

Terapia biológica en espondiloartritis

Luis Enrique Vega Espinoza¹

Resumen

El desarrollo de los agentes biológicos ha marcado una etapa muy importante en el tratamiento de los pacientes con enfermedades reumáticas. En las espondiloartritis los agentes biológicos están indicados en los pacientes con compromiso axial y también en los que tienen compromiso periférico refractario al tratamiento convencional. Se han desarrollado agentes biológicos con diferentes mecanismos de acción según el blanco que bloquean y así tenemos los anti-FNT α , los inhibidores de la IL-17 A y los inhibidores de IL-12/23. Los estudios a largo plazo han mostrado que los agentes biológicos inhiben la progresión radiográfica espinal. Además han mostrado ser seguros y eficaces en las artritis reactivas y la uveítis.

Summary

The development of biological agents marks a very important stage in the treatment of patients with rheumatic diseases. In spondyloarthritis, biological agents are indicated in those patients with axial compromise and those with peripheral compromises refractory to conventional treatment. Biological agents have been developed with different mechanism of action depending on the target they block and thus we have anti-TNF α , IL-17 A inhibitors and IL-12/23 inhibitors. Long-term studies have shown that these inhibit progression of spinal radiography. They have also shown to be safe and effective in case of reactive arthritis and uveitis.

El desarrollo de la terapia biológica ha marcado un hito en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, han transcurrido más de 15 años desde que se introdujo el primer biológico, específicamente los anti-FNT α , hoy en día existen gran cantidad de agentes biológicos con diferentes mecanismos de acción y se prescriben rutinariamente a los pacientes con enfermedades reumáticas.

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades inflamatorias que comparten características clínicas, radiológicas y genéticas (Tabla 1). Tienen una prevalencia que oscila entre 0.3 a 2.5%⁽¹⁾ y ocasionan un gran impacto social y laboral en las personas que las padecen y no reciben tratamiento.

- Espondilitis anquilosante
- Artritis reactiva
- Artritis psoriática
- Artritis enteropática
- Espondiloartritis juvenil
- Espondiloartritis no diferenciada
- Uveítis anterior-B27

Las espondiloartritis se han subdividido según el predominio de la afectación articular en: a) espondiloartritis axial (articulación sacroiliaca y/o columna vertebral) y b)

espondiloartritis periférica. El espectro de la espondiloartritis axial va desde una etapa en la que los pacientes no tienen hallazgos radiográficos, pero si evidenciados por la RMN (Espondiloartritis axial no radiográfica); hasta la etapa en la que los pacientes tienen hallazgos radiográficos (Espondilitis anquilosante). Se consideran estos dos subgrupos como etapas de una misma enfermedad⁽²⁾. Una cantidad creciente de datos muestra que los pacientes con Espondiloartritis axial no radiográfica tienen una similar carga de enfermedad que los pacientes con espondilitis anquilosante y que el tratamiento puede derivar en beneficio en ambas situaciones clínicas^(3,4).

Para el diagnóstico de espondilitis anquilosante usamos los criterios de Nueva York (Tabla 2), pero tienen la desventaja de realizar diagnósticos tardíos, por ello el grupo ASAS el año 2009 propuso los criterios de clasificación para espondiloartritis axial que ayudan al diagnóstico más temprano y actualmente se aplican en estudios de cohorte observacionales y en ensayos clínicos⁽⁵⁾ (Tabla 3).

Los parámetros que permiten diagnosticar un paciente con sospecha de espondiloartritis son: lumbalgia inflamatoria, oligoartritis, entesitis, dactilitis, uveítis, buena respuesta a los anti-inflamatorios no esteroideos, antecedente de psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, antecedente de infección gastrointestinal y/o genito-urinaria, presencia de HLA-B27 y sacroiliitis evidenciada por radiografía y/o resonancia magnética.

