrosis Tumoral Factor Alfa (TNF α). Tres de ellos son anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab y golimumab), mientras que etanercept es una proteína de fusión con el receptor p75 soluble. Están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento tanto para la espondilitis anquilosante como para las espondiloartritis no radiográficas a excepción del infliximab, que sólo tiene indicación para la espondilitis anquilosante. Estos fármacos han demostrado mejorar la sintomatología clínica, la movilidad axial, la función física, la calidad de vida y los parámetros de inflamación biológicos, así como velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. También reducen los signos de inflamación en las articulaciones de la columna vertebral y en las sacroilíacas (resonancia magnética). Cimzia®, a diferencia de los otros anticuerpos monoclonales, no experimenta transferencia placentaria, y tampoco se han detectado niveles en la leche materna. Todos los anticuerpos monoclonales inhibidores de TNF α , pero no el receptor soluble de TNF α (etanercept), son efectivos para la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Un fármaco biosimilar es un fármaco biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un original ya autorizado (fármaco de referencia). El desarrollo de los biosimilares está dirigido a demostrar una eficacia y seguridad similares a las del fármaco de referencia. Los biosimilares, al no tratarse de copias exactas del agente biológico de referencia, en ocasiones requieren ensayos clínicos específicos para cada una de las indicaciones del fármaco de referencia. A falta de estudios demostrativos publicados, la intercambiabilidad y sustitución terapéutica de un biológico original por un biosimilar no debería hacerse de forma automática y bajo criterios puramente económicos, pues debe primar siempre el beneficio de paciente. El uso de biosimilares requiere programas estrictos de seguimiento de farmacovigilancia.



Los biosimilares de infliximab aprobados tienen las mismas indicaciones, dosis e intervalos de administración que el fármaco de referencia. La EMA aprobó los biosimilares de infliximab para todas las indicaciones de Remicade®, teniendo en cuenta los datos de ensayos realizados en pacientes con artritis reumatoide y EA, aunque para su aprobación en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa pidió estudios adicionales. Remsima® es un biosimilar de infliximab que tiene las dos presentaciones:

intravenosa y subcutánea. Esta nueva presentación subcutánea, introducida en España en febrero de 2021 permite mantener niveles plasmáticos más elevados durante mayor tiempo y evitar recaídas respecto a la formulación intravenosa.

Alrededor del 70% de los pacientes con espondilitis anquilosante responden bien al primer anti-TNF α . Con el paso de los meses, una proporción sustancial de pacientes experimenta una disminución de la eficacia (falta de respuesta secundaria), intolerancia o reacciones adversas (13-57%) y podría necesitar cambiar de anti-TNF α (los diferentes anti-TNF α varían en su estructura, vida media e

inmunogenicidad). El principal efecto adverso de todos los inhibidores del TNF α es el aumento de susceptibilidad a la infección.

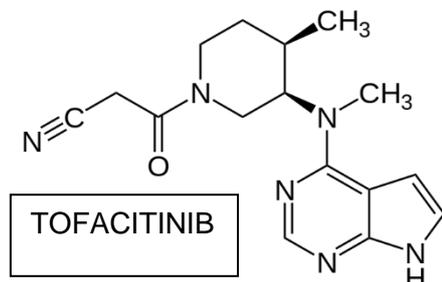
El descubrimiento de la vía inflamatoria de las **interleucinas 17 y 23** (IL-23/IL-17) reveló moléculas clave implicadas en la fisiopatología de las espondiloartritis. Este descubrimiento impulsó la generación de anticuerpos dirigidos contra la IL-17A, que son tan eficaces como los anti-TNF α . Los agentes que bloqueaban la IL-23, sin embargo, consiguieron escasos resultados. **Secukinumab** es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano dirigido contra la IL-17A. Secukinumab está indicado para el tratamiento de la EA activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional, incluyendo anti-TNF α . En los estudios realizados para conseguir su indicación terapéutica, secukinumab presentó una respuesta ASAS20 (objetivo primario a las 16 semanas) de un 59% en comparación al 28% del grupo placebo; dichos resultados se mantuvieron hasta la semana 52, incluso en pacientes con respuesta previa inadecuada a los anti-TNF α . En una extensión a 2 años se constató la persistencia de la respuesta clínica, así como que el 80% de los pacientes tratados con secukinumab no presentaron progresión radiográfica. Sin embargo, aumenta el riesgo de infecciones, en general leves o moderadas, sobre todo en las vías respiratorias altas y se deben mantener las mismas precauciones que los anti-TNF α respecto a la tuberculosis. En menos del 1% de los pacientes tratados con secukinumab se desarrollan anticuerpos que bloquean el fármaco. No es eficaz cuando coexiste enfermedad inflamatoria intestinal asociada a la espondiloartritis ni en la enfermedad de Crohn con actividad moderada o grave.

