



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

TESIS

**EFFECTIVIDAD DE ANTI IL – 17 VERSUS ANTI TNF EN PACIENTES CON ESPONDILITIS
ANQUILOSANTE Y FALLA PRIMARIA O SECUNDARIA A TRATAMIENTO DE PRIMERA
ELECCIÓN**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ESPERANZA PÉREZ ÁLVAREZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS

CIUDAD DE MÉXICO

SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EFFECTIVIDAD DE ANTI IL - 17 VERSUS ANTI TNF EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y FALLA PRIMARIA O SECUNDARIA A TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCIÓN



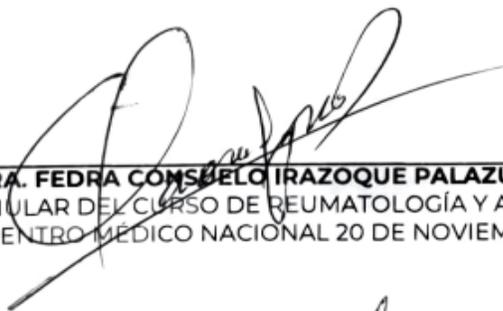
DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. PAUL MONDRAGÓN CONTRERAS
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. ESPERANZA PÉREZ ALVAREZ
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y AUTOR DE TESIS



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIAL DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"**

**Dirección
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación**

Oficio: No. **96.230.1.3.2/1885/2022**

Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**
Ciudad de México a 15 de septiembre del 2022

Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos
Responsable del Proyecto
Servicio Reumatología.
Presente.

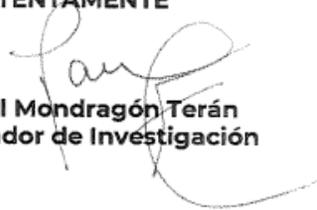
Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Efectividad de anti IL - 17 versus anti TNF en pacientes con espondilitis anquilosante y falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **404. 2022**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Reumatología** del residente: **Dra. Esperanza Pérez Álvarez** que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE


Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Vo. Bo.


Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc*

Av. Félix Cuevas No. 540 Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14465 www.issste.gob.mx



ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	7
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación	16
Justificación	17
Hipótesis	18
Objetivos	19
Metodología	20
Criterios de inclusión	21
Procesamiento y análisis estadístico	22
Resultados	23
Discusión	45
Conclusión	49
Bibliografía	51

Resumen

Introducción: La espondilitis anquilosante (EA) es una espondiloartropatía, la cual como todas ellas se caracteriza por procesos inflamatorios crónicos con participación de la autoinmunidad. El Colegio Mexicano de Reumatología, así como el Colegio Americano de Reumatología recomiendan el uso de primera línea de analgésicos no esteroideos, en los pacientes que persisten con actividad a nivel periférico se recomienda el inicio de sulfasalazina o metotrexate. Para las manifestaciones axiales que no responden al uso de analgésicos no esteroideos, recomienda la terapia con anti TNF o el uso de anti IL-17.

Objetivo: Comparar la efectividad de anti IL – 17 versus anti TNF en pacientes con espondilitis anquilosante y falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección.

Material y métodos: Se realizó un estudio con diseño de Cohorte histórica. Del registro de pacientes del servicio de Reumatología se seleccionaron a los pacientes que cumplieran con los criterios de selección y del expediente clínico se registraron variables demográficas y las variables de respuesta a los tratamientos mencionados. La recolección de datos se realizó en un lapso de 3 meses de junio 2022 a agosto 2022, se tomaron expedientes de pacientes atendidos desde 1990 hasta 2021.

Resultados: Se incluyeron a 25 pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante que habían hecho falla primaria o secundaria a tratamiento

con un primer anti TNF, al 80% de ellos se le inició un segundo anti TNF al momento de hacer la falla, al 20% de ellos se le inició un anti IL-17. Con base en la escala de BASDAI se observó que a los 3 meses en el grupo de anti TNF el 85% tuvo una respuesta adecuada en comparación con el 60% del grupo de anti IL-17. A los 6 meses se mantuvo el 85% de los pacientes en el grupo de anti TNF con una adecuada respuesta y una disminución al 40% de los pacientes en el grupo de anti IL-17. Con base a la escala de ASDAS que toma en consideración reactantes de fase aguda, en el grupo de anti TNF se alcanzó una respuesta adecuada en un 90% a los 3 y 6 meses en comparación con el grupo de anti IL-17 en el cual solo el 40% tuvo una respuesta adecuada en 3 y 6 meses, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Conclusión

Los resultados obtenidos en este trabajo indican que la eficacia de Secukinumab es menor que los anti TNF en el manejo de pacientes que hacen falla a tratamiento primaria o secundaria a un primer anti TNF.

Palabras clave

Espondilitis anquilosante, anti TNF, anti IL-17.

Abstract

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is a spondyloarthropathy, like all of them is characterized by chronic inflammatory with involvement of autoimmunity. The Mexican College of Rheumatology, as well as the American College of Rheumatology recommend like first line use of non-steroidal analgesics; in patients who persist with peripheral activity, the initiation of sulfasalazine or methotrexate is recommended. For axial manifestations that do not respond to the use of non-steroidal analgesics, the use of anti-TNF or anti-IL-17 is recommended.

Objective: To compare the effectiveness of anti IL - 17 versus anti TNF in patients with ankylosing spondylitis and primary or secondary failure to first choice treatment.

Material and methods: We conducted a study with a historical cohort design. Patients who met the selection criteria were selected from the Rheumatology service patient registry and demographic variables and variables of response to the aforementioned treatments were recorded from the clinical record. Data collection was carried out over a period of 3 months from June 2022 to August 2022, and records were taken from patients treated from 1990 to 2021.

Results: We included 25 patients with a diagnosis of ankylosing spondylitis who had made primary or secondary failure to treatment with a first anti-TNF, 80% of them were started on a second anti-TNF at the time

of failure, 20% of them were started on an anti IL-17. Based on the BASDAI scale, it was observed that at 3 months in the anti-TNF group 85% had an adequate response compared to 60% in the anti-IL-17 group. At 6 months 85% of patients in the anti-TNF group had an adequate response and a decrease to 40% of patients in the anti-IL-17 group. Based on the ASDAS scale that takes into consideration acute phase reactants, in the anti-TNF group an adequate response was achieved in 90% at 3 and 6 months compared to the anti-IL-17 group in which only 40% had an adequate response at 3 and 6 months, this difference being statistically significant.

Conclusion

The results obtained in this work indicate that the efficacy of Secukinumab is lower than that of anti-TNF in the management of patients who fail primary or secondary treatment to a first anti-TNF.

Key words

Ankylosing spondylitis, anti TNF, anti IL-17.

Antecedentes

La espondilitis anquilosante (EA) es un tipo común de espondiloartropatía, una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta articulaciones de la columna, articulaciones sacroilíacas y tejidos blandos adyacentes, causando dolor crónico y en casos avanzados fibrosis y calcificación con fusión de la columna y pérdida de flexibilidad. La prevalencia en poblaciones específicas tiene una clara correlación con el antígeno leucocitario humano B 27 (HLA - B27). La prevalencia de HLA B27 en blancos no hispanos es de 7.5%, en americanos-mexicanos del 4.6% y en negros no hispanos del 1.1% (1), en México es de 0.1 % (2). La mayor incidencia se reporta en hombres en una relación de 2-3:1 respecto a mujeres. La enfermedad usualmente inicia en la tercera década de la vida, en pacientes HLA – B27 positivo se presenta alrededor de 5 años antes. (1-4).

Se describe como factor de riesgo el microbioma principalmente del intestino como lachnospiraceae, veillonellacear, prevotellaceae, porphyromonadaceae y bacteroides. En cuanto a la patogénesis HLA B – 27 pertenece a la proteína de superficie CPH -1, codificada por el gen CPH B, en el cromosoma 6. Aparte de la asociación con HLA - B27, otros dos loci se han asociado con relevancia funcional: Aminopeptidasa del retículo endoplásmico, la cual se encuentra involucrada en la presentación de

antígeno a través del Complejo Principal de Histocompatibilidad clase 1 y el receptor de interleucina 23, la cual activa las células T cooperadoras, las cuales secretan interleucina 17 (3).

La IL - 17 es una citocina inflamatoria involucrada en la defensa contra infecciones bacterianas y fúngicas. IL - 17 también contribuye a la inflamación crónica y parece tener un papel fundamental en la Espondilitis Anquilosante. La IL - 23 es una citocina producida principalmente por las células presentadoras de antígenos, como macrófagos, células dendríticas, y junto con otras citocinas, como IL -1 e IL -6, promueven la polarización hacia las células que expresan IL - 17. Hay varias poblaciones de linfocitos productores de IL - 17 tanto en tejido entésico como en el hueso perientésico. Una vez secretada la IL -17 desencadena la estimulación de macrófagos, fibroblastos, células epiteliales y endoteliales, lo que inicia la liberación de quimiocinas y citocinas proinflamatorias, como TNF -a, IL -6 e IL -1. La IL - 17 estimula la diferenciación y proliferación osteoblástica, por lo tanto, promueve la formación y regeneración ósea. La interleucina 17 (IL -17) y su receptor se identificaron por primera vez en 1993, se han descrito seis isoformas de IL -17 designadas de la A a la F, pero es la IL -17A y luego la IL - 17F las que tienen el papel más importante en la enfermedad inflamatoria (4).

La inflamación característica de la EA ocurre en la interfase entre el cartílago y el hueso en las articulaciones sacroilíacas, columna y entesis. El estrés mecánico puede ser un factor importante de iniciación y probablemente de mantenimiento de inflamación, lo cual explica los sitios de afectación esquelética. La formación de hueso nuevo se presenta en consecuencia de daño óseo previo como parte del proceso de reparación (3). La espondilitis anquilosante usualmente se asocia con inflamación crónica estando involucradas células dendríticas, macrófagos, natural killer y células del sistema inmune adaptativo, las cuales producen citocinas cruciales en el desarrollo de esta entidad (1).

Los pacientes con EA presentan dolor de tipo inflamatorio y rigidez predominantemente de espalda baja y pelvis, el dolor se describe sordo y profundo, de inicio insidioso con exacerbación nocturna. La artritis y la entesitis son las manifestaciones periféricas más comunes (30 – 50%), se presentan predominantemente en extremidades inferiores, de comportamiento asimétrico, otro signo poco común es la dactilitis. La fatiga es un síntoma asociado con actividad de la enfermedad, afecta a un tercio de los pacientes. La uveítis anterior es la manifestación extraarticular más frecuente, se presenta con una duración limitada, de inicio agudo y unilateral alternante. Es poco frecuente la presencia de psoriasis y enfermedad intestinal inflamatoria (5).

