



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Farmacia

Tratamiento de la espondiloartritis axial (II).

Desde los FAMES hasta los actuales tratamientos con fármacos biológicos.

Autor: Alicia GARCÍA GONZÁLEZ

Tutor: Juan Domingo SÁNCHEZ CEBRIÁN

Convocatoria FEBRERO 2018

Índice

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	3
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS	6
Descripción de la enfermedad	6
Carga de la enfermedad	7
Recomendaciones	8
Tratamiento acorde a las guías	9
Secukinumab	15
CONCLUSIONES	18
LISTADO DE ABREVIATURAS	19
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Se considera la espondiloartritis como una familia de enfermedades que comprende patologías como la espondilitis anquilosante (AS), la artritis psoriásica (AP), la artritis reumatoide (AR), las artritis relacionadas con las enfermedades inflamatorias intestinales, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, las espondiloartritis indiferenciadas y la espondilitis anquilosante de inicio juvenil, siendo la primera de ellas la más común.

La espondilitis anquilosante se trata de una enfermedad crónica inflamatoria cuyas manifestaciones aparecen en la columna vertebral, principalmente a nivel lumbar en su zona de unión a la pelvis. Se produce la inflamación de las articulaciones de la columna perdiéndose la flexibilidad y apareciendo rigidez, pudiendo incluso llegar a fusionarse las vértebras entre sí; de este hecho proviene el nombre de la enfermedad, del término griego *ankylos*, que significa fusión, soldadura⁽¹⁾.

Esta enfermedad puede cursar junto con otras tales como psoriasis, inflamaciones oculares (uveítis) o del tubo digestivo.

En este trabajo se ha revisado la bibliografía referente tanto a los mecanismos que dan lugar a la patología y sus manifestaciones así como las distintas opciones de tratamiento que existen actualmente y las ventajas que presentan unas sobre otras.

INTRODUCCIÓN

Mecanismo de inflamación

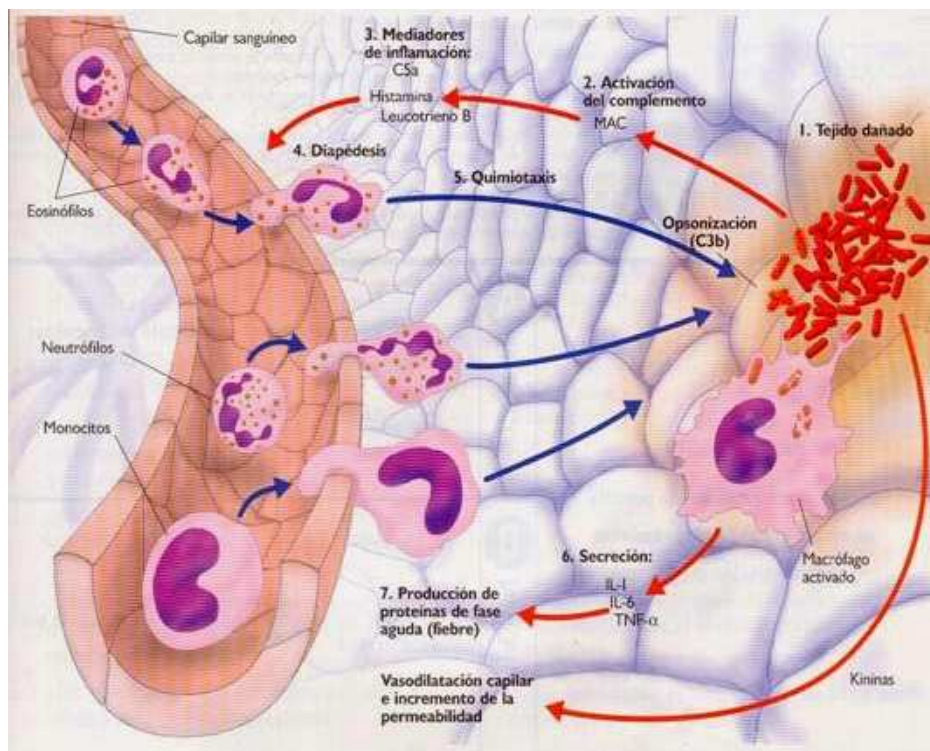
Al tratarse de una enfermedad de tipo inflamatorio vamos a realizar una visión general sobre los procesos que conducen a la inflamación, a fin de comprender mejor la enfermedad y los mecanismos de acción de los diferentes tratamientos, en especial secukinumab (inhibidor de la interleucina 17).

La inflamación es una reacción tisular inespecífica al daño celular, en respuesta a agresiones que pueden ser causadas por agentes físicos, químicos endógenos y exógenos, isquemia, agentes vivos, etc⁽²⁾. Tiene por objetivo limitar el daño tisular, eliminar el agente agresor y reparar las lesiones.

Típicamente se producen 5 manifestaciones: rubor, calor (causados por una vasodilatación), tumor (por la formación de un edema debido a la salida de líquidos al espacio intersticial), dolor (por el aumento de volumen y el grado de tensión de los tejidos) e impotencia funcional.

Este proceso se da en varias fases:

- **FASE VASCULAR**, se produce una vasoconstricción momentánea y refleja de las arteriolas, que inmediatamente va seguida de vasodilatación y activación del endotelio, aumentando la permeabilidad de los vasos. El flujo sanguíneo se enlentece y se favorece la exudación y llegada de los leucocitos.
- **FASE CELULAR**, primeramente se produce el rodamiento y adherencia débil de los leucocitos a la pared de los vasos sanguíneos en un proceso mediado por selectinas. Posteriormente esta adhesión se hace con mayor firmeza gracias a integrinas que permite la salida de los leucocitos de los vasos sanguíneos (diapédesis), este hecho también está mediado por moléculas (CD31). Estos leucocitos van a migrar a la zona donde se ha producido la agresión mediante un proceso de atracción química (quimiotaxis), el movimiento de las células se produce por pseudópodos.
- **FAGOCITOSIS**, se produce el marcaje (opsonización) del agente agresor y se forma el fagosoma, se vierten las enzimas encargadas de la lisis y se destruye.