¹ Médico asistente de Reumatología del Hospital Central Fuerza Aérea Perú. Miembro del Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis GRAPPA. Email: luisenvega@gmail.com

Tabla 2	
Criterios de NY modificados para Espondilitis Anquilosante	
1. Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor lumbar inflamatorio/rigidez de más de 3 meses - Limitación movimiento columna lumbar - Limitación expansión torácica
2. Radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Sacroiliitis uni / bilateral - Diagnóstico: 1 clínico + 1 radiológico

Tabla 3	
Criterios Espondiloartritis Axial ASAS	
Dolor lumbar ≥ 3 meses, edad ≤ 45 a	
Sacrolitis (+) más 1 característica (*)	
HLA-27 (+) más 2 características (*)	
<ul style="list-style-type: none"> - Dolor lumbar inflamatorio (*) - Artritis (*) - Entesitis (*) - Uveítis (*) - Dactilitis (*) - Psoriasis (*) - Enfermedad Crohn/colitis ulcerativa (*) - Buena respuesta aines (*) - Historia familiar de EspA (*) - HLA-B27 (*) - PCR elevada (*) 	

También es pertinente recordar que los criterios diagnósticos no existen, los criterios que nosotros conocemos son criterios de clasificación, que muchas veces los usamos como ayuda en la práctica clínica diaria, los criterios diagnósticos específicos para cada una de las enfermedades del grupo de las espondiloartritis no han sido validados hasta la actualidad⁽⁶⁾.

Terapia biológica

Nos guiaremos por las recomendaciones de tratamiento para Espondilitis anquilosante según ASAS/EULAR actualizadas el 2010 (Fig. 1). Antes de la aparición de los agentes biológicos, las terapias que usábamos solo tenían efectividad en la mayoría de las formas periféricas, pero no había tratamiento efectivo para la forma axial. Los agentes

biológicos son eficaces para tratar las formas periféricas y axiales⁽⁷⁾.

A partir del año 2003 varios agentes biológicos han sido aprobados para el tratamiento de espondilitis anquilosante (Tabla 4), siendo los primeros en aparecer los anti FNTα. Estos agentes mostraron ser eficaces en mejorar los síntomas clínicos, los niveles de PCR y la inflamación en la articulación sacroiliaca detectada con RMN. Actualmente hay 6 agentes biológicos aprobados por la FDA para el tratamiento de espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica, la FDA no ha aprobado hasta el momento agente biológico alguno, pero en Europa se aprobó el uso de 4 agentes biológicos para el tratamiento de esta forma de espondiloartritis axial, estos son: adalimumab, certolizumab pregol, etanercept y golimumab.

Tabla 4	
Droga	Año de Aprobación
- Etanercept	2003
- Infliximab	2004
- Adalimumab	2006
- Golimumab	2009
- Certolizumab pregol	2013
- Secukinumab	2016

Según las recomendaciones de los grupos ASAS/EULAR⁽⁸⁾, actualizadas el año 2011, existen ciertas indicaciones para usar los agentes biológicos en pacientes con Espondiloartritis (Fig. 2).

Para la etapa de espondiloartritis axial no radiográfica la FDA no ha aprobado ningún biológico, pero la EMA hasta hoy ha aprobado tres agentes biológicos siendo el primero adalimumab en junio 2012. Los otros agentes biológicos aprobados son etanercept y certolizumab pregol.

El año 2016 la FDA aprobó un nuevo biológico, el secukinumab, que tiene como mecanismo de acción bloquear la citoquina pro-inflamatoria IL-17 A, a la luz de los estudios de investigación parece que esta citoquina está implicada en varios procesos patofisiológicos que caracterizan a las espondiloartritis, que incluyen la inflamación y la remodelación ósea. Esta aprobación fue tanto para espondilitis anquilosante y artritis psoriática. Se han realizado 2 estudios MEASURE 1 y MEASURE 2 y en ambos estudios se ha observado una reducción significativa de síntomas y signos⁽⁹⁾.

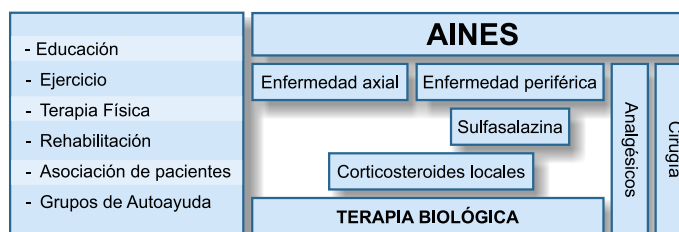


Figura 1. Cuadro Recomendaciones de Tratamiento ASAS/EULAR.