Los criterios de clasificación utilizados para EA son los de Nueva York, de los cuales para tener un diagnóstico definitivo se debe cumplir un criterio radiológico y al menos un criterio clínico, para un diagnóstico probable de deben cumplir 3 criterios clínicos. La proyección ideal para evaluar las articulaciones sacroilíacas es la de Ferguson, se determina el grado de sacroillitis del 0 al IV, que va desde una radiografía normal hasta anquilosis completa de articulaciones sacroilíacas. Las siguientes maniobras se realizan para evaluar el involucro de columna: test de Shober modificado evalúa la flexión anterior lumbar, movimiento lateral de columna evalúa la flexión lateral de columna lumbosacra, la maniobra Occipucio-Pared determina la movilidad de columna cervical y la medición de expansión torácica evalúa el movimiento de tórax. En la radiografías de columna se puede observar vértebras cuadradas, lo cual indica osteítis y erosiones consecuentes de las superficies anterosuperior e inferior; la osificación de los ligamentos espinales que une a los discos intervertebrales causa protuberancias características dando la apariencia de columna en bambú (6).

Para evaluar la respuesta al tratamiento, así como actividad de la enfermedad se calcula el índice de BASDAI, el cual es un índice que consta de 6 ítems que evalúa fatiga, dolor a nivel axial, dolor o tumefacción de articulaciones periféricas, intensidad de rigidez articular matutina, así

como duración de la misma y el grado de malestar en zonas dolorosas al tacto. El índice de ASDAS aparte de los ítems clínicos toma en cuenta reactantes de fase aguda (7). Se habla de actividad de la enfermedad con BASDAI ≥ 4 o un ASDAS ≥ 2.1 . Una respuesta a tratamiento se representa por un cambio en el ASDAS > 1.1 o un BASDAI > 2 .

En cuanto al tratamiento el Colegio Mexicano de Reumatología y el Colegio Americano de Reumatología recomienda de manera condicional el uso de primera línea de analgésicos no esteroideos (AINES) en pacientes con EA activa, la elección dependerá de la severidad de los síntomas, preferencias del pacientes y comorbilidades del paciente, particularmente gastrointestinales, renales y cardiovasculares, el uso continuo de AINE resulta en un enlentecimiento de la fusión de la columna observada por radiografía a los 2 años en comparación del uso a demanda (2). En los pacientes que a pesar del uso de AINEs continúan con actividad de la enfermedad, se recomienda el inicio de sulfasalazina, metotrexate para las manifestaciones periféricas, de igual manera se recomienda el uso de terapia con anti TNF en pacientes que no hayan presentado respuesta con AINEs, el uso de Secukinumab o Ixekizumab se recomienda en caso de que no se haya presentado respuesta adecuada con el uso de un primer anti TNF en la guía ACR de tratamiento de Espondilitis Anquilosante (8), a diferencia de las recomendaciones emitidas por el Colegio Mexicano de

Reumatología quienes colocan en un mismo nivel de evidencia a la terapia anti TNF y los inhibidores de interleucina 17A (2). El tratamiento con rituximab, abatacept, ustekinumab o inhibidores de IL-6 no se encuentra recomendado por la falta de evidencia de eficacia. Se ha observado que discontinuar la terapia biológica una vez alcanzada la remisión representa un riesgo del 60% - 74% de recaída (8).

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa recombinante completamente humano que es un antagonista selectivo de IL 17A (4). El primer estudio que evaluó la eficacia de Secukinumab en la EA fue un estudio realizado en el 2013, en ocho centros de Europa, fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. Se comparó Secukinumab versus placebo, se evaluó ASAS 20 a las 6 semanas, el 61% de los pacientes del grupo en el que se utilizó Secukinumab cumplió el objetivo primario mientras que en el grupo asignado a placebo el 17% alcanzó el objetivo primario. Dentro del subanálisis se observó que los pacientes que utilizaron Secukinumab presentaron una disminución rápida y significativa de reactantes de fase aguda así como disminución de lesiones inflamatorias en la columna por resonancia magnética (9).

En un estudio realizado en Zurich se evaluó la efectividad de Secukinumab versus un anti TNF alternativo en pacientes con espondilitis axial con uso previo de un anti TNF se evaluó con BASDAI50 a un año sin encontrarse diferencia significativa entre ellos (10).

Planteamiento del problema

La espondilitis anquilosante pertenece al espectro de espondiloartritis, si bien la incidencia en México es baja, con frecuencia el tratamiento representa un reto por las frecuentes fallas primarias o secundarias a terapia inicial con AINE y anti TNF, estando descrita la formación de anticuerpos contra estos últimos que condicionan la falta de respuesta, por lo que es importante tener alternativas terapéuticas en el manejo de estos pacientes. El uso de terapia biológica contra IL 17 A ya se encuentra descrita en las guías de tratamiento como opción en los pacientes que presentan falla primaria o secundaria a un primer anti TNF, pero en nuestra experiencia aparentemente estas diferencias no son relevantes.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias en la efectividad de anti IL – 17 versus anti TNF en pacientes con espondilitis anquilosante y falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección.

Justificación

La espondilitis anquilosante pertenece al espectro de espondiloartropatías, su incidencia en México apenas se encuentra reportada en un 0.09%, sin embargo, para nuestra población y en particular para nuestro Centro Médico representa un reto terapéutico, debido a que las comorbilidades de nuestra población impiden el uso indiscriminado de analgésicos no esteroideos, por otra parte, está descrita la falla a anti TNF por la formación de anticuerpos contra estos, recurriendo a la administración de anti IL-17 A, aunque en nuestra experiencia la efectividad no ha sido relevante.

Se propone comparar la efectividad de anti IL-17 y anti TNF para identificar la mejor alternativa de tratamiento en pacientes con espondilitis anquilosante que mejore la atención médica que se ofrece a los pacientes con esta enfermedad.

Hipótesis

H1: La efectividad de anti IL – 17 versus anti TNF en pacientes con espondilitis anquilosante y falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección es significativamente diferente.

Objetivo general:

Comparar la efectividad de anti IL – 17 versus anti TNF en pacientes con espondilitis anquilosante y falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección.

Objetivos específicos:

Describir la respuesta a monoterapia con anti TNF.

Describir qué porcentaje de pacientes tiene HLA B27 positivo.

Describir tiempo de respuesta en primer anti TNF.

Describir la respuesta a anti IL-17 A.

Metodología

Diseño y tipo de estudio

Cohorte histórica

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con espondilitis anquilosante que hayan presentado fallado a un primer inhibidor de TNF y se haya optado por un inhibidor de IL -17 o un segundo inhibidor de TNF como segunda opción terapéutica. En el servicio de Reumatología actualmente se han atendido a 60 pacientes con Espondilitis Anquilosante.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante que han fallado a un tratamiento inicial con anti TNF e iniciaron como segunda línea un segundo anti TNF o un anti IL 17 en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante que se encuentran en seguimiento por el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que hayan presentado falla terapéutica a un primer inhibidor de TNF.

Tiempo de ejecución

6 meses

Criterios de inclusión

Diagnóstico de Espondilitis Anquilosante de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York de 1984.

Pacientes que hayan presentado falla al uso de un primer anti-TNF.

Pacientes mayores de 16 años.

Hombres y mujeres.

Criterios de exclusión

Pacientes que hayan recibido más de un tratamiento con anti TNF al momento de realizar la falla a tratamiento con anti TNF.

Criterios de eliminación

Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos. Las comparaciones de proporciones se realizaron con pruebas χ^2 de Pearson y prueba exacta de Fisher cuando se observó un valor esperado por casilla <5 . Se realizó la comparación de medias con la prueba t de Student para aquellas variables continuas con distribución normal y comparación de distribución con la prueba de rangos de Wilcoxon como opción no paramétrica. En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.0.

Resultados

Se evaluó la información de 25 pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección atendidos en el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, para comparar la efectividad de anti IL-17 y anti TNF como medicamentos de segunda elección.

La población de estudio estuvo conformada por pacientes femeninos en el 28% (n=7) y pacientes masculinos en el 72% (n=18) (Figura 1). La edad presentó una media muestral de 52 años (DE 11.8) y un rango de 21 a 74 años; con una distribución que se aproximó a la normal ($p=0.718$) (Figura 2 y 3). Se registró que el 12% (n=3) de los pacientes tenía el antecedente de uveítis (Figura 4) y que el 36% (n=9) contaba con HLA B27 positivo (Figura 5). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 11.84 años (DE 8.1) y un rango de 1 a 31 años; con una distribución que se aproximó a la normal ($p=0.2$) (Figura 6). Al momento de la falla del tratamiento de primera elección el 44% (n=11) de los pacientes utilizaba sulfasalazina y el 4% (n=1) metotrexate (Figura 7 y 8). En la tabla 1 se muestra la frecuencia y proporción de los medicamentos anti TNF utilizados al momento de la falla (Figura 9). El tiempo promedio de uso de anti TNF fue de 4.8 años (DE 3) y un rango de 1 a 11 años; con una distribución que se aproximó a la normal ($p=0.83$) (Figura 10).

Figura 1. Género de pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

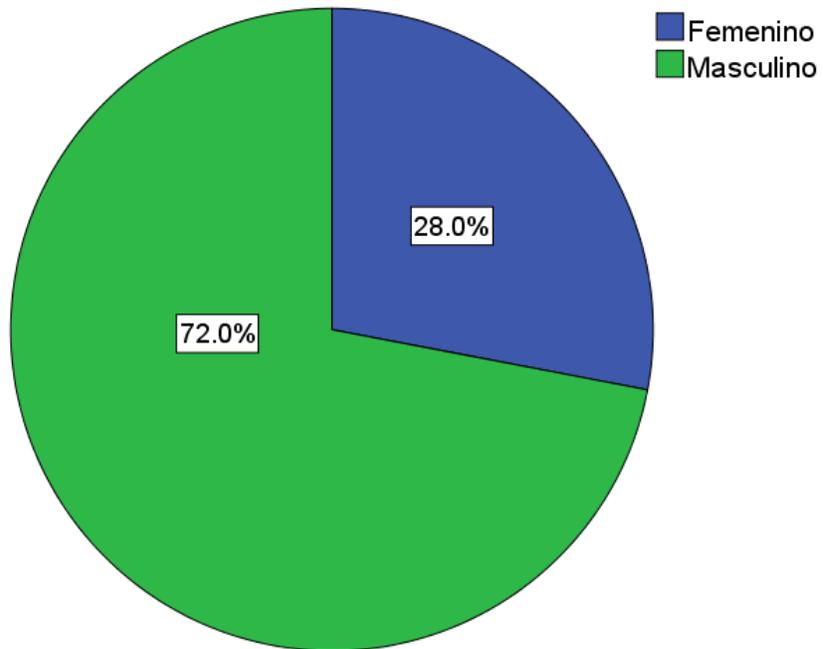


Figura 2. Frecuencia de edad en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

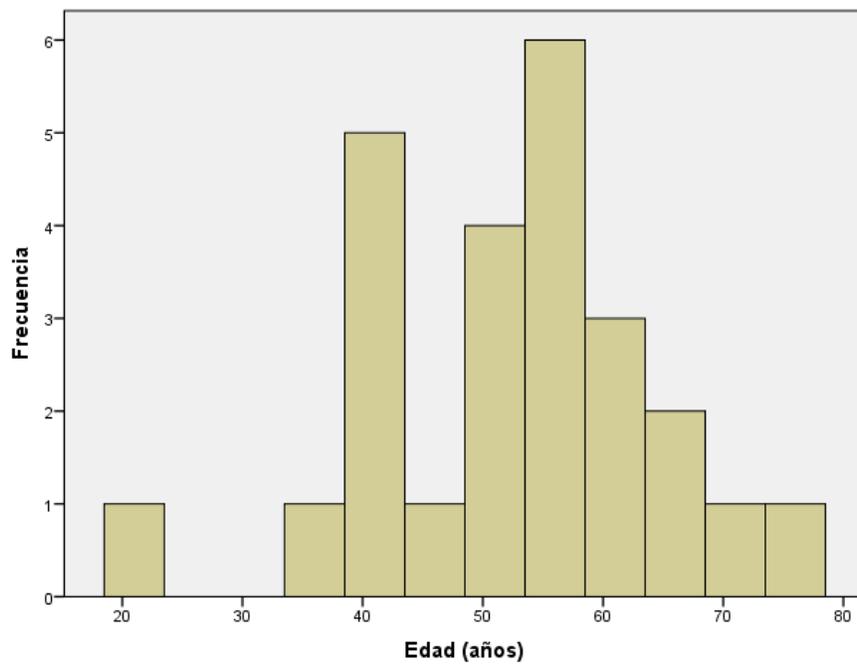


Figura 3. Distribución de edad en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

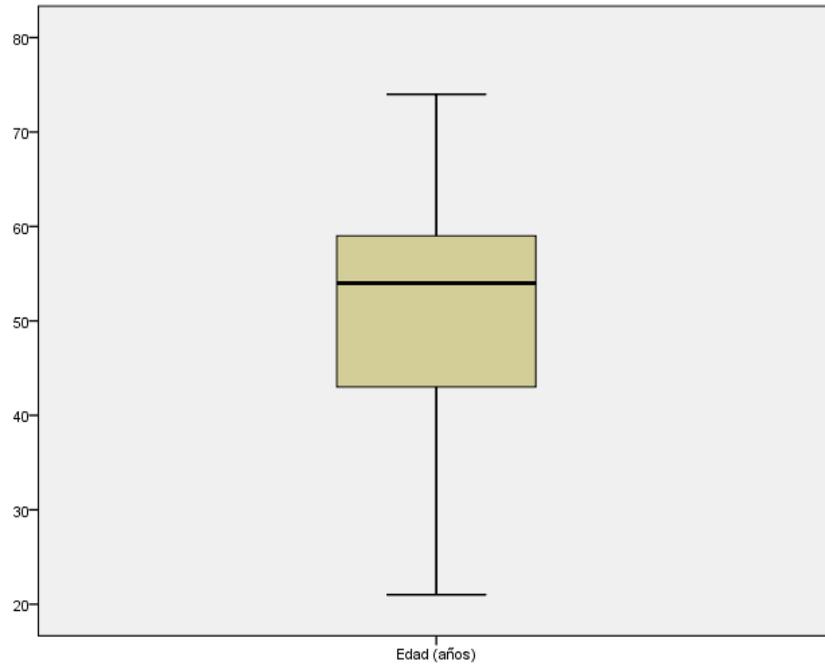


Figura 4. Antecedente de uveítis en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

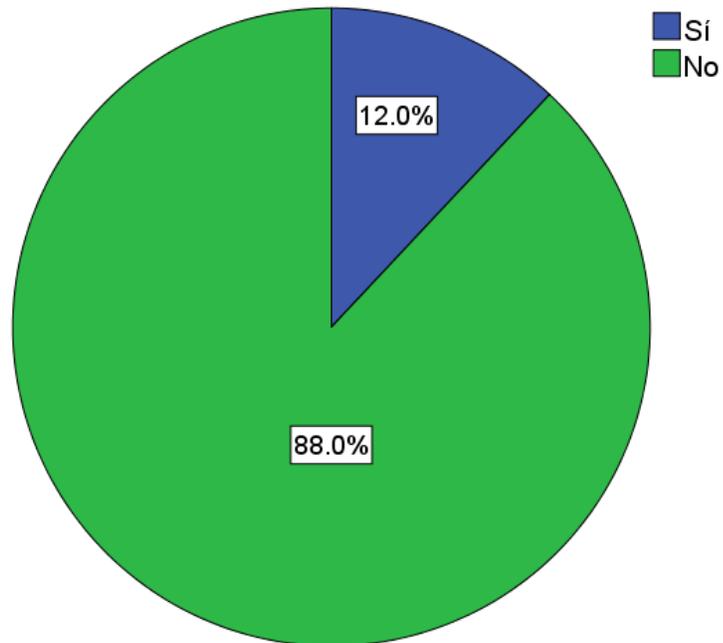


Figura 5. HLA B27 en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

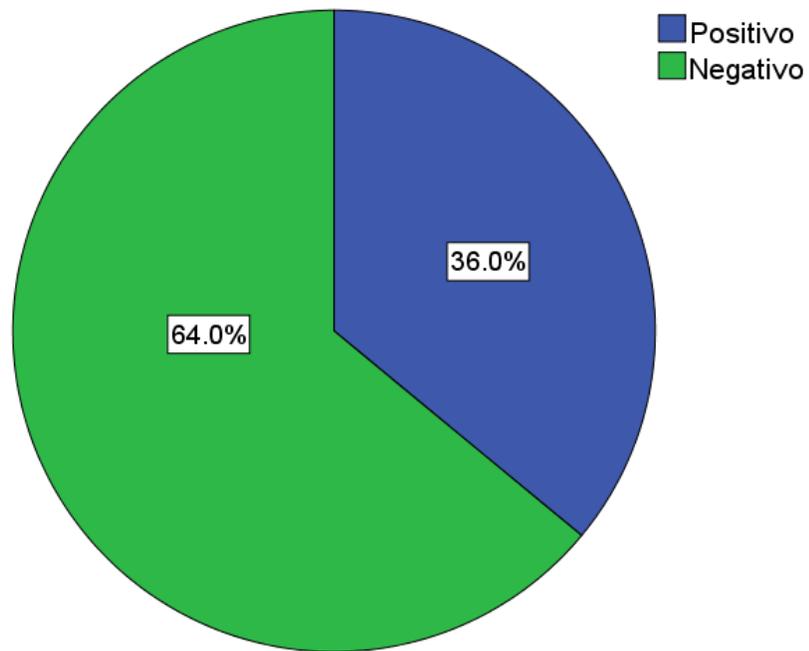


Figura 6. Años de diagnóstico en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

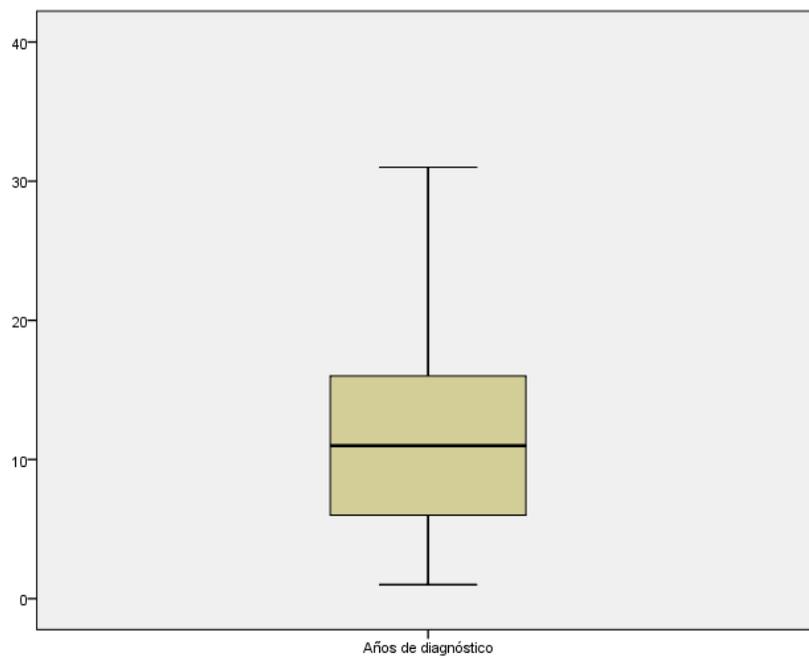


Figura 7. Uso de sulfasalazina en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

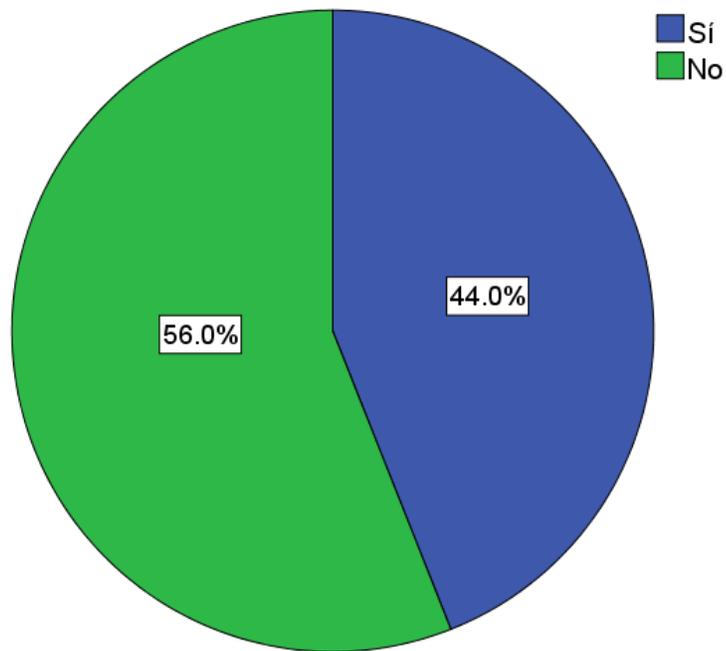


Figura 8. Uso de metotrexate en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

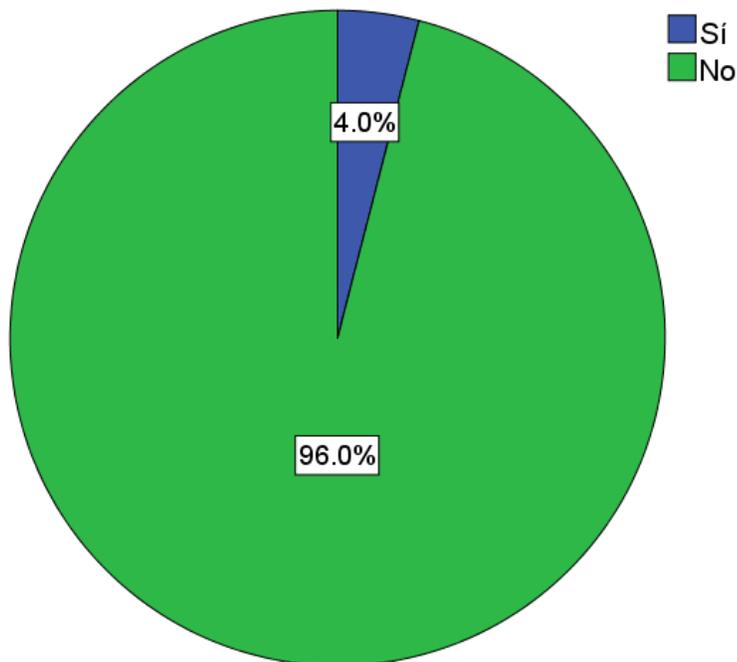


Tabla 1. Medicamentos anti TNF utilizados en el momento de la falla al tratamiento de primera línea en pacientes con espondilitis anquilosante

Tratamiento	Frecuencia (n)	Proporción (%)
Infliximab	11	44
Adalimumab	5	20
Etanercept	5	20
Golimumab	1	4
Certolizumab	3	12

Figura 8. Uso de anti TNF en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

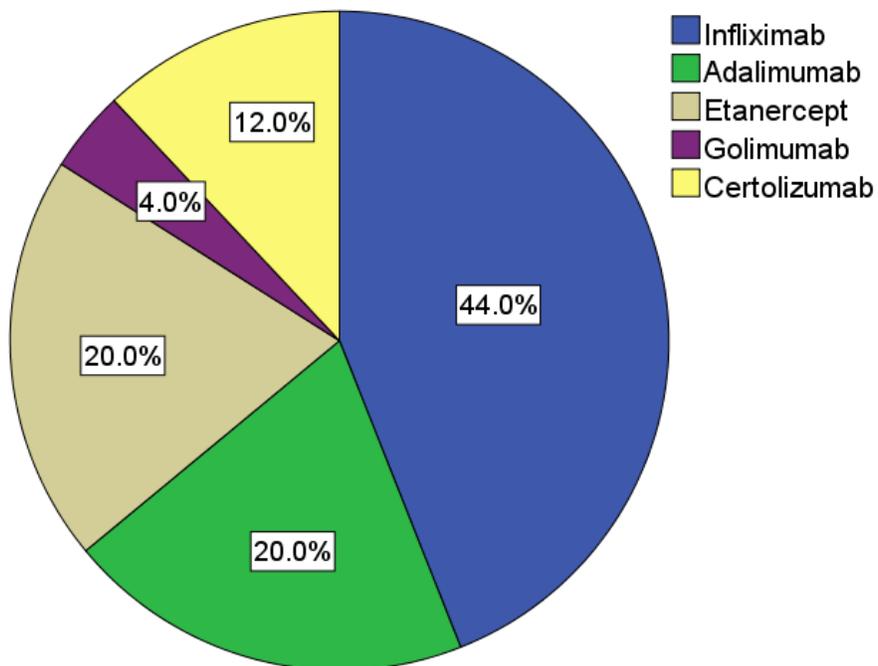
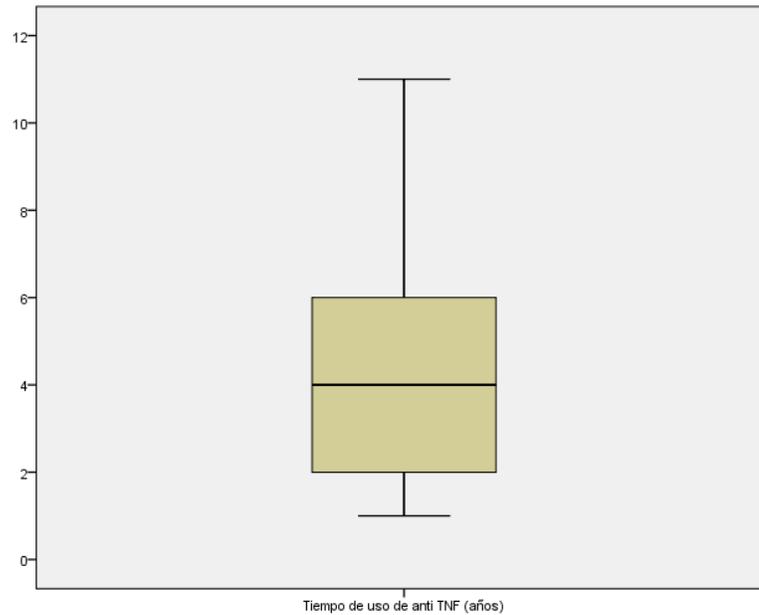


Figura 10. Años de uso de anti TNF en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección



Para el tratamiento de segunda línea se utilizó secukinumab en el 20% (n=5) de los pacientes y se cambió el medicamento inicial por otro anti TNF en el 80% (n=20). En la tabla 2 se muestra la frecuencia y proporción de los medicamentos utilizados como segunda línea de tratamiento (Figura 11). El medicamento anti TNF de segunda línea más empleado fue el adalimumab en el 48% (n=12) de los pacientes. No hubo diferencias significativas entre el medicamento de segunda elección (secukinumab vs anti TNF) y el género, antecedente de uveítis, HLA B27 ni el tiempo de uso de anti TNF (Figura 12-15). No obstante, los pacientes tratados con secukinumab presentaron una edad promedio mayor de 12.2 años (IC95%

0.9 – 23.5, $p=0.035$) y un tiempo de diagnóstico promedio mayor de 16 años (IC95% 10.8 – 21.1, $p<0.001$) (Figura 16 y 17).

Tabla 2. Medicamentos de segunda línea utilizados en pacientes con espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria de tratamiento de primera elección

Tratamiento	Frecuencia (n)	Proporción (%)
Secukinumab	5	20
Infliximab	1	4
Adalimumab	12	48
Etanercept	1	4
Golimumab	4	16
Certolizumab	2	8

Figura 11. Medicamentos de segunda línea utilizados en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

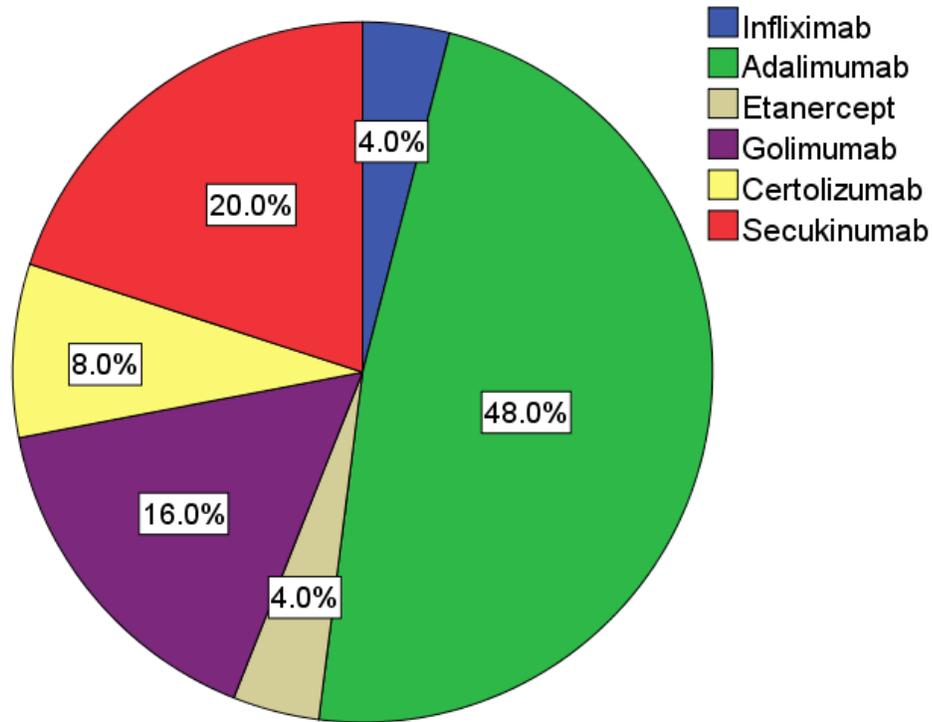


Figura 12. Comparación de género y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

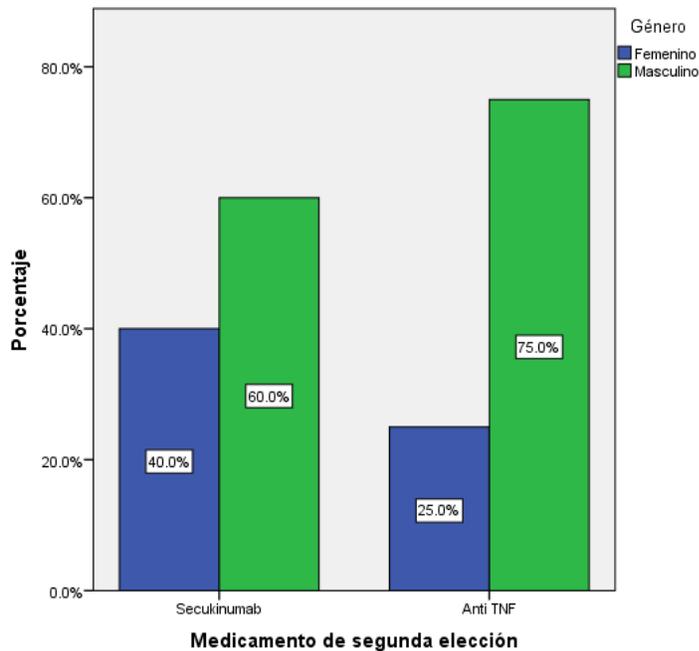


Figura 13. Comparación de antecedente de uveítis y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

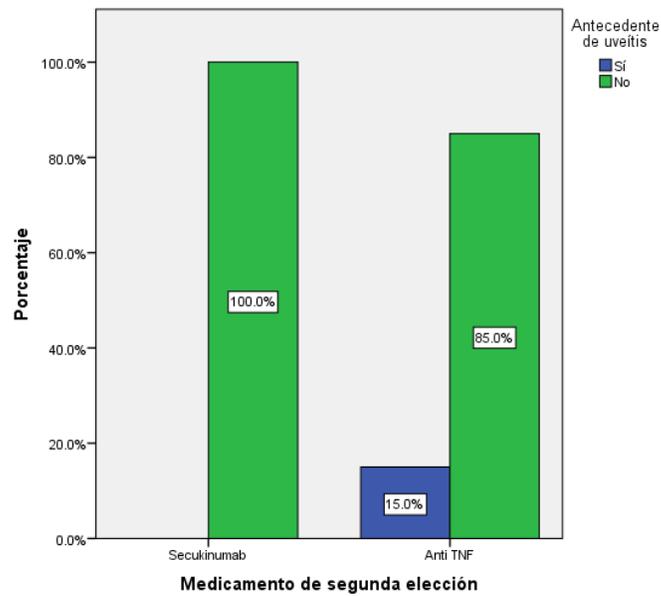


Figura 14. Comparación de HLA B 27 y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

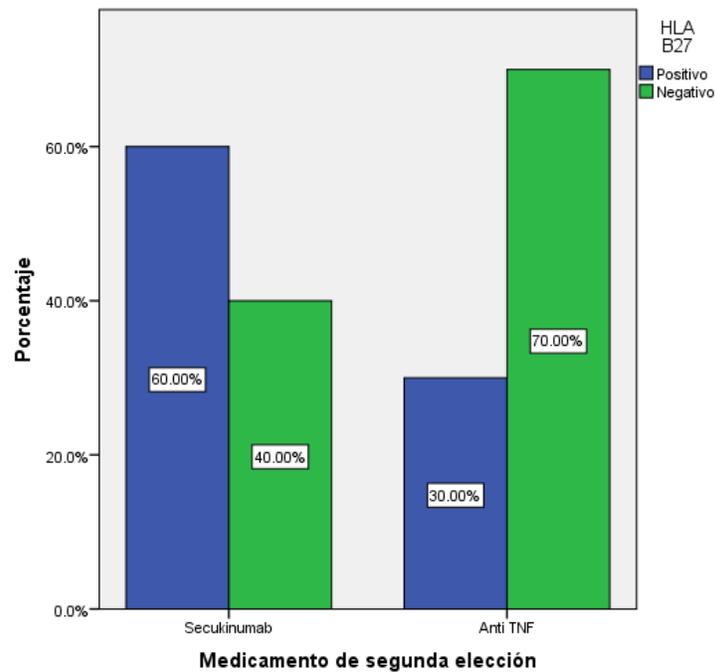


Figura 15. Comparación del tiempo de uso de anti TNF y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

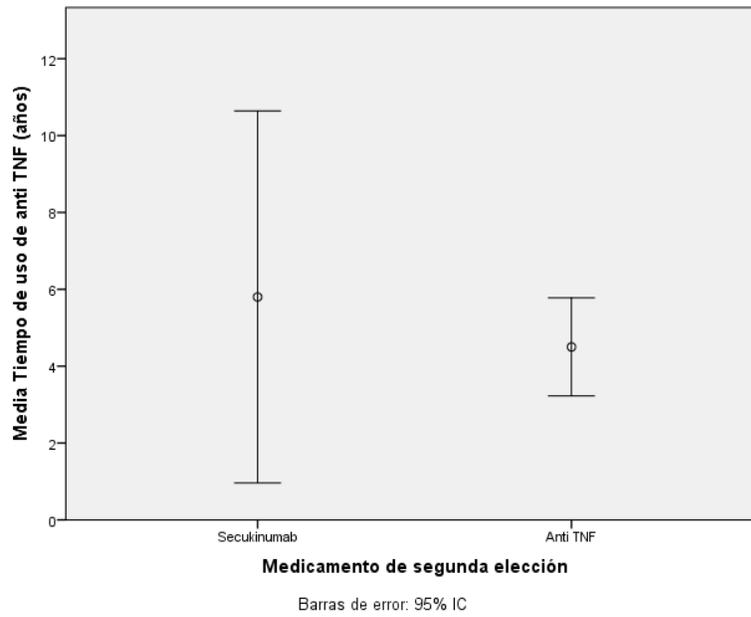


Figura 16. Comparación de edad y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

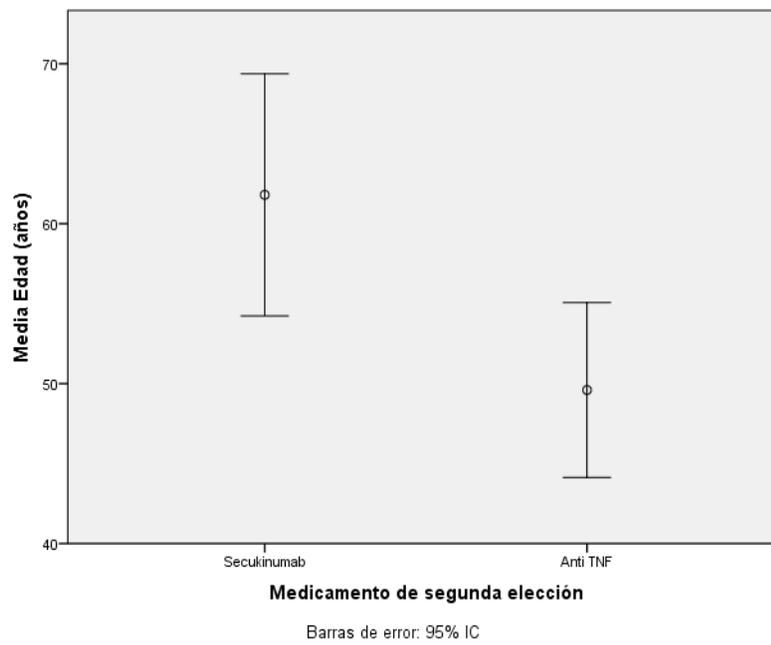
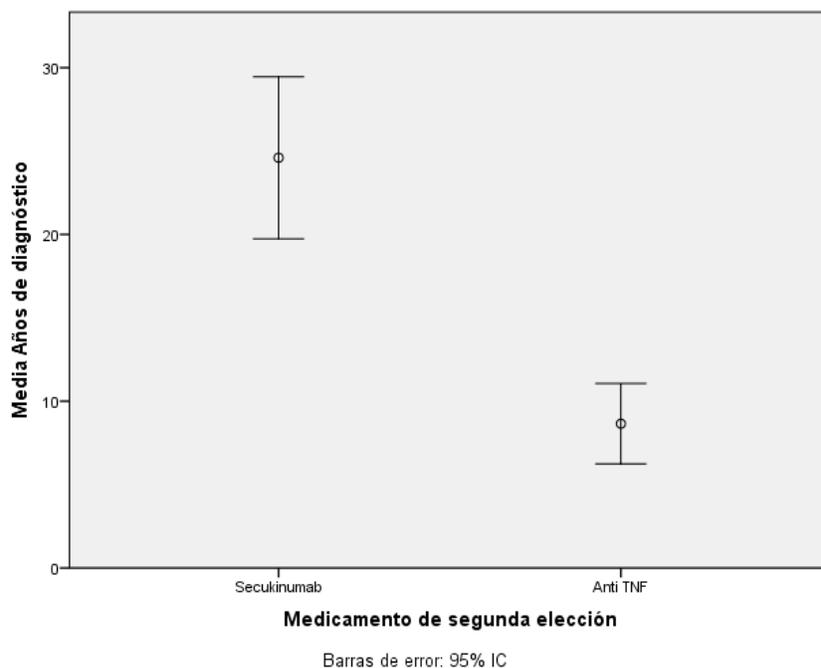


Figura 17. Comparación del tiempo de diagnóstico y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante



Al momento de la falla terapéutica con medicamentos de primera línea se registró una media del puntaje BASDAI de 5.37 (DE 1.33) con un rango de 3.95 a 9.20 (Figura 18). Por otro lado, la media del puntaje ASDAS fue de 3.96 (DE 0.78) con un rango de 2.30 a 5.51 (Figura 19). Los niveles promedio de VSG fueron de 36.28 mm/h (DE 17.73), con un rango de 8 a 100 (Figura 20); mientras que los de PCR fueron de 20.42 mg/dl (DE 10.18), con un rango de 5.5 a 48 (Figura 21). No se observaron diferencias significativas de las variables al momento de la falla y los tratamientos de segunda línea (Figura 22 – 25).

Figura 18. Puntaje BASDAI en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

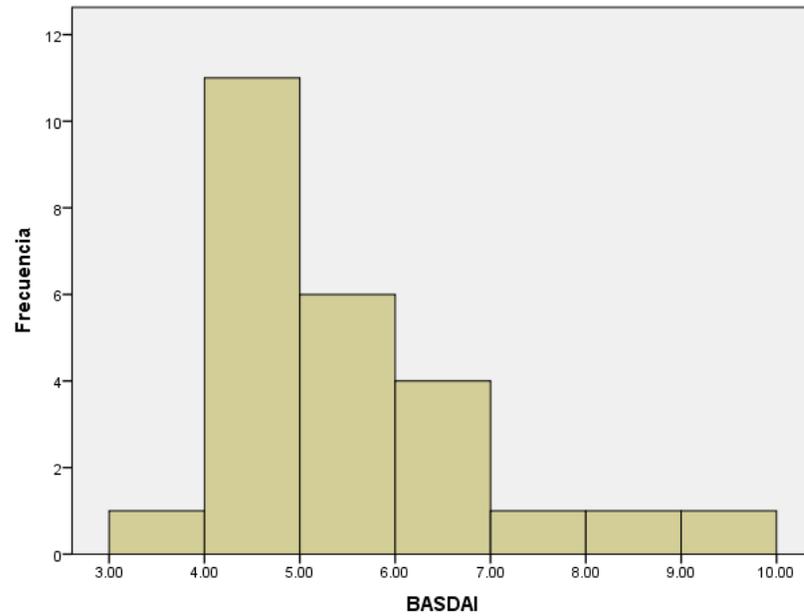


Figura 19. Puntaje ASDAS en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

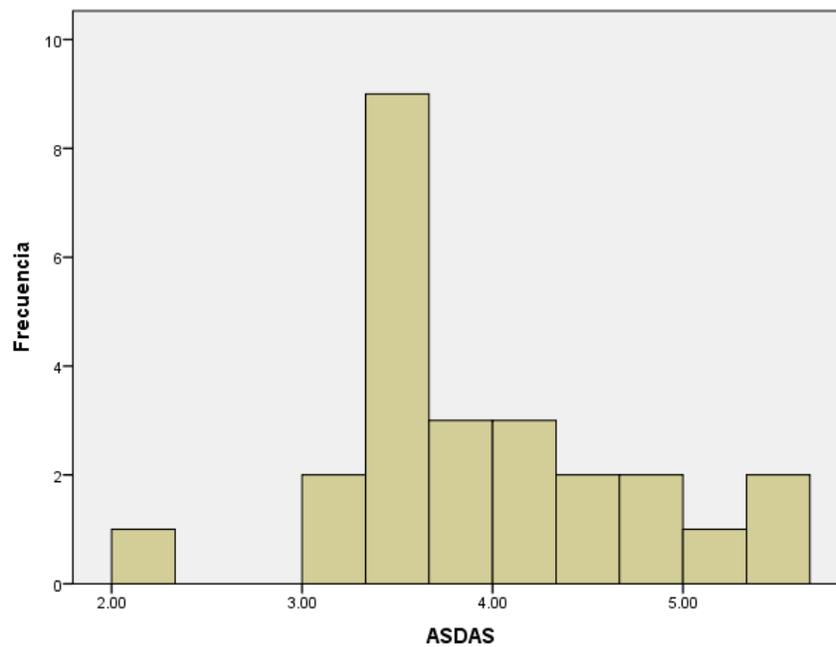


Figura 20. VSG en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

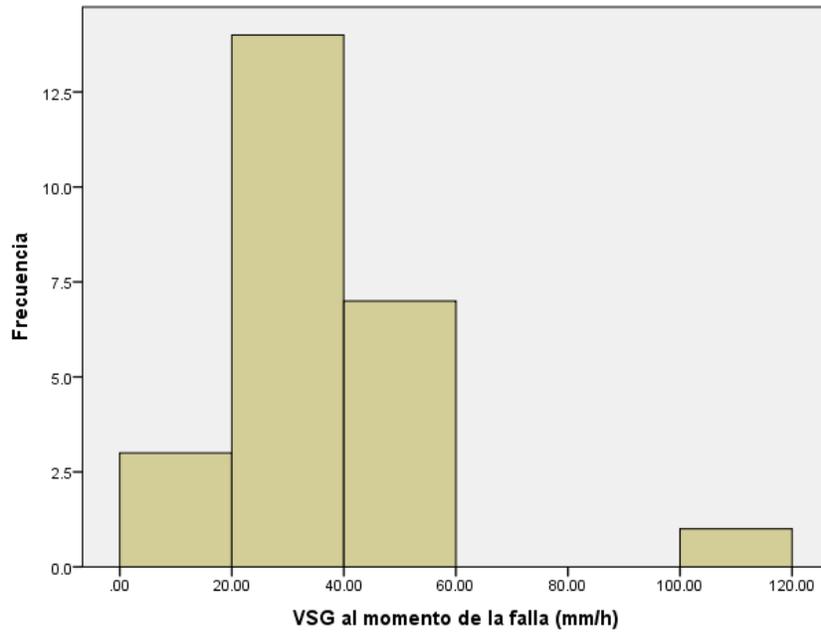


Figura 21. PCR en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla primaria o secundaria a tratamiento de primera elección

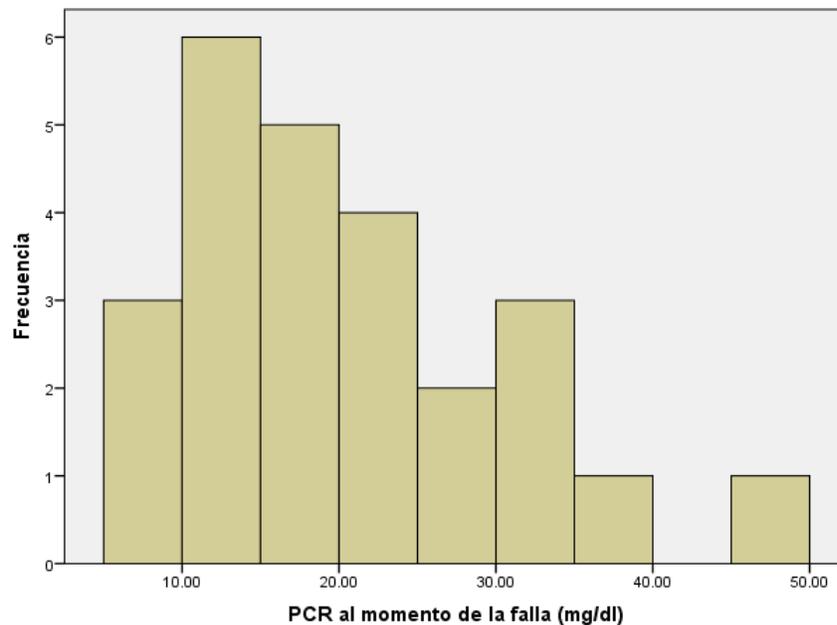


Figura 22. Comparación de puntaje BASDAI y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla terapéutica de primera línea

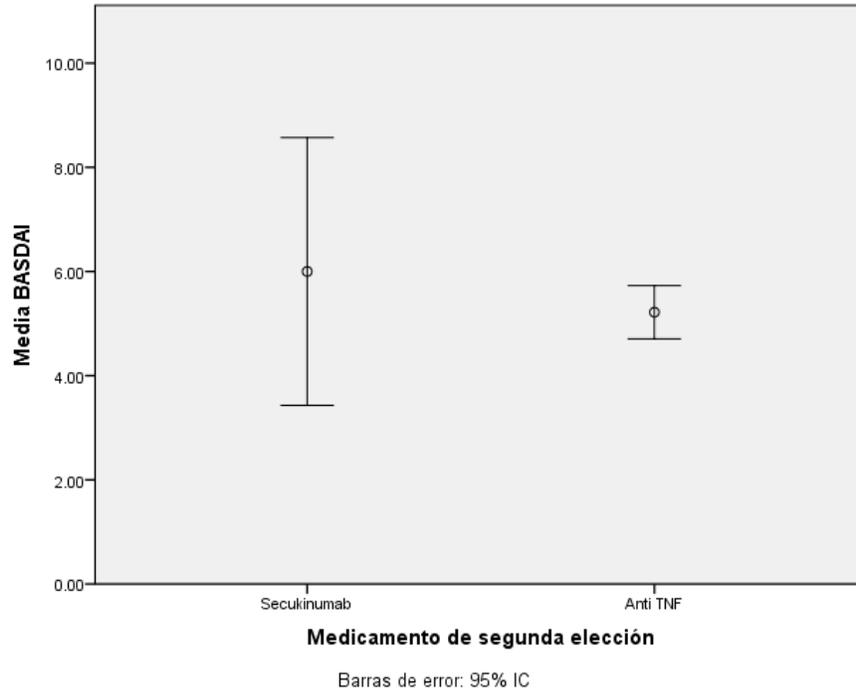


Figura 23. Comparación de puntaje ASDAS y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla terapéutica de primera línea

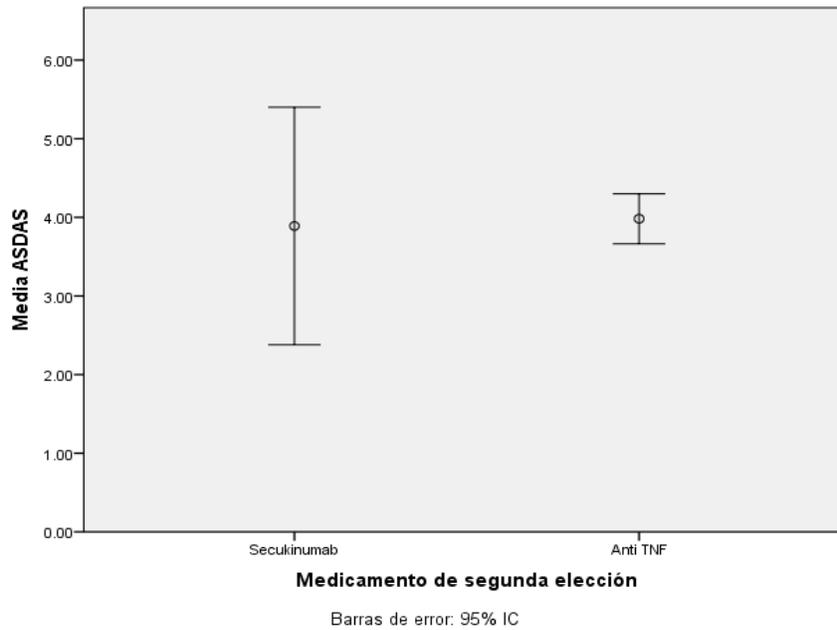


Figura 24. Comparación de VSG y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla terapéutica de primera línea

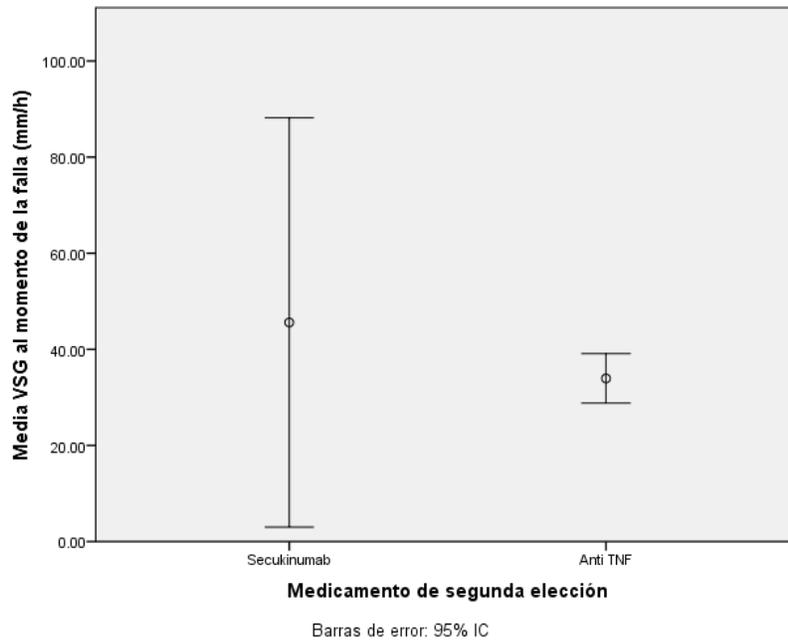
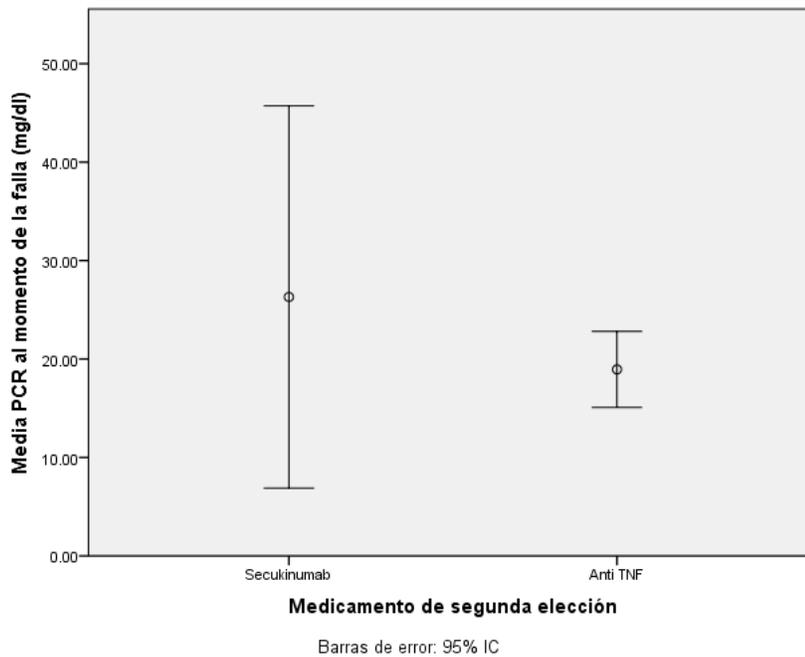


Figura 25. Comparación de PCR y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante con falla terapéutica de primera línea



En la tabla 3 se muestra la mejoría en el puntaje BASDAI y ASDAS a los tres y seis meses, considerando esta como una reducción de ≥ 2 puntos y ≥ 1.1 puntos, respectivamente. A los tres y seis meses se observó que los pacientes tratados con anti TNF presentaron una mejoría en el puntaje ASDAS en el 90% de los pacientes en comparación con el 40% de los pacientes tratados con secukinumab ($p=0.038$). En el caso de la mejoría del puntaje BASDAI no hubo diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, los pacientes tratados con anti TNF presentaron mayores proporciones de mejoría (Figura 26-29). En general hubo una disminución del puntaje BASDAI, el puntaje ASDAS, VSG y PCR, a los tres y seis meses de tratamiento independientemente del medicamento empleado. Sin embargo, debido al reducido número de pacientes tratados con secukinumab, los intervalos de confianza son muy amplios y la mejoría no fue significativa. Por otro lado, los pacientes tratados con anti TNF presentaron una disminución significativa de los parámetros evaluados desde los tres meses de tratamiento, sin presentar diferencias significativas entre los tres y seis meses. Finalmente, se observó que los pacientes tratados con anti TNF presentaron un puntaje de BASDAI y ASDAS a los seis meses significativamente menor que los pacientes tratados con secukinumab, con una diferencia de 2.54 (IC95% 1.08 – 4.00, $p=0.003$) y 1.72 (IC95% 0.88 – 2.55, $p=0.002$), respectivamente. En las figuras

30 a 33 se muestra la comparación temporal entre y dentro de los grupos de tratamiento de segunda línea.

Tabla 3. Mejoría a los tres y seis meses en el puntaje BASDAI y ASDAS de acuerdo al tratamiento de segunda línea

Disminución	Secukinumab (n=5)	Anti TNF (n=20)	Valor p ^a
BASDAI ≥ 2 (n/%)			
Tres meses	3/60%	17/85%	0.252
Seis meses	2/40%	17/85%	0.070
ASDAS ≥ 1.5 (n/%)			
Tres meses	2/40%	18/90%	0.038*
Seis meses	2/40%	18/90%	

^a Prueba exacta de Fisher; * $p < 0.05$

Figura 26. Mejoría del puntaje BASDAI a los tres meses y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

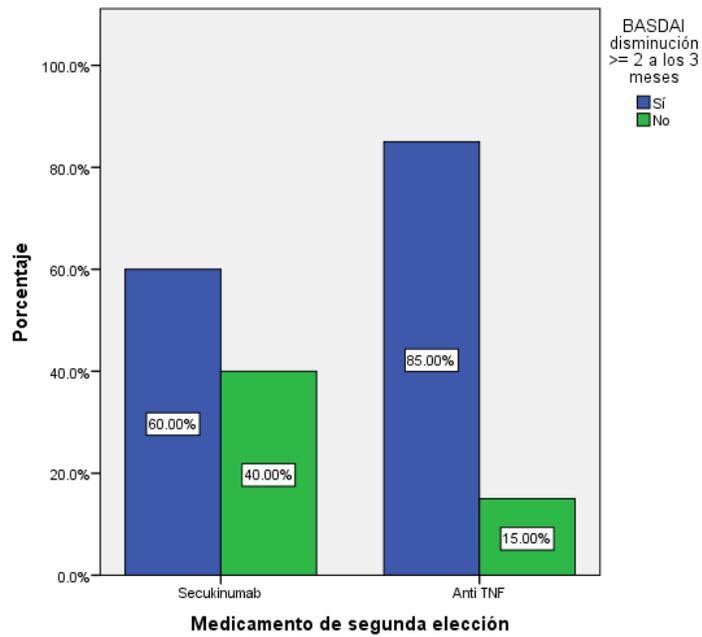


Figura 27. Mejoría del puntaje ASDAS a los tres meses y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

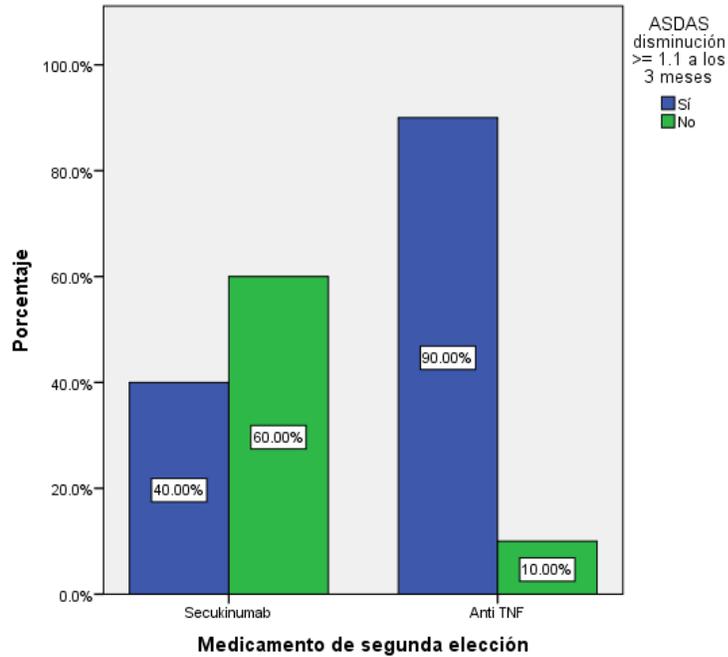


Figura 28. Mejoría del puntaje BASDAI a los seis meses y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

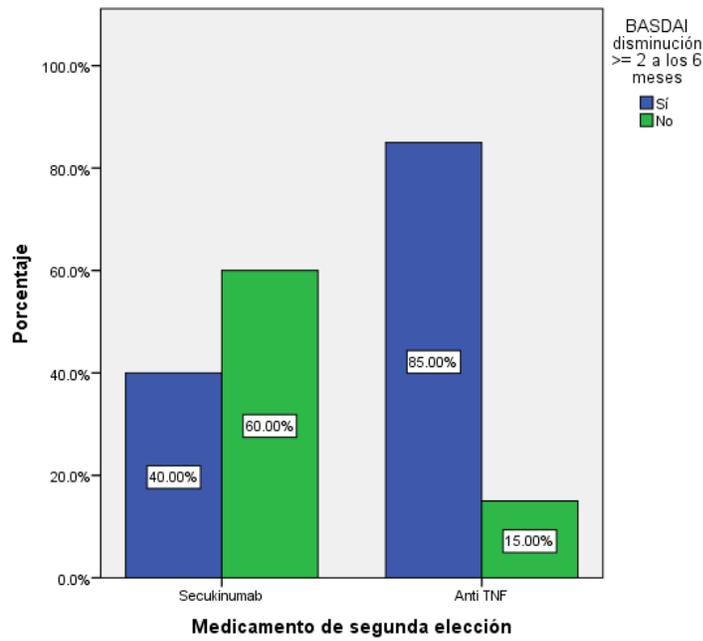


Figura 29. Mejoría del puntaje ASDAS a los seis meses y el uso de secukinumab o anti TNF como segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

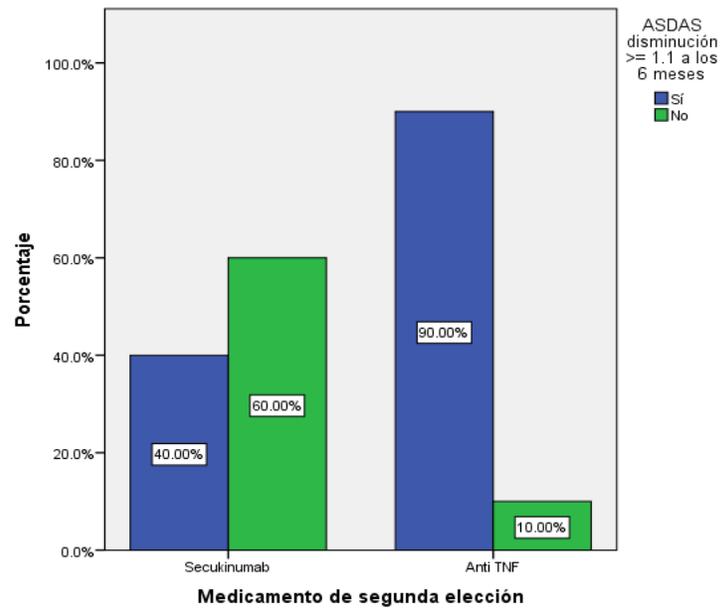


Figura 30. Comparación temporal del puntaje BASDAI de acuerdo al grupo de tratamiento de segunda línea en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

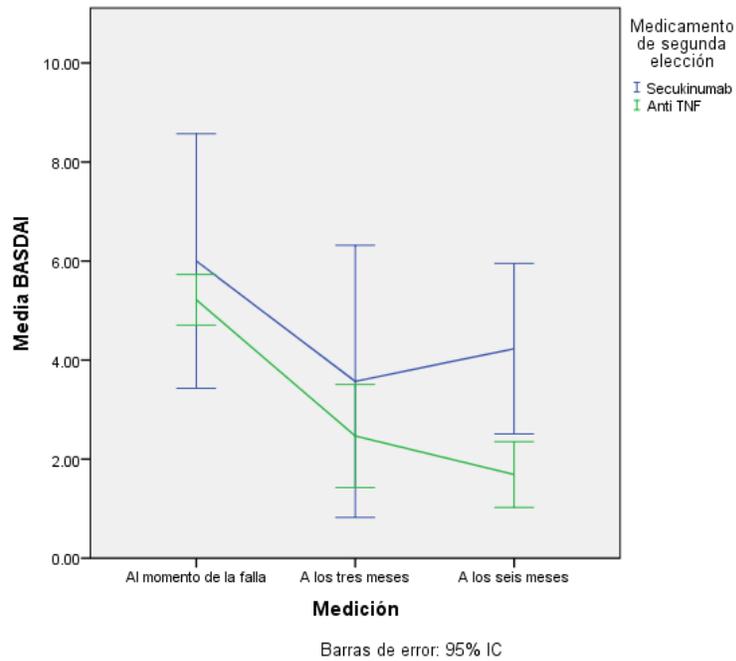


Figura 31. Comparación temporal del puntaje ASDAS de acuerdo al grupo de tratamiento de segunda línea en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

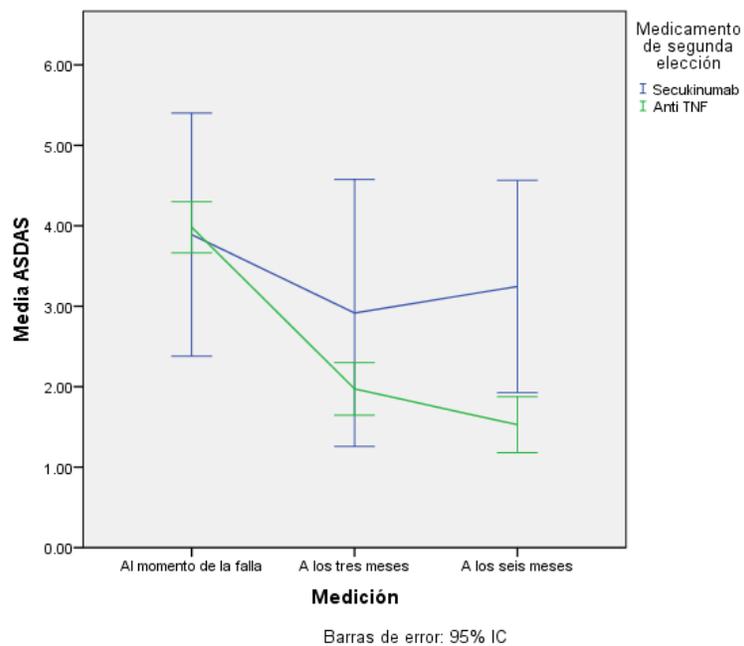


Figura 32 Comparación temporal de VSG de acuerdo al grupo de tratamiento de segunda línea en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante

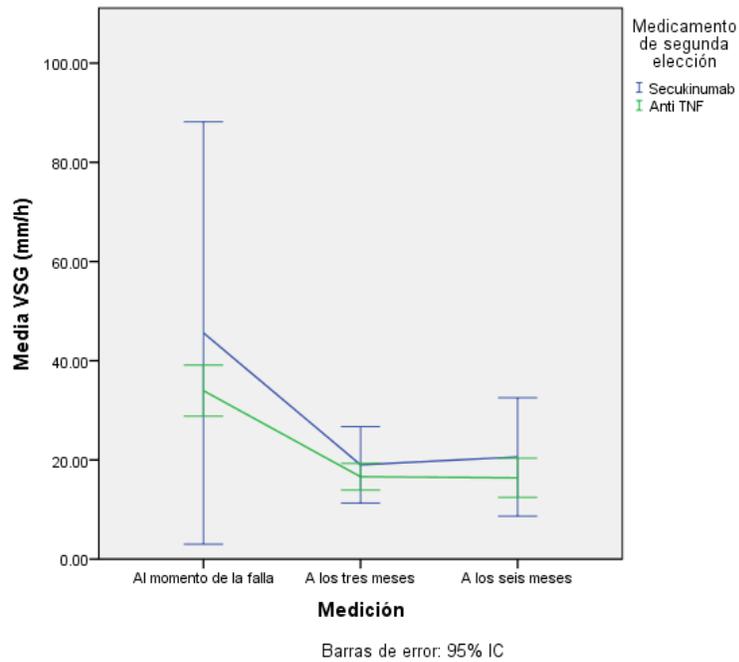
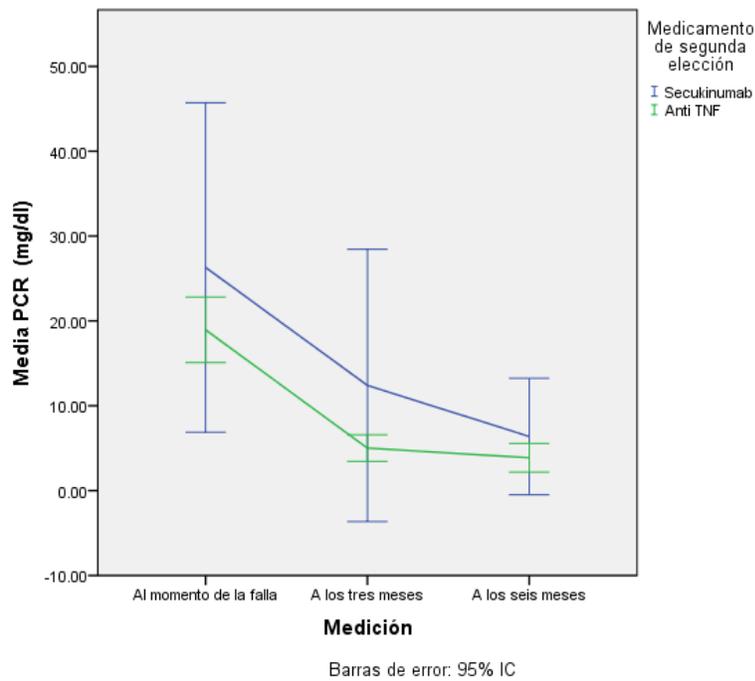


Figura 33 Comparación temporal de PCR de acuerdo al grupo de tratamiento de segunda línea en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante



Discusión:

El tratamiento de la Espondilitis Anquilosante muchas veces representa un reto cuando las condiciones del paciente representan alguna contraindicación para el uso de terapia anti TNF, o en el caso de que se presenten fallas primaria o secundaria a estos tratamientos. Actualmente en las recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología, se menciona en un mismo nivel de evidencia el uso de anti TNF y anti IL-17 para el manejo de la Espondilitis Anquilosante, sin embargo, la incorporación de Secukinumab (anti IL-17), fue en el 2015, sin encontrarse estudios controlados o descriptivos, que evalúen la eficacia y seguridad entre estos dos grupos de terapias biológicas en nuestro país, por lo que el objetivo de este trabajo es describir su eficacia en nuestra población, en paciente que habían presentado falla primaria o secundaria al uso de un primer anti TNF.

En el estudio realizado por Rubén Burgos-Vargas en México en el 2011, se describió una prevalencia de Espondilitis Anquilosante en México 0.09%. El 95% de los pacientes era HLA B27, siendo el subtipo B2705 el más frecuente (11). En nuestro estudio reportamos un porcentaje de 72% de pacientes pertenecientes al género masculino, el rango de edad observado fue entre 40 y 60 años. Se reportó positividad para HLA B27 en un 36% de los pacientes, sin haber sido esto significativo para presentar falla a tratamiento.

Se incluyeron a 25 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, a 20 de ellos se les inició tratamiento con otro anti TNF cuando habían presentado falla primaria o secundaria a un tratamiento inicial con algún anti TNF y a 5 de ellos se les administró tratamiento con Secukinumab.

Desde que se inició el uso de biológico en espondilitis anquilosante en el 2003 se reportó en diversos estudios observacionales en pacientes que iniciaron manejo con dichos fármacos, uno de ellos es el realizado por Lindström, en el que se pudo observar que después de un año de inicio de tratamiento el 80% de los pacientes se mantuvieron con el mismo manejo, después de 2 años el 60% - 70% lo mantenía y a los 5 años, solo algunos de los pacientes lo mantenían. Después de que se suspendió un primer anti TNF, al 46% se le realizó cambió a un segundo anti TNF, siendo menor el tiempo que este último se mantenía (12). En nuestro estudio pudimos observar que al momento de hacer falla al tratamiento 44% de los pacientes se encontraban en tratamiento con infliximab, seguidos de 20% en etarnecept y 20% en adalimumab, estando esto en relación muy probablemente a que fueron los primeros biológicos anti TNF autorizados para esta patología. El tiempo promedio que se