Esquema general de la reacción inflamatoria.

El final de la inflamación se produce con la formación del exudado inflamatorio que facilita la fagocitosis y el contacto entre los componentes plasmáticos defensivos y agentes inflamatorios.

Esta situación puede resolverse de distintas formas, por un lado puede darse la eliminación del agente agresor y la curación completa de los tejidos dañados, o reparación de los tejidos mediante una cicatriz que no puede sustituir funcionalmente al tejido dañado. Pero también puede darse el caso de que se llegue a un equilibrio entre la capacidad agresiva del agente inflamatorio y defensiva del sistema inmunitario, esto desemboca en un proceso de inflamación crónica.

El proceso inflamatorio está mediado por abundantes mediadores, sobre los que pueden actuar los fármacos antiinflamatorios. Cada una de estas sustancias se encuentra almacenada en unas células específicas (mastocitos, basófilos, células NK, etc)

- Aminas vasoactivas como la histamina.
- Lípidos de membrana sobre los que actúa la ciclooxigenasa (COX), dando lugar a prostaglandinas. Existen dos tipos de COX, la COX-1 se encuentra en numerosas células del organismo y realiza diversas funciones en el desarrollo normal. Sin embargo, la COX-2 actúa cuando se produce algún tipo de daño celular y es la que sintetiza sustancias implicadas en la inflamación.
- Óxido nítrico.
- Reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva.
- Sistema del complemento.
- Cininas, como la bradicinina que estimula los receptores del dolor.
- Citoquinas entre las que se encuentran interferones, factor de crecimiento GM-CSF y dos mediadores sobre los que van a actuar los principales fármacos biológicos que van a tratar la espondiloartritis, TNF e interleucinas.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se han encontrado niveles elevados de TNF en la membrana sinovial y placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica y en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. El TNF y la linfotoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) p55 y p75. Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Como veremos más adelante, los fármacos anti-TNF bloquean la unión del TNF a sus receptores, algunos a la forma soluble, otros a los de membrana o a ambos. Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placas, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el TNF.

Las interleucinas son un grupo de citoquinas que se encargan principalmente de regular la activación de las células del sistema inmune y de controlar la diferenciación y proliferación de algunas subpoblaciones celulares. Algunas tienen funciones proinflamatorias y otras antiinflamatorias. También activan el endotelio y aumentan la permeabilidad vascular facilitando la migración de células de inmunidad desde el torrente sanguíneo hacia el tejido, promueven la secreción de anticuerpos y controlan la respuesta de los linfocitos T. La interleucina que se ha visto que desempeña una función clave en la patogenia de la psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es la IL17A, concentrada en la piel lesionada, a diferencia de la piel no lesionada de los pacientes con psoriasis en placas y en el tejido sinovial de los pacientes con artritis psoriásica. También presentan una elevada cantidad de células productoras de IL-17 los pacientes con espondilitis anquilosante, en la médula ósea de las articulaciones entre vertebras (articulaciones facetarias)⁽³⁾. El fármaco que actúa como inhibidor de esta interleucina es el secukinumab, del cual hablaremos en profundidad más adelante.

METODOLOGIA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los tratamientos para la espondilitis anquilosante, así como fisiología de la inflamación y recomendaciones para el manejo de la enfermedad.

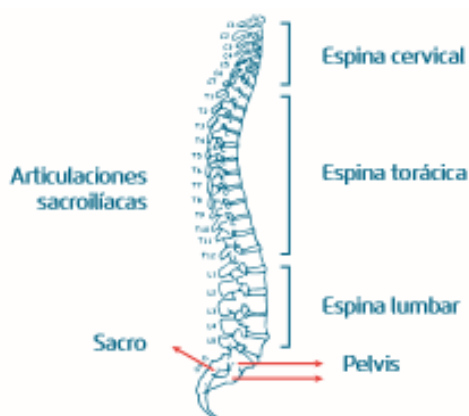
RESULTADOS

Descripción de la enfermedad

Síntomas

Así, el primer síntoma que aparece es una lumbalgia intermitente que, según avance la enfermedad, procederá a instalarse permanentemente en el paciente. Se trata de un dolor que remite con la actividad física, cuyos peores episodios se dan durante la noche o en momentos de inactividad continuada.

La inflamación y consiguiente rigidez de las articulaciones progresa a todo lo largo de la columna vertebral, cuello y puede extenderse a la caja torácica (limitando su expansión al respirar), articulaciones de caderas y extremidades (rodillas, tobillos,...) y ligamentos o tendones.



Cualquiera de las regiones de la columna pueden verse afectadas por la rigidez⁽¹⁾.

Como hemos visto, la caja torácica puede verse afectada por la disminución de la flexibilidad de las articulaciones y esto puede originar problemas de tipo respiratorio.

También pueden darse síntomas de tipo general como fiebre, pérdida de apetito, fatiga, etc.

Causas y prevalencia

Las causas que provocan su aparición no se han podido establecer con exactitud, pero se ha visto que los individuos que por herencia genética presentan el antígeno leucocitario humano HLA B27 se ven afectados por esta enfermedad con mayor frecuencia. Esto no significa que la posesión de este antígeno sea determinante en la aparición de la enfermedad ya que otros factores aun no conocidos provocan su aparición, si no que sugiere un mayor riesgo a desarrollar trastornos inmunitarios.

Se trata de una enfermedad cuya incidencia se cifra en 7 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, lo que la convierte en una enfermedad frecuente. Se da más frecuentemente y de una forma más severa en hombres que en mujeres y su edad de aparición está entre los 20 y los 30 años^{(1), (4)}.

Carga de la enfermedad

Para obtener una idea global de la carga que supone una enfermedad incapacitante como la espondilitis anquilosante debemos tener en cuenta todos los aspectos que se ven afectados por la enfermedad, más allá de la sintomatología, tales como limitaciones físicas, sociales, de pareja, económicas, etc⁽³⁾.

