

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTRITIS AXIALES

Durante las dos últimas décadas se han producido avances significativos en el diagnóstico y el tratamiento de las espondiloartritis axiales. Los objetivos del tratamiento son la mejora de los signos y síntomas, el control del proceso inflamatorio, el enlentecimiento de la progresión radiográfica, la prevención de complicaciones además de conseguir la mayor capacidad funcional y la mejor calidad de vida relacionada con la salud¹.

La **fisioterapia** y el **ejercicio regular** son tan importantes como la farmacoterapia para mantener una buena capacidad funcional¹. Los programas de ejercicios realizados en el hogar son efectivos. Sin embargo, consigue mejores resultados la fisioterapia en grupo supervisada, sobre todo en lo concerniente a la mejoría de la función física. En un estudio prospectivo de pacientes con espondiloartritis axial se objetivó mejoría en la actividad de la enfermedad (medido por el Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score –ASDAS-), la movilidad (-Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index -BASMI-) y en los niveles séricos de calprotectina (marcador biológico de inflamación intestinal) en comparación con los pacientes que no recibieron ningún programa de fisioterapia o ejercicio. Estos hechos sugirieron que el ejercicio podría tener propiedades antiinflamatorias en pacientes con espondiloartritis axial. Pese a ello, el ejercicio por sí mismo y sin combinación con fármacos, apenas alivia el dolor y la rigidez de la columna vertebral. A pesar de la evidencia disponible, la adherencia al ejercicio no es óptima entre los pacientes con espondiloartritis ya que sólo la mitad realiza los ejercicios recomendados por su reumatólogo.

Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) mostraron su efectividad desde la década de 1950. Son el fármaco de elección para el tratamiento inicial de las espondiloartritis axiales. Alivian el dolor y la inflamación musculoesquelética. Una revisión Cochrane de 39 estudios, incluidos 29 ensayos controlados aleatorizados, sugirió que tanto los AINE convencionales como los inhibidores selectivos de la COX2 son efectivos para tratar espondiloartritis. En un estudio transversal alemán de 1080 pacientes con espondilitis anquilosante que recibían AINE de forma continua, el 20 % tuvo una respuesta completa (definida como alivio completo del dolor), el 35 % tuvo una respuesta del 50 %, el 25 % tuvo una respuesta del 25 %. Alrededor del 50% de los pacientes con espondiloartritis axiales pueden lograr el control de la enfermedad solo con AINE². En pacientes con enfermedad activa es preferible la toma continuada de AINE. Antes de cambiar a los fármacos de fondo, se deben probar dos AINE diferentes durante cuatro semanas.

Cerca del 25% de los pacientes con espondiloartritis axiales sufren efectos adversos de los AINE, sobre todo hipertensión, úlcera gástrica o duodenal, empeoramiento de una enfermedad inflamatoria intestinal subyacente e insuficiencia renal crónica. Es controvertido si los AINE reducen la progresión radiográfica en la espondilitis anquilosante³. Un ensayo clínico aleatorizado de dos años que incluyó 215 pacientes con espondiloartritis axial, encontró que quienes tomaban continuamente celecoxib tenían una progresión radiográfica reducida en comparación con los del grupo que tomaba celecoxib a demanda. Sin embargo, un ensayo posterior mostró que el diclofenaco continuo (AINE no Cox-2 selectivo) no se asoció con una progresión radiográfica reducida en la espondilitis anquilosante en comparación con la terapia a demanda. Un metaanálisis de 2020 sobre pacientes con espondiloartritis axial no encontró diferencias en la progresión radiográfica entre los enfermos del grupo AINE y el grupo control tras dos años de seguimiento⁴.

En la espondilitis anquilosante, los fármacos de fondo convencionales (modificadores de la enfermedad) como el **metotrexato** y la **sulfasalazina** han mostrado resultados desalentadores con respecto a los síntomas axiales, especialmente el dolor espinal. El metotrexato no mejoró las manifestaciones axiales de espondilitis anquilosante en un estudio abierto de 16 semanas, aunque hubo una mejoría en los signos y síntomas de la artritis periférica⁵; por lo tanto, metotrexato puede tener un papel en el control de la artritis periférica. Hay datos favorables sobre la utilidad de la sulfasalazina en el tratamiento de las artritis periféricas en espondiloartritis en comparación con metotrexato. Los estudios sobre el uso de metotrexato junto con un inhibidor del TNF para aumentar la tasa de continuación del tratamiento en pacientes con espondilitis anquilosante han producido

resultados contradictorios. No se recomienda usar metotrexato como medicación concomitante con inhibidores de TNF⁶.