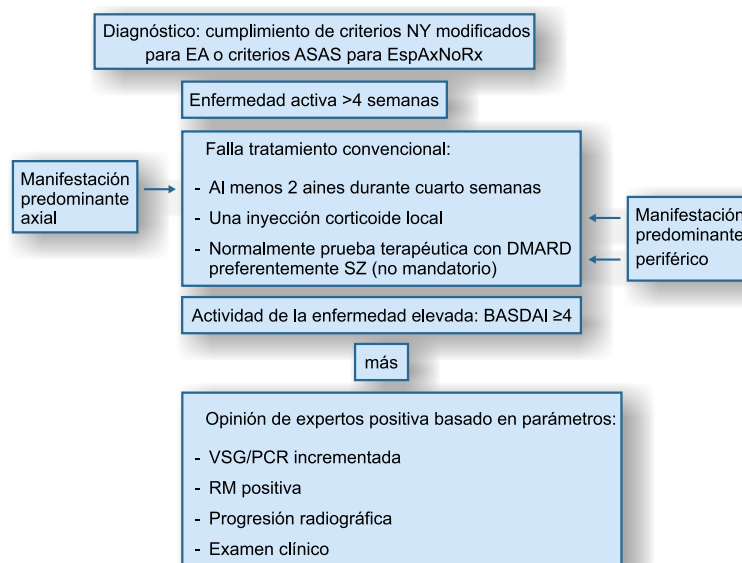


Figura 2

Otro agente biológico que está en evaluación es el inhibidor de la IL 12/23, denominado Ustekinumab. El estudio TOPAS cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con espondilitis anquilosante, es un estudio prospectivo, pequeño, abierto, que mostró como resultados una reducción de signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Además se observó una reducción de inflamación activa detectada por RMN⁽¹⁰⁾. Todavía no tiene aprobación por la FDA para pacientes con espondiloartritis pero si para artritis psoriática.

¿Cuál es el agente biológico de elección?

Existen disponibles 6 agentes biológicos con eficacia comprobada. Todos demostraron grandes y consistentes mejorías en los desenlaces clínicos medidos a través de ASAS20 y ASAS40 en los diversos estudios controlados randomizados. No existen estudios directos (head to head) que demuestren la supremacía de uno sobre otro. La evidencia para guiar la elección de un anti-FNT α basada ya sea en eficacia superior o baja toxicidad de una droga versus otra, es limitada. La elección de la droga debe ser una mutua decisión entre paciente y médico, para ello es preciso educar al paciente sobre los potenciales riesgos y beneficios de la medicación, la ruta y frecuencia de administración, y la presencia e interacción con comorbilidades. Por lo tanto no hay una recomendación de algún anti-FNT α en particular como una elección preferida, excepto para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en la cual si se recomienda el tratamiento con adalimumab o infliximab de preferencia a etanercept⁽¹¹⁾.

¿Cuándo se evalúa la eficacia del agente biológico?

La eficacia de los agentes biológicos se evalúa después de al menos 12 semanas de tratamiento y debe considerarse

como parámetro la mejoría clínica (BASDAI 50% o ≥ 2 puntos absolutos en una escala de 0-10). Si estos no mejoran deberá optarse por otro agente biológico⁽⁸⁾.

Existen predictores para una respuesta positiva al tratamiento

Hay varios predictores, los más importantes son: pacientes jóvenes, enfermedad de corta duración, bajo nivel de discapacidad funcional, reactantes de fase aguda elevados y signos de inflamación activa en la RMN^(12,13). Estos pacientes responderán mejor al tratamiento anti-FNT α .

¿Es posible detener la progresión Radiográfica?

Estos medicamentos han sido eficaces para mejorar la sintomatología, reducir la limitación funcional y mejorar la calidad de vida, pero una de las mayores interrogantes era si los biológicos podrían detener la progresión radiográfica. Las Espondiloartritis son enfermedades de progresión lenta y esto no se tuvo en cuenta en las evaluaciones iniciales de pacientes con espondilitis anquilosante, luego de 2 años de tratamiento, por tanto los resultaron mostraron que no detenían la progresión radiográfica, lo que causo gran frustración en los reumatólogos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Esta opinión se revirtió cuando se observaron estos pacientes durante 8 años, la terapia prolongada si demostró que detenían la progresión radiográfica^(17,18). Prometedamente, una evaluación a 2 años con secukinumab ha mostrado que el promedio de la progresión espinal radiográfica es menor comparativamente al grupo control y a los pacientes que recibieron anti-FNT α en la cohorte de OASIS durante los 2 años de seguimiento⁽¹⁹⁾.