Comenzando por el diagnóstico de la enfermedad, que supone un proceso largo, desde la aparición de los primeros síntomas hasta la completa catalogación de la enfermedad pueden transcurrir hasta 9 años. Esto se debe al desconocimiento de los pacientes de la propia enfermedad, que recurren en primer lugar a fisioterapeutas o traumatólogos en lugar de ser atendidos por el servicio de reumatología. Este hecho puede aumentar el daño estructural debido a la inflamación. Sin embargo, cabe destacar que en los últimos años se ha conseguido reducir esta cifra a unos 2 años⁽⁴⁾.

En segundo lugar están las obvias limitaciones físicas que se producen a raíz de la enfermedad. Podemos empezar describiendo la aparición de episodios de inflamación cuyo resultado es una rigidez que limita completamente la movilidad del paciente tras un periodo de inactividad, como por ejemplo el descanso nocturno, de esta manera el paciente experimenta una rigidez matutina que le mantiene inmovilizado periodos de tiempo que pueden ser de unos 30 minutos o prolongarse durante varias horas durante las fases activas de la enfermedad. Esto afecta de manera directa a la realización de ciertas actividades como la práctica del deporte, vida social, etc con lo que los pacientes se ven obligados a modificarlas o incluso eliminarlas de sus vidas. Pero también afecta a las actividades de la vida diaria o el desempeño de la actividad laboral, la mayoría de las bajas solicitadas por los pacientes son a causa de la espondilitis por lo que un gran número de ellos han encontrado dificultad para acceder o mantener un puesto de trabajo.

La suma de todos estos factores provoca trastornos a nivel psicológico tales como ansiedad, depresión o trastornos del sueño. Se ha constatado que a mayor gravedad de la enfermedad, peor es el nivel de salud mental⁽⁴⁾.

A esto debemos añadir el impacto económico que tiene la enfermedad, según el Atlas de espondiloartritis axial en España 2017 realizado por la CEADE (Coordinadora Española de

Asociaciones de Pacientes de Espondiloartritis) el coste total anual por paciente prevalente asciende a 11.462,30€ (61,1% costes directos sanitarios; 5,3% costes indirectos y 33,6% costes indirectos atribuidos a la pérdida de productividad laboral)⁽⁴⁾.

Además los enfermos deben hacer frente al coste de los tratamientos no farmacológicos tales como rehabilitación, ejercicio aeróbico de fortalecimiento lumbar, etc que han demostrado su efectividad en la mejoría del dolor, progresión de la enfermedad y trastornos psicológicos, pero que no están cubiertos por la sanidad pública. Además el porcentaje de pacientes que recurre a la sanidad privada, al menos una vez al año, es casi el doble que el de la población general. Esto representa un total aproximado de 1.000€ anuales por paciente.

Recomendaciones

En 2016 se publicó la actualización de las recomendaciones que el grupo de trabajo internacional ASAS-EULAR⁽⁵⁾ propone para el manejo de la espondiloartritis. Se han establecido trece recomendaciones:

1. El tratamiento de los pacientes con espondiloartritis axial debe ser individualizado teniendo en cuenta los signos y síntomas que presente la enfermedad en el momento actual, así como las características de cada paciente, incluyendo enfermedades concomitantes y factores psicosociales.
2. El seguimiento de los pacientes con espondiloartritis axial debe incluir informes del propio paciente, hallazgos clínicos, análisis de laboratorio e imagen, todos ellos realizados con los instrumentos apropiados y siendo relevantes para el clínico. La frecuencia con que se realice el seguimiento debe establecerse para cada caso basándonos en los síntomas, gravedad y tipo de tratamiento.
3. El tratamiento debe conducir a la resolución de un objetivo terapéutico definido previamente.
4. Los pacientes deben conocer su enfermedad y deben ser alentados a la práctica regular de ejercicio y el abandono del hábito de fumar.
5. Los pacientes que sientan dolor o rigidez deben usar un AINE como tratamiento de primera línea, en dosis tan elevada como sea necesaria, teniendo en cuenta el ratio beneficio/riesgo.
6. Los analgésicos, tales como paracetamol u opioides, deben considerarse para el tratamiento del dolor en caso de que los tratamientos previamente recomendados hayan fracasado, estén contraindicados o sean poco tolerados.
7. Las inyecciones de glucocorticoides dirigidas localmente a los sitios de inflamación musculoesquelética se deben tener en cuenta ya que no se deben administrar tratamientos con glucocorticoides sistémicos a largo plazo.
8. Los pacientes con afectación puramente en la columna vertebral no deberían ser tratados con FAME, el uso de sulfasalazina en pacientes con afectaciones periféricas puede estudiarse.
9. Los FAME pueden emplearse en pacientes con elevada actividad inflamatoria a pesar del tratamiento no farmacológico y AINE. Sin embargo la práctica clínica habitual empieza a ser el inicio de la terapia anti-TNF- α .

10. Si la terapia anti-TNF- α fallara, se debe considerar cambiar a otro fármaco inhibidor de TNF- α o al inhibidor de IL-17.
11. En pacientes en fase de remisión sostenida puede considerarse una disminución de la administración de FAME (bien disminuyendo la dosis o bien espaciando las administraciones).
12. La artroplastia total de cadera debe considerarse en pacientes con dolor o discapacidad refractarios y evidencia radiográfica de daño estructural, independientemente de la edad; la osteotomía correctiva espinal en centros especializados se puede considerar en pacientes con deformidad incapacitante grave.
13. Si ocurren cambios significativos en el curso de la enfermedad que no estén causados por la inflamación, deben ser estudiados apropiadamente, incluso mediante técnicas de imagen.

A esto se suman recomendaciones de la SER cuyo fin es buscar una mejora en la calidad de vida en el día a día del paciente^{(1), (6)}.