Los ensayos clínicos aleatorizados iniciales de los **inhibidores del TNF** como **etanercept**, **infliximab**, **adalimumab** y **golimumab** incluyeron pacientes con espondilitis anquilosante y mostraron que cerca del 60 % de los pacientes lograba una respuesta ASAS 20. 40 % de los pacientes lograron una respuesta ASAS 40. Se ha demostrado que todos los inhibidores del TNF mejoran las manifestaciones clínicas musculoesqueléticas espinales y periféricas, como la entesitis y la dactilitis, así como los niveles de proteína C reactiva y la inflamación detectable por resonancia magnética en las articulaciones sacroilíacas y en la columna vertebral. Todos los anticuerpos monoclonales inhibidores de TNF, pero no el receptor soluble de TNF (etanercept), son efectivos para la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal⁷. **Certolizumab pegol** en pacientes con el espectro completo de espondiloartritis axial también demostró tasas de respuesta similares. En un ensayo clínico aleatorizado de pacientes con espondiloartritis axial no radiológica, certolizumab pegol fue superior al placebo, con mejoría importante en ASDAS tanto en la semana 12 como en la 52 (47 % de los pacientes frente al 7 % en el grupo de placebo en la semana 52)⁸.

Los predictores de la respuesta a los inhibidores del TNF en la EA incluyen la edad joven, el sexo masculino, la actividad basal alta de la enfermedad (medida con el índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) y los niveles de PCR), la puntuación de función física baja (medida con el índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath –BASFI-), ausencia de entesitis y presencia de HLA-B27. Los pacientes con enfermedad de corta duración responden mejor que aquellos que tienen una enfermedad de duración superior a dos años⁹. Un estudio británico de 2020 informó que el bajo nivel educativo, la obesidad y la mala salud mental se asociaron con la falta de respuesta a los inhibidores de TNF espondiloartritis axiales¹⁰.

Un 60-75% de los pacientes con espondilitis anquilosante responden bien al primer anti-TNF. Sin embargo, del 15-25 % de los pacientes no responde al tratamiento (falta de respuesta primaria), y una proporción sustancial de pacientes experimenta una disminución de la eficacia después de un período inicial de respuesta (falta de respuesta secundaria), intolerancia o reacciones adversas (13-57%) y podría necesitar cambiar a otro fármaco¹¹. Se ha informado que la tasa de retención del primer anti-TNF recetado es de alrededor del 77% en el primer año. Como los diferentes anti-TNF varían en su estructura, vida media e inmunogenicidad, es razonable cambiar a otro inhibidor del TNF en el caso de falta de respuesta secundaria o efectos adversos (el principal efecto adverso de todos los inhibidores del TNF incluye una mayor susceptibilidad a la infección viral), infecciones bacterianas, fúngicas y oportunistas. Es más probable que los pacientes respondan a un segundo anti-TNF si tuvieron una falta de respuesta secundaria al primero en lugar de una falta de respuesta primaria¹².

Se han hallado datos que ponen de manifiesto el papel del eje de dos mediadores del proceso inflamatorio, la IL-23 y la IL-17, en la patogenia de espondilitis anquilosante. Los polimorfismos genéticos del gen que codifica el receptor IL-23 y sus asociaciones con espondilitis anquilosante fueron la primera evidencia. Los niveles de IL-17 están elevados en el suero y líquido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante activa. Los estudios han demostrado una fuerte expresión de IL-17 por los neutrófilos y las células mononucleares obtenidos en las articulaciones facetarias de la columna vertebral de pacientes con espondilitis anquilosante¹³.