En caso de refractariedad a un agente biológico, con que otro tipo de agente biológico se cambia.

Este es un punto muy importante a considerar, si bien es admirable el éxito de los tratamientos con anti-FNT α , este es mitigado por el hecho que en promedio 30-50% de los pacientes que están recibiendo anti-FNT α no alcanzan las medidas de resultado primario en estudios controlados y las opciones de terapia basada en evidencias son limitadas. Una variedad de factores están asociados con una falla al tratamiento anti-FNT α en pacientes con espondiloartritis, por lo tanto es imperativo determinar la razón para esta pobre respuesta dado que las opciones de tratamiento son limitadas. Una falta de respuesta puede ser primaria o secundaria. Pacientes que no tienen respuesta a anti-FNT α son inusuales y el escenario más común es un paciente que pierde la respuesta con el tiempo. Para los no-respondedores primarios considerar un diagnóstico alternativo o barreras al tratamiento. Para los no-respondedores secundarios considerar el desarrollo de tolerancia a la droga o inicio de una nueva manifestación como una exacerbación de la enfermedad⁽²⁰⁾. No hay estudios randomizados controlados que estudien este cambio de anti-FNT α en espondilitis anquilosante, pero hay numerosos estudios observacionales, estudios retrospectivos que apoyan este cambio. En general la respuesta a un segundo y tercer anti-FNT α fue alta^(21,22). Otra alternativa ante la falla a los anti-FNT α es el uso del inhibidor de IL-17A, secukinumab (Fig. 3).

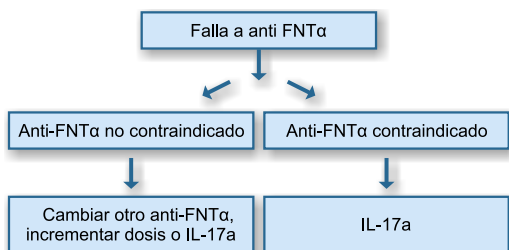


Figura 3

Uso Combinado con Metotrexate

No hay evidencia que combinando metotrexate con anti-FNT α mejore la eficacia de este. Se ha observado que en pacientes con espondilitis anquilosante la adición de metotrexate a infliximab no afecta el desenlace final, el cambio de anti-FNT α , o la dosificación⁽²³⁻²⁶⁾.

Uso en las Artritis Reactivas

La artritis reactiva se origina en una interacción entre la bacteria y el huésped humano, una vez que la bacteria alcanza la articulación esta persiste por mucho tiempo. La persistencia de la bacteria hace que se desencadene una respuesta inmune. Esta respuesta inmune produce altas concentraciones de FNT α y citoquinas Th17, por lo tanto pueden ser blancos relevantes para la terapia de la artritis reactiva. Hay estudios publicados donde evalúan la eficacia y seguridad de los anti-FNT α en

pacientes con artritis reactiva refractaria y los resultados muestran que estos son seguros y eficaces^(27,28).

Manifestaciones extra-articular: Uveítis

La elección del agente biológico para el tratamiento de la uveítis, en este caso de un inhibidor de anti-FNT α viene precedida de controversias. Hasta mediados de este año, la indicación de un agente anti FNT α no contaba con aprobación oficial, se utilizaba “off-label”. Además, las observaciones mostraban diferente eficacia entre los anti FNT α , infliximab y adalimumab mostraban mayor eficacia para tratar la uveítis, mientras etanercept no tenía mucha eficacia e inclusive podría desencadenar uveítis (efecto paradójal)⁽²⁹⁻³¹⁾. Un estudio donde se evalúa la eficacia comparativa de infliximab y etanercept en pacientes con espondilitis anquilosante, mostró que ambos tienen eficacia para controlar uveítis, mayor de parte de infliximab, pero la diferencia no fue significativa⁽³²⁾. En junio de este año, la FDA aprobó al adalimumab como único anti-FNT α para el manejo de uveítis no infecciosa, intermedia, posterior y panuveítis. Existe una revisión realizada por un grupo italiano sobre el diferente rol de los inhibidores de FNT α en uveítis anterior aguda asociado a espondilitis anquilosante y los datos reportados apoyan el uso de infliximab y adalimumab⁽³³⁾.