- Mantener una postura correcta durante el trabajo y el descanso nocturno para contrarrestar posibles alteraciones en la estática y dinámica de la columna vertebral (mantener las piernas derechas en vez de dormirse de lado con las piernas encogidas, tumbarse con la cabeza hacia abajo al menos media hora diaria...).
- El colchón debe ser firme. Emplear una almohada delgada o una que solamente apoye el hueco del cuello. No es recomendable el uso de corsés y fajas puesto que favorece la inmovilidad de la espalda.
- Realización diaria de gimnasia que fortalezca la musculatura abdominal y espinal. En las fases de mayor inflamación puede ser útil la aplicación de calor y la hidroterapia. El baño o la ducha matinal con agua caliente pueden ayudar a desentumecer los músculos y las articulaciones.

Tratamiento acorde a las guías

Tanto la SER (Sociedad Española de Reumatología), como la EULAR (European League Against Rheumatism) cuentan con guías para el manejo y tratamiento de la espondilitis axial. En ellas se establecen recomendaciones y las distintas opciones terapéuticas de las que se dispone en la actualidad^{(4), (6)}.

En primer lugar cabe destacar el principal objetivo del tratamiento de la espondilitis anquilosante que será asegurar al mayor plazo posible la calidad de vida de los pacientes, mediante el control de los síntomas e inflamación, además del tratamiento y la prevención del posible daño estructural que se desprende de los sucesivos brotes^{(4), (7)}.

La terapia antiinflamatoria (AINEs, FAMEs, fármacos anti-TNF e inhibidores de IL) es la que ocupa el lugar principal en el manejo de la AS. Sin embargo, el tratamiento completo para los pacientes pasa también por la combinación de estos fármacos con terapia no farmacológica.

La SER ofrece estas distintas opciones de tratamientos:

Analgésicos

Son medicamentos empleados para disminuir la sensación de dolor, no van a tratar de ninguna forma la inflamación. Esta familia incluye una gran cantidad de fármacos que se diferencian tanto por su mecanismo de acción, vía de administración o potencia analgésica. El paciente puede adquirir algunos sin receta médica, siendo necesaria en otros casos o incluso precisando algún visado de autorización⁽⁸⁾.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Este tipo de fármacos son empleados para combatir los procesos inflamatorios, por inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), que como hemos visto, cataliza la reacción de formación de prostaglandinas. De esta manera los AINEs actúan inhibiendo estas enzimas, se emplean para el tratamiento del dolor de una forma más completa que los analgésicos. Son el grupo farmacológico más ampliamente utilizado en el tratamiento de la espondiloartritis y es el médico quien debe decidir cuál emplear atendiendo a las necesidades de cada paciente, si se presenta alguna contraindicación, etc, así como las dosis y si fuera necesario sustituirlo por uno distinto, además de debe vigilar su administración debido a los efectos adversos que pueden aparecer⁽⁹⁾.

Corticoides

También considerados antiinflamatorios, estos fármacos se van a emplear de manera parecida a los anteriores. Los corticoides actúan de manera similar al cortisol, una hormona producida por las glándulas suprarrenales y que media en los procesos inflamatorios, de respuesta al estrés, nivel de glucosa en sangre, etc.

Se emplean pues, en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas inflamatorias, incluidas las autoinmunes. Debe hacerse bajo control médico ya que pueden producirse efectos adversos y la duración del tratamiento y la dosis debe ser acorde a las necesidades del paciente. A pesar de estos efectos adversos, se cuenta con una gran experiencia en su utilización por lo que constituyen una alternativa terapéutica de gran valor⁽¹⁰⁾.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES)

También llamados aminorreumáticos de acción lenta, este grupo de medicamentos no conforman una familia farmacológica específica sino que se agrupan por su uso en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes como la artritis psoriásica, artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, las espondiloartritis, etc. De hecho, los FAMES tienen mecanismos de acción muy diferentes e incluso algunos de ellos no son completamente conocidos.

Estos medicamentos tienen por finalidad normalizar las funciones del sistema inmune que se ven alteradas en las enfermedades antes señaladas por medio de mecanismos de inmunomodulación que se ejercen sobre los procesos efectoros del sistema inmune. Cada FAME tiene una estrategia de administración distinta, protocolos de seguimiento e indicaciones particulares. Por esa razón su prescripción y cualquier modificación sobre su posología deben ser realizadas por el reumatólogo.

Los FAMES deben ser introducidos como tratamiento lo más tempranamente posible en el curso de la enfermedad, la sintomatología que se produce en fases más avanzadas se debe al daño que ya se ha ejercido, por lo que estos medicamentos no serán eficaces y deberá tratarse

con analgésicos. Su objetivo es controlar la enfermedad de forma general llegando a la remisión de los síntomas y poder suprimir los tratamientos de acción más inmediata como los antiinflamatorios o los corticoides. Sin embargo, y debido a su lentitud de acción, la administración de FAMES se realiza junto con terapia antiinflamatoria e incluso es habitual la combinación de varios de estos FAMES⁽¹¹⁾.