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con alta afinidad y de forma específica a la interleuquina 17 (tanto a la IL-17A como a la IL-17A/F). Está aprobado para el tratamiento de la espondiloartritis axial prerradiográfica y espondilitis anquilosantes que no han respondido al tratamiento con anti-TNF α . Su perfil de seguridad es similar a secukinumab. Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema, urticaria y en raras hipersensibilidades tardías. Algunos pacientes desarrollaron enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) tras iniciar el tratamiento con ixekizumab. Con este fármaco biotecnológico, al igual que con los anti-TNF α no se deben administrar con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

Otros fármacos anti-IL17 son **brodalumab** (autorizado en Japón para las espondiloartritis y en España para la psoriasis) y **netakimab** y **bimekizumab**, utilizados en psoriasis y actualmente en fase de ensayo clínico para espondiloartritis.

Con los inhibidores del TNF α y de IL-17 se tiene una notable experiencia clínica. No es así con los nuevos medicamentos aprobados para las espondiloartritis: los **inhibidores de la Janus kinasa (JAK)**, por lo que en la mayoría de las guías reservan estos fármacos para las situaciones de fracaso reiterado de los anti-TNF α y o anti-IL-17 o bien para cuando su empleo esté contraindicado. Están

aprobados en espondiloartritis **tofacitinib** (noviembre de 2021) y **upadacitinib** (2022) y sus resultados son equiparables a los anti-TNF α . Es destacable que los JAK inhibidores incrementan tanto las complicaciones cardiovasculares como el riesgo de neoplasias malignas, lo que no ocurre con anti-TNF α ni con los anti-IL17.

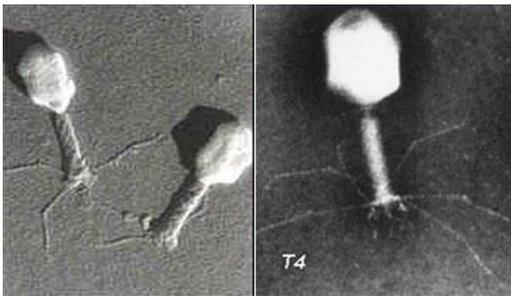


Limitaciones de los tratamientos farmacológicos.

Los fármacos aprobados para el tratamiento de las espondiloartritis no van dirigidos a sus causas ni a sus mecanismos patogénicos (tratamiento etiopatogénico), lo que en medicina sería siempre deseable. Actúan sobre los mecanismos inflamatorios de la enfermedad (fisiopatología). La mayoría de la información sobre los anti-IL17 y sobre los JANUS kinasa en espondiloartritis se basa en

ensayos clínicos promovidos o financiados por los propios laboratorios farmacéuticos de modo directo o través de instituciones, existiendo muy poca información procedente de estudios rigurosos e independientes. Estos hechos hacen que debamos reservarnos respecto a cualquier conclusión definitiva. Ante un fallo del tratamiento con fármacos biotecnológicos es conveniente determinar sus concentraciones plasmáticas en el paciente para entender la posible causa y tomar una decisión al respecto. Si los niveles de fármaco son indetectables o en rango infraterapéutico esto puede ser por presencia de anticuerpos neutralizantes o por falta de adherencia al tratamiento. En un estudio publicado en la revista *Reumatología Clínica* en 2022, un tercio de los pacientes tenía niveles séricos de anti-TNF α por debajo de las recomendables⁵.

Nuevas perspectivas.



Aspecto en microscopía electrónica del virus bacteriófago de la Escherichia coli, una de las bacterias más abundantes en el intestino humano.

En los últimos 20 años se están realizando estudios sobre la microbiota del tubo digestivo humano. Se han encontrado correlaciones entre disbiosis (alteración del equilibrio dinámico de microorganismos que habitan dicho tracto digestivo, sobre todo intestino delgado y colon) y diversas enfermedades, entre ellas las espondiloartritis⁶. La modulación de esa microbiota puede condicionar mejorías significativas en la sintomatología y en los parámetros de actividad biológica. Los trabajos no se limitan a prebióticos (ingredientes alimentarios selectivamente utilizados por ciertos microorganismos del hospedador que confieren beneficios), probióticos (microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas proporcionan mejoría en la salud del hospedador) o simbióticos

(probiótico + prebiótico), sino que, incluyen viroma (virus bacteriófagos capaces de destruir cierto tipo de bacterias de forma selectiva o bien de transferirles información genética que modifica su comportamiento)⁷. Este tipo de medicina de precisión también se está desarrollando para combatir bacterias resistentes a múltiples antibióticos.

REFERENCIAS:

1. J.E. Paramarta. Spondyloarthritis: From disease phenotypes to novel treatments. UvA-DARE (Digital Academic Repository), (2017).
2. Ritchlin C. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ* 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4447>.
3. Danve, A., Deodhar, A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol* **18**, 205–216 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00761-z>
4. Bittar M. Philip M. Novel therapies in axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2022, p. 101811.
5. Niveles de fármacos anti-TNF α en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2022; 18: 475-479.
6. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The Microbiome in spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.jberh.2020.101.101495>.
7. Fujimoto K, Miyaoka D, Uematsu S. Characterization of the human gut virome in metabolic and autoimmune diseases. *Inflammation and Regeneration* 2022; <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00218-6>.

Dr. Norberto Gómez Rodríguez

Reumatólogo Col. 363603827

Médico Adjunto del Servicio de Reumatología

Hospital Ribera-Povisa

Exmiembro de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.