Abreviaturas

- GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
- EspA: espondiloartritis
- EspAax: espondiloartritis axial
- EA: espondilitis anquilosante
- Anti-FNT α : anti Factor de necrosis tumoral alfa
- IL-17A: interleuquina 17A
- IL 12/23: interleuquina 12/23
- RMN: resonancia magnética nuclear
- ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society
- EULAR: The European League Against Rheumatism
- Criterios NY: criterios de Nueva York
- FDA: Food and Drug Administration
- EMA: European Medicines Agency
- BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- OASIS: Outcome Ankylosing Spondylitis International Study
- Citoquinas Th17: citoquinas de Células T helper 17
- PCR: proteína C reactiva
- TOPAS: Us Tekinumab for the treatment Of Patients with active Ankylosing Spondylitis
- DMARD: Disease-modifying antirheumatic drugs
- SZ: Sulfasalazina
- Aines: anti-inflamatorios no esteroideos

Referencias bibliográficas

1. **Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD.** Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:441-476.
2. **Rudwaleit M, Khan M, Sieper J.** The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-1008.
3. **Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J.** The Early Disease Stage in Axial Spondylarthritis. Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(3):717-727.
4. **Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al.** The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44(5):556-562.
5. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA.** The development of Assessment of Spondylo Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
6. **Khan MA.** Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20 (Suppl. 28):S6-S10.
7. **Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA.** 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
8. **van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych W, Dougados M.** 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-908.
9. **Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A.** MEASURE 1 and MEASURE 2 Study Groups. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-2548.
10. **Poddubnyy D, Hermann K-G, Callhoff J, Listing J, Sieper J.** Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study 817-823 (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014;73:817-823.
11. **Mowat C, Cole A, Windsor A, et al.** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60(5):571-607.
12. **Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J.** Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-670.
13. **Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina E, Sieper J, Kron M, et al.** Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009a;36:801-808.
14. **van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al.** Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008a;58:3063-3070.
15. **van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al.** Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008a; 58:1324-1331.
16. **van der Heijde D, Salonen D, Weissman B, Landewe R, Maksymowych W, Kupper H, et al.** Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4):R127.
17. **Baraliakos X, et al.** Extended report: Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-715.
18. **Haroon N, Inman R, Learch T, Weisman M, Lee M, Rahbar M, Ward M, Reveille J, Gensler L.** The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheum* 2013;65:2645-2654.
19. **Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, et al.** Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomized phase III Measure 1 study. *Ann Rheum Dis* 2016:0-1.
20. **Ritchlin CT.** Therapeutic considerations in spondyloarthritis patients who fail tumor necrosis factor antagonists. *Best Pract & Res Clin Rheumatol.* 2010;24:683-692.
21. **Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al.** Efficacy in current practice of switching between anti-tumor necrosis factor? agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714-720.
22. **Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, Kaufmann C, Kvien TK.** Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157-163.
23. **Muleman D, Laferon F, Wendling D, Ternan D, et al.** Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetics comparative studies. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:R82.
24. **Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, et al.** Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1568-1575.
25. **Ternan D, Mulleman D, Lauféron F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D.** Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol* 2011;73(1):55-65.
26. **Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang YX, et al.** Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology* 2008;47:1358-1363.
27. **Romero-Sanchez C, Santos P, Reyes E, Yu D, Valle-Oñate R.** Use of Anti-TNF therapy in patients with reactive arthritis. Abstract XVI Pan American Congress of Rheumatology Chile 2010. *J Clin Rheumatol* 2010.
28. **Meyer A, Chatelus E, Wendling D, Berthelot JM, et al.** Safety and Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor? Therapy in Ten Patients with Recent-Onset Refractory reactive Arthritis. *Arthritis and Rheum* 2011;63:1274-1280.
29. **Lim L, Fraunfelder F, Rosenbaum J.** Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis? A Registry-Based Study. *Arthritis and Rheum* 2007;56:3248-3252.
30. **Cobo-Ibañez T, del Carmen Ordoñez M, Muñoz-Fernández S, et al.** Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:731-732.
31. **Reddy AR, Backhouse OC.** Does etanercept induce uveitis? *B J Ophthalmol* 2003;87(7):925.
32. **Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J.** Decreased incidence of anterior uveitis in patients with Ankylosing Spondylitis Treated with the Anti-Tumor Necrosis Factor Agents Infliximab and Etanercept. *Arthritis & Rheum* 2005;52:2447-2451.
33. **Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, et al.** Different Role of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Acute Anterior Uveitis associated with Ankylosing Spondylitis: state of the art. *Clinical Rheumatology.* 2016 in press.