- **Sales de oro:** el tratamiento con sales solubles de oro data de finales del siglo XIX. Aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, se sabe que actúa inhibiendo las funciones de linfocitos y macrófagos por lo que se produce una disminución de los mediadores de la inflamación, obteniéndose resultados positivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas. Normalmente el compuesto empleado es el aurotiomalato que se administra principalmente por vía intramuscular en pauta semanal durante unos 5 o 6 meses empezando por dosis de 10 mg y aumentando hasta 1 g, en ese momento se evaluará su efectividad y se sopesará la opción de rebajar la dosis a 50 mg espaciando la administración progresivamente cada 10, 20 y 30 días. En la actualidad es un tratamiento que se emplea de forma excepcional.
- **Metotrexato:** este medicamento se ha empleado como tratamiento quimioterápico de ciertos tipos de cáncer y a dosis bajas (2'5 mg) se emplea como inmunosupresor por un mecanismo de acción que se cree relacionado con el metabolismo del ácido fólico. Sus efectos beneficiosos suelen tardar en aparecer entre 4 y 6 semanas por lo que se administra de manera concomitante con otros fármacos de efecto más rápido. También es común su administración conjunta con suplementos de ácido fólico o folínico debido a la deficiencia que produce el metotrexato de vitamina B9. Se administra por vía oral una dosis inicial entre 10 y 15 mg que puede aumentarse hasta 25 mg si el médico lo considera necesario. Las tomas se realizan un único día a la semana y siempre el mismo, esto es de gran importancia ya que si se altera la pauta pueden aparecer efectos adversos graves. Puede producir hepatotoxicidad tras un uso prolongado (2 años o más) y se potencia por alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada. Aun así es un medicamento seguro que puede ser utilizado incluso en niños a dosis ajustadas según su peso.
- **Antimaláricos o antipalúdicos:** estos fármacos se emplean generalmente para el tratamiento de la malaria producida por diversas especies del género *Plasmodium*. Sin embargo algunos compuestos, como la cloroquina e hidroxicloroquina, se emplean en el tratamiento de enfermedades reumáticas. Esto se debe a su mecanismo de acción, al efecto antiinfeccioso, que es la base del tratamiento antipalúdico, se suma un efecto antiinflamatorio basado en la inhibición de la producción de mediadores de la inflamación de algunos leucocitos; también disminuyen los niveles de lípidos e inhiben la agregación plaquetaria, ayudando a prevenir fenómenos trombóticos. Suelen emplearse dosis de 250 mg/día en el caso de la cloroquina o de 400 mg/día para la hidroxicloroquina, normalmente para el tratamiento de artritis reumatoide y lupus eritematosos sistémico pero también se han empleado para otras enfermedades como espondiloartritis, artritis crónica juvenil, reumatismo palindrómico, etc. Estos medicamentos son bien tolerados y apenas aparecen efectos adversos, la mayoría de ellos dándose en muy escasa proporción de los pacientes.
- **Sulfasalazina:** surgido de la combinación del ácido 5-aminosalicílico (antiinflamatorio) y sulfapiridina (antibiótico), este fármaco presenta un mecanismo de acción no del todo esclarecido pero que al combinar estas dos acciones es útil en el tratamiento principalmente de artritis reumatoide, aunque también se utiliza en espondiloartritis

aunque la aparición de los efectos puede demorarse más de 2 meses. En este caso además es útil en para el tratamiento de la artritis periférica (rodillas, tobillos, manos, etc) pero no a nivel de la columna vertebral. Se administra por vía oral y la dosis habitual suele ser de 2 g/día en adulto que se alcanzan al ir aumentando progresivamente a partir de 500 mg/día. Es uno de los fármacos antirreumáticos de acción lenta mejor tolerados, puede administrarse a niños y es muy raro que se produzca el abandono del tratamiento a causa de los efectos secundarios.

- **Leflunomida:** se emplea fundamentalmente para el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriásica. Tiene un efecto antiproliferativo bloqueando la producción de pirimidina, sustancia fundamental en la activación del sistema inmunitario. La dosis con la que se comienza el tratamiento es de carga de 100 mg/día durante 3 días, posteriormente se reduce 10 o 20 mg/día. Su efecto tarda entre 4 y 6 semanas en aparecer y se puede notar mejoría hasta los 4 o 6 meses. El tratamiento concomitante con FAMEs hepatotóxicos (metotrexato) puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos graves, sin embargo si obviamos la dosis de carga este riesgo se ve disminuido. No se recomienda su uso en menores de 18 años ya que no se tienen datos de eficacia y seguridad.
- **Ciclosporina:** este fármaco inmunosupresor está indicado para la prevención del rechazo de órganos transplantados pero también se utiliza para el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogrén, dermatopolimiositis, esclerodermia). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de reacciones de inmunidad mediadas por linfocitos T ya que bloquean su producción de citosinas, de esta manera las reacciones inflamatorias serán de menor intensidad. Su utilización asociada a otros FAMEs, en especial metotrexato permite reducir la dosis y obtenerse buenos resultados. También puede administrarse en combinación con antiinflamatorios (AINEs o glucocorticoides) en pacientes que precisen tratamiento para el control del dolor, permitiendo en este caso reducir la dosis de corticoides. Se administra por vía oral en dos tomas diarias, en dosis ascendentes desde 2.5 mg/kg/día hasta 5 mg/kg/día hasta alcanzar la respuesta deseada, normalmente a los 6 meses de iniciar el tratamiento, momento en el que se recomienda reducir la dosis al mínimo para evitar posibles efectos adversos. Estas reacciones adversas incluyen la hipertensión arterial y la insuficiencia renal por lo que los pacientes deben realizarse controles y análisis de sangre frecuentemente.

Tratamientos clásicos			
Analgésicos	AINEs	Glucocorticoides	FAMEs
Metamizol	Celecoxib	Cortisona	Sales de oro
Paracetamol	Diclofenaco	Dexametasona	Metotrexato
Tramadol	Ibuprofeno	Metilprednisolona	Antimaláricos (cloroquina)
		Triamcinolona	Sulfasalazina
			Leflunpomida
			Ciclosporina

Cuadro resumen de los principales medicamentos usados tradicionalmente para el tratamiento de las enfermedades reumáticas.

Terapias biológicas

Este tipo de fármacos suponen una novedad en el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias. Actúan regulando la respuesta inflamatoria del sistema inmune produciendo una inmunomodulación parecida a la efectuada por los FAMES pero de mayor intensidad. El mayor riesgo que supone este mecanismo de acción es un debilitamiento del paciente, reduciendo su capacidad de combatir infecciones cotidianas o detección y eliminación de células malignas, sin embargo una vigilancia constante minimiza este riesgo pudiendo garantizar la seguridad de estos medicamentos y favoreciendo su uso frente a las terapias convencionales. Se emplean en pacientes con afectación del esqueleto a nivel de la columna vertebral en los que el manejo de la sintomatología e inflamación con AINEs haya fracasado o esté contraindicado su uso. Su administración suele ser por vía subcutánea, pudiendo realizarla el propio paciente, o pueden ser inyectados por vía intravenosa en un centro sanitario^{(12), (13)}.

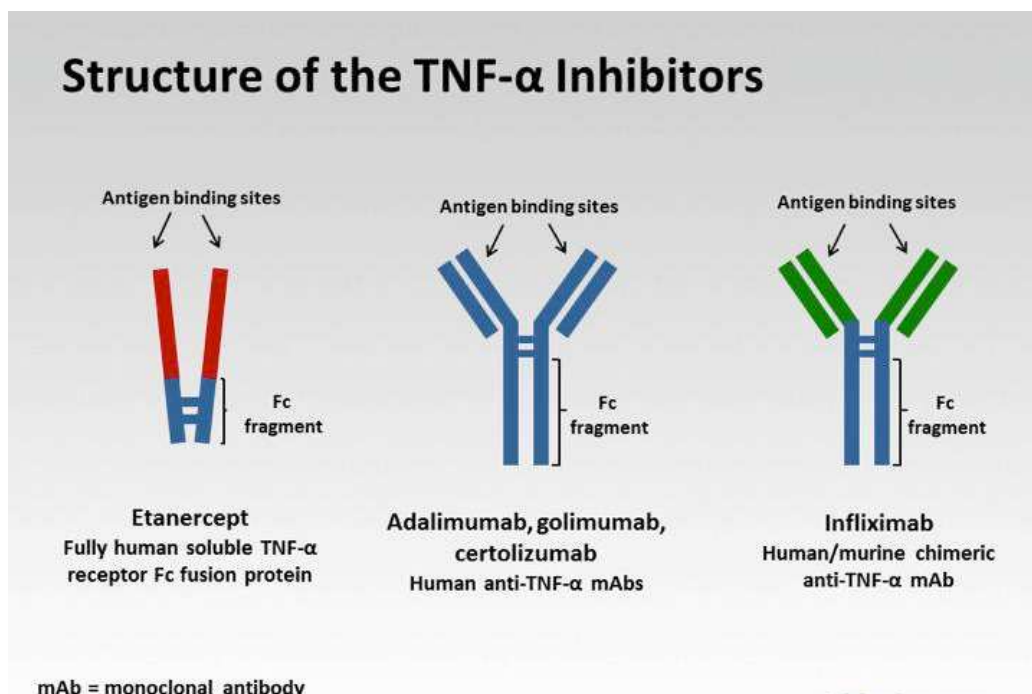
Dentro de este grupo existen fármacos biológicos (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab) y fármacos biosimilares, estos últimos son obtenidos mediante técnicas de ingeniería molecular, ADN recombinante o biotecnología y tienen estructuras idénticas a los fármacos biológicos, con los que comparten indicación terapéutica⁽¹⁴⁾. Su eficacia y seguridad están respaldadas por diversas investigaciones. Sin embargo, no se dispone de un biosimilar para cada una de las terapias originales ya existentes, existen tres fármacos biosimilares de infliximab y un biosimilar de etanercept.

El primer grupo que encontramos son los fármacos anti-TNF (factor de necrosis tumoral), podemos encontrar varios anticuerpos monoclonales, adalimumab, certolizumab, infliximab y golimumab y una proteína de fusión, etanercept. A continuación se muestra la información obtenida de la EMA (Agencia Europea del Medicamento)⁽¹⁵⁾

- **Infliximab**, se une específicamente al receptor de TNF α , tanto a la forma soluble como a la transmembrana, inhibiendo la actividad funcional de TNF α . Se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que no han respondido a terapias convencionales^{(16), (17)}.
- **Etanercept** actúa neutralizando al TNF- α Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas o moléculas de adhesión) que se inducen o regulan por el TNF. Se administra mediante inyección subcutánea, dos veces a la semana o una dosis doble semanal^{(18), (19)}.
- **Adalimumab**, se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con receptores de la superficie celular, se trata de un anticuerpo monoclonal. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. Se administra por vía subcutánea, en una dosis una vez a la semana, en semanas alternas^{(20), (21)}.

- **Certolizumab** es un fragmento de un anticuerpo monoclonal, se une con una alta afinidad y neutraliza el TNF- α soluble y unido a membrana. A este anticuerpo le falta una región que normalmente forma parte de los anticuerpos humanos (región Fc), lo que hace que no provoque reacciones de citotoxicidad ni apoptosis al no fijar el sistema del complemento^{(22), (23)}.
- **Golimumab** es un anticuerpo monoclonal que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas (soluble y de membrana) del TNF- α , impidiendo así su unión a los receptores^{(24), (25)}.

Estos tratamientos son de larga duración y se debe comprobar periódicamente el estado de la enfermedad para comprobar la efectividad del tratamiento.



Fármacos anti-TNF α ⁽²⁶⁾. Tanto adalimumab, como golimumab, certolizumab e infliximab son anticuerpos monoclonales, de modo que mantienen la estructura de los anticuerpos humanos. Sin embargo etanercept es una proteína de fusión que incluye parte del fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 y un receptor de TNF.

Secukinumab

A continuación pasamos al estudio más en profundidad de Secukinumab. Este fármaco ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de espondilitis anquilosante activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional, además está autorizado su uso para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos y en artritis psoriásica activa en monoterapia o en combinación con metotrexato en pacientes adultos que han mostrado respuesta inadecuada a tratamiento con FAMEs. El Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre secukinumab concluye, en base a los resultados obtenidos hasta la fecha, que este medicamento constituye una opción más en el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional.⁽²⁷⁾

Propiedades farmacológicas

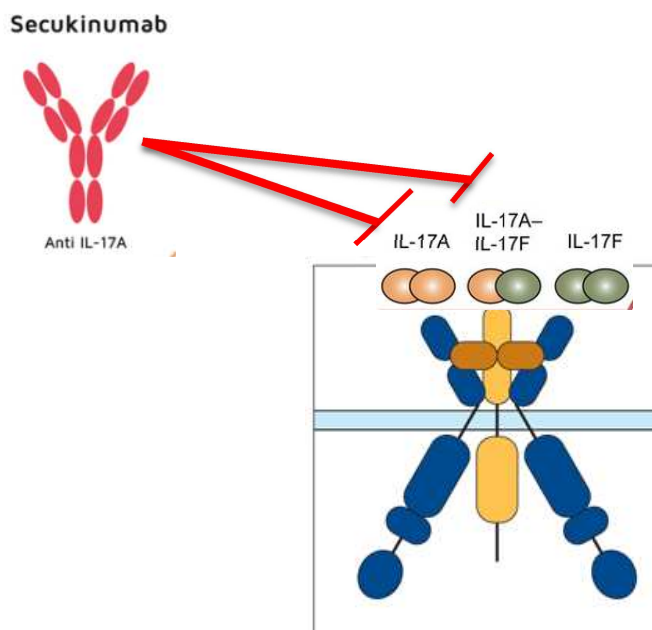
FARMACODINAMIA^{(27), (28)}

Secukinumab se engloba en el grupo terapéutico de los inmunosupresores, inhibidores de la interleucina.

→ Mecanismo de acción

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano (IgG1), es decir, una proteína que reconoce y se une específicamente a otra proteína humana llamada interleucina-17 (IL-17) y bloquea la unión de IL-17A con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células. Esta IL-17 es una glucoproteína dimérmica y se puede encontrar como un homodímero de dos cadenas IL-17A o como un heterodímero de una cadena IL-17A y una IL-17F. Cualquiera de estas combinaciones se pueden unir al receptor de IL-17.

El resultado de esta inhibición es el bloqueo de la liberación de otras citocinas, quimiocinas proinflamatorias y mediadores del daño tisular y la reducción de efectos mediados por la IL-17 que son los causantes de la enfermedad autoinmune e inflamatoria^{(3), (28)}.



Secukinumab, estructura de interleucinas 17A y F y zonas de unión con su receptor.
Secukinumab bloquea a IL-17A de forma que no es capaz de unirse al receptor^{(29), (30)}.

→ Efectos farmacodinámicos

En el inicio del tratamiento con secukinumab, las concentraciones séricas de IL-17A aumentan (tanto de la IL-17A libre como de la unida a secukinumab), posteriormente disminuye lentamente al comenzar el aclaramiento de los complejos secukinumab-IL-17A , lo que indica que secukinumab es capaz de unirse selectivamente a la IL-17A libre. Entre la segunda y tercera semana de tratamiento se produce una reducción en los niveles de proteína C reactiva, que es un marcador de la inflamación^{(3), (28)}.

→ Eficacia y seguridad

En espondilitis anquilosante, se ha evaluado la seguridad y eficacia de secukinumab mediante dos ensayos fase III, en pacientes que no mostraban mejoría a pesar del tratamiento con AINEs, corticosteroides o FAMEs. En ambos ensayos los pacientes tratados con secukinumab a una dosis creciente desde 10mg/kg hasta 75 o 150 mg en un caso y 75 o 150 mg desde el inicio en el otro ensayo, demostraron signos y síntomas de mejoría significativa a la semana 16, con una magnitud de respuesta y eficacia comparable, siguiendo los criterios ASAS (criterio de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis) y el índice funcional de actividad de Bath.

Los pacientes también mostraron mejoría en la movilidad espinal y en la función física y calidad de vida relacionada con la salud^{(3), (28)}.

FARMACOCINÉTICA

→ Absorción

La concentración máxima sérica de secukinumab, tras una primera administración subcutánea, se logra 5 o 6 días después de la administración. Después del primer mes de tratamiento con dosis semanales, la máxima concentración se alcanza a los 31-34 días. El estadio estacionario se alcanza después de 20 semanas de administración con regímenes mensuales. En la fase de mantenimiento los pacientes presentan concentraciones mayores frente las obtenidas con una sola administración^{(3), (28)}.

→ Distribución

El volumen de distribución de secukinumab tras una administración no es muy elevado, varía entre 7.10 y 8.60 L, lo que significa que el paso del medicamento a los compartimentos periféricos es limitado^{(27), (28)}.

→ Biotransformación y eliminación

La mayor parte de la eliminación de IgG ocurre mediante el catabolismo intracelular, tras endocitosis.

Tras el análisis farmacocinético de la población se ha establecido que el aclaramiento no es dosis ni tiempo dependiente, la vida de eliminación media se estimó en 27 días en los pacientes con espondilitis anquilosante^{(3), (28)}.

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios de reactividad cruzada en tejidos, farmacología de seguridad y estudios de toxicidad sobre la función reproductora (estudios no clínicos) no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Estos estudios se han realizado en una especie de mono que presenta una IL-17 a la que secukinumab es capaz de unirse. Un estudio de desarrollo embrionofetal efectuado en mono, no mostró toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenicidad cuando secukinumab se administró durante la organogénesis o hacia el final de la gestación^{(3), (28)}.

Posología y forma de administración

Este medicamento se presenta como polvo para solución inyectable por lo que debe administrarse por vía subcutánea. La primera administración se realiza por el personal de enfermería del centro sanitario, lo que supone un incremento en el gasto que supone el uso de secukinumab.

Para la espondilitis anquilosante la dosis recomendada es de 150 mg que se administra semanalmente durante 5 semanas y posteriormente, mensualmente en la fase de mantenimiento. En todas las indicaciones debe considerarse la interrupción del tratamiento si hay ausencia de respuesta en la semana 16 del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años). No se han estudiado el uso de secukinumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni en población pediátrica⁽³⁾.

→ Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a alguno de los excipientes⁽³⁾.

→ Advertencias y precauciones especiales de empleo

Secukinumab puede aumentar el riesgo de infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas o micosis mucocutáneas, sin embargo no es necesario interrumpir el tratamiento en estos casos.

En pacientes con enfermedad de Crohn puede producirse un empeoramiento de la enfermedad a lo largo del tratamiento con secukinumab⁽³⁾.

→ Interacción con otros medicamentos.

No se deben administrar vacunas elaboradas con microorganismos vivos simultáneamente con secukinumab al tratarse de un depresor del sistema inmune.

No se ha observado interacción al administrar este medicamento junto a otras terapias como metotrexato y/o corticosteroides^{(3), (28)}.

CONCLUSIONES

- Como hemos visto, las enfermedades de tipo inflamatorio y autoinmune se producen a raíz de un complejo proceso de activación a distintos niveles, tanto celulares como moleculares.

Su etiología es compleja y por tanto su tratamiento también lo es; existen diversas dianas sobre las que podemos actuar, aunque no siempre es sencillo establecer los mecanismos en los que actúan tanto los fármacos como los propios agentes causantes de la enfermedad.

Además, se trata de enfermedades que suponen un fuerte impacto a nivel físico y emocional de los afectados por lo que la investigación y el descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas se hacen verdaderamente necesarios.

- Así pues, a la vista de los resultados que se han obtenido con los tratamientos convencionales y el nivel de mejoría que ha supuesto en el avance de la enfermedad y por tanto en la calidad de vida de los pacientes, los nuevos tratamientos biológicos suponen un progreso considerable. Pueden suponer un impacto económico mayor y la forma de administración también presenta mayor problemática al sustituir la ingesta oral por la inyección subcutánea, sin embargo la posibilidad de espaciar las administraciones y por encima de todo, lograr el actuar sobre la enfermedad misma y no sólo sobre sus síntomas nos hacen ver que estamos frente a un beneficio real.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos

AP: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

AS: Espondilitis Anquilosante, por sus siglas en inglés *Ankylosing Spondylitis*

ASAS: Equipo de evaluación de espondiloartritis, por sus siglas en inglés *Assessment of SpondyloArthritis group*

CEADE: Coordinadora Española de Asociaciones de Pacientes de Espondiloartritis

CÉLULAS NK: células Natural Killer

COX: Ciclooxygenasa

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo, por sus siglas en inglés *European League Against Rheumatism*

FAME: Fármacos Modificadores de la Enfermedad

FACTOR DE CRECIMIENTO GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, por sus siglas en inglés *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*

IL: Interleucina

SER: Sociedad Española de Reumatología

TNF: Factor de Necrosis Tumoral, por sus siglas en inglés *Tumoral Necrosis Factor*

TNFR: Receptor de Factor de Necrosis Tumoral, por sus siglas en inglés *Tumoral Necrosis Factor Receptor*

Bibliografía

1. Fundación Española de Reumatología <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/espondilitis/>
2. Delves P., Martin S., Burton D., Roitt I. Roitt - Inmunología Fundamentos. 12ª ed. Editorial Médica Panamericana. 2014
3. Ficha técnica Secukinumab
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
4. Atlas de Espondiloartritis Axial en España 2017
https://www.espondiloartritisaxial.org/atlas/img/AtlasEA_2017_v5-C.pdf
5. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A., Regel A., et al 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis
<http://ard.bmj.com/content/early/2017/01/13/annrhumdis-2016-210770?paper=1>
6. Recomendaciones, Coordinadora Española de Asociaciones de Espondiloartritis
<https://www.espondiloartritisaxial.org/recomendaciones>

7. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC_-_Tratamiento_EspAax_APs_DEF.pdf
8. Opciones de tratamientos, Fundación Española de Reumatología, analgésicos <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos/analgesicos/>
9. Opciones de tratamientos, Fundación Española de Reumatología, antiinflamatorios <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos/antiinflamatorios/>
10. Opciones de tratamientos, Fundación Española de Reumatología, corticoides <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos/corticoides/>
11. Opciones de tratamientos, Fundación Española de Reumatología, Fármacos Modificadores de la Enfermedad <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos/farmacos-modificadores-de-la-enfermedad-fame/>
12. Opciones de tratamientos, Fundación Española de Reumatología, terapias biológicas <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos/terapias-dirigidas/>
13. Juanola Roura X., Zarco Montejo P., Sanz Sanz J., Muñoz Fernandez S., Mulero Mendoza J., Francisco Linares L., Gratacós Masmitja J., et al *Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica* <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X11000131>
14. Gómez Centeno T., *Rituximab y abatacept en la artritis reumatoide* <http://www.reumatologiaclinica.org/es/rituximab-abatacept-artritis-reumatoide/articulo/S1699258X09000382/>
15. Buscador medicamentos Agencia Europea del Medicamento http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
16. Ficha técnica Infliximab http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
17. Sociedad Española de Reumatología, ficha Infliximab https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/95_Infliximab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
18. Ficha técnica Etanercept http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
19. Sociedad Española de Reumatología, ficha Etanercept https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/92_Etanercept_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
20. Ficha técnica Adalimumab http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
21. Sociedad Española de Reumatología, ficha Adalimumab https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/86_Adalimumab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
22. Ficha técnica Certolizumab http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
23. Sociedad Española de Reumatología, ficha Certolizumab https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/90_Certolizumab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf

24. Ficha técnica Golimumab
[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
25. Sociedad Española de Reumatología, ficha Golimumab https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/94_Golimumab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
26. Fleischman R., et al. Mol interv. 2003;6:310-318
27. *Informe de posicionamiento terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en espondilitis anquilosante* (18/03/2016)
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cosentyx-secukinumab.pdf>
28. Sociedad Española de Reumatología, ficha Secukinumab https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/97_Secukinumab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
29. Dhavalkumar D Patel, David M Lee, Frank Kolbinger, Christian Antoni *Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases*
http://ard.bmj.com/content/72/suppl_2/iii1167
30. Lønnberg A, Zachariae C, Skov L *Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis*
<https://www.dovepress.com/targeting-of-interleukin-17-in-the-treatment-of-psoriasis-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>