Secukinumab e ixekizumab son anticuerpos monoclonales inhibidores de la IL-17A. En estudios de fase III, ambos se asociaron con alivio de los síntomas axiales de la espondilitis anquilosante además de mejora de la inflamación de las articulaciones periféricas, de las dactilitis, entesitis y lesiones psoriasiformes. Consiguieron mejora de la movilidad del raquis, de la función física, de la calidad de vida relacionada con la salud y de la productividad laboral¹⁴. Los datos sobre su efecto sobre la uveítis todavía no están completamente establecidos. Las tasas de respuesta ASAS20 para estos dos inhibidores de IL-17 han variado entre 60 y 65 %. En un estudio de fase III, ixekizumab se asoció con una respuesta ASAS40 superior (25-30%) en comparación con placebo (12,5%) en la semana 16 (pacientes con espondilitis anquilosante). Secukinumab e ixekizumab se han estudiado en pacientes con espondiloartritis axial y han mostrado una eficacia similar (respuestas ASAS40 del

40% frente al 20-30% con placebo)^{15,16}. **Brodalumab** es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17 receptor A (IL-17RA). Inhibe varias citocinas de la familia IL-17. En un estudio de fase III en el que participaron pacientes con espondiloartritis axiales, brodalumab se asoció con una respuesta ASAS40 del 43 % en comparación con el 24 % en el grupo de placebo¹⁷.

La inhibición dual de IL-17A e IL-17F con **bimekizumab** se está estudiando en espondilitis anquilosante y espondiloartritis axiales no radiológicas. El bloqueo de ambas formas está asociado con un mayor efecto antiinflamatorio, aunque con más riesgo de micosis (infecciones por hongos). La IL-17 es una citoquina importante para mantener la integridad de la mucosa en el tracto gastrointestinal. Se ha informado de enfermedad inflamatoria intestinal de nueva aparición o exacerbación de una enfermedad inflamatoria intestinal preexistente en pacientes tratados con secukinumab e ixekizumab. La recomendación es que los inhibidores de IL-17 deben evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal¹⁸.

Inhibidores de Janus cinasa (JAK). **Tofacitinib** y **upadacitinib** se han estudiado en ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con espondilitis anquilosante. Ambos están asociados con una respuesta ASAS40 significativamente mejor en comparación con placebo. Tofacitinib y upadacitinib han sido aprobados para el tratamiento de la espondilitis anquilosante por la FDA y la European Medicines Agency. Sin embargo, la revisión de datos de un ensayo clínico aleatorizado de **tofacitinib**, mostró que existe un mayor riesgo de eventos cardiovasculares importantes (como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), cáncer, trombosis y muerte. Dado que upadacitinib comparte el mismo mecanismo de acción, la FDA aconseja y advierte que los médicos consideren el uso de anti-TNF antes que los inhibidores de JAK¹⁹.

Tildrakizumab, risankizumab y guselkumab son inhibidores de la IL-23 p19, que han resultado eficaces en el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica²⁰. IL-23 e IL-12 comparten una subunidad p40 común y **ustekinumab** es un inhibidor de IL-23p40. El primer ensayo clínico **ustekinumab** en pacientes con espondilitis anquilosante sin tratamiento previo con anti-TNF no logró el criterio principal de valoración de la respuesta ASAS40 y fue suspendido²¹.

En un estudio de fase II, **risankizumab** no logró el criterio principal de la respuesta ASAS40 en pacientes con AS activa, lo que sugiere que la inhibición de IL-23 tiene un papel limitado en el tratamiento de la inflamación axial en la espondilitis anquilosante²².

TIPO DE FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS	NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS
Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)	Infliximab* Adalimumab* Golimumab* Etanercept* Certolizumab pegol* (*) Existen biosimilares comercializados
Inhibidores de la Interleukina 17 (IL-17)	Ixekizumab Secukimumab Brodalumab Bimekizumab
Inhibidores de la Janus Cinasa (JAK)	Filgotinib Tofacitinib Upadacitinib
Inhibidores de la Interleucina 23 (No han demostrado eficacia en espondiloartritis axiales).	Tildrakizumab Risankizumab Guselkumab

Estudios observacionales retrospectivos en varias cohortes sugieren que los anti-TNF podrían reducir la progresión estructural de la espondilitis anquilosante si se usan por períodos superiores a dos años. El análisis retrospectivo de una cohorte norteamericana reveló que los pacientes con espondilitis anquilosante tratados con anti-TNF tenían una progresión radiográfica reducida en un 50 % en comparación con los que no recibieron tratamiento con dichos fármacos²³. La reducción del 50 % en la progresión radiográfica en pacientes con EA tratados con anti-TNF se confirmó en una cohorte suiza y se demostró que este efecto estaba mediado por el control de la actividad de la enfermedad (medida por ASDAS). Un ensayo clínico aleatorizado de cuatro años de extensión de certolizumab pegol en espondiloartritis axial mostró una progresión limitada en las articulaciones raquis y en sacroilíacas, tanto por radiografía como por resonancia magnética²⁴. Secukinumab se asoció con una baja tasa de progresión radiográfica espinal en un estudio de fase III de cuatro años de duración, aunque no alcanzó significación estadística²⁵. Una revisión sistemática y un metanálisis de 2020 concluyeron que podría haber efectos favorables del tratamiento a largo plazo con anti-TNF (>4 años) en pacientes con espondiloartritis axial, sin embargo, no hubo un efecto beneficioso de los AINE ni de secukinumab sobre la progresión radiográfica a los dos años⁴.

Dado que la reducción a largo plazo de la inflamación reduce el daño estructural en espondiloartritis axial, es concebible que los inhibidores de IL-17 también retrasen la progresión radiográfica durante una terapia de larga duración (estudios en curso)²⁶.

Respecto a la disminución o interrupción de los medicamentos de fondo en las espondiloartritis cabe reseñar que se han realizado varios estudios en los últimos años para evaluar el efecto de la reducción gradual o la suspensión de los anti-TNF en pacientes con buen control clínico de su espondiloartritis. La conclusión básica es que se podría reducir dosis en quienes lograron la remisión, pero nunca suspender la terapia. Las suspensiones acaban desencadenando brotes. Un metaanálisis de 2021 que analizó los ensayos clínicos de espondiloartritis axial no mostró ningún beneficio clínico de la reducción de la terapia con anti-TNF, y aconsejó mantener la dosis estándar para conseguir un control sostenido sobre la actividad de la enfermedad, evitando reactivaciones²⁷.

Bibliografía:

- 1- Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol.* 2022; 18: 205–216.
- 2- Zochling J, Bohl-Bühler M H, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis—a population-based survey. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25: 794–800.
- 3- Kroon F. P. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010952.pub2>.
- 4- Karmacharya P. et al. Effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 733–749.
- 5- Haibel, H. et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 419–421.
- 6- Ward, M. M. et al. Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1599–1613.
- 7- Maxwell, L. J. et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005468.pub2>.
- 8- Deodhar, A. et al. A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1101–1111.
- 9- Baraliakos X. et al. Predictors of clinical remission under anti-tumor necrosis factor treatment in patients with ankylosing spondylitis: pooled analysis from large randomized clinical trials. *J. Rheumatol.* 2015; 42: 1418–1426.
- 10- Macfarlane G J, Pathan E, Jones G T, Dean L E. Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology.* 2020; 59: 2481–2490.
- 11- Deodhar A. et al. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. *BMC Rheumatol* 2020; 4: 19.

- 12- Deodhar A. Yu, D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47: 343–350.
- 13- Appel H. et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis. Res. Ther* 2011; 13: R95.
- 14- van der Heijde, D. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392: 2441–2451.
- 15- Deodhar A et al. Improvement of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 73: 110–120.
- 16- Deodhar, A. et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020; 395, 53–64.
- 17- Wei J. C. et al. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80: 1014–1021.
- 18- Deodhar A. et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21: 111.
- 19- FDA. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death> (2022).
- 20- Yang K, Oak, A S W, Elewski B. E. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021; 22: 173–192.
- 21- Deodhar A. et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 258–270.
- 22- Baeten D. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 1295–1302.
- 23- Haroon N. et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2645–2654.
- 24- van der Heijde D. et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 699–705.
- 25- Braun J. et al. Spinal radiographic progression over 2 years in ankylosing spondylitis patients treated with secukinumab: a historical cohort comparison. *Arthritis. Res. Ther.* 2019; 21: 142.
- 26- Baraliakos X. et al. Comparison of the effects of secukinumab and adalimumab biosimilar on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: design of a randomized, phase IIIb study (SURPASS). *Clin. Drug Investig.* 2020; 40: 269–278.
- 27- Lawson D. O. et al. Tumor necrosis factor inhibitor dose reduction for axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis. Care. Res.* 2021; 73: 861–872.

Vigo, a 22 de abril de 2022.

Fdo.

Dr. Norberto Gómez Rodríguez

Reumatólogo Col 363603827

Hospital Ribera-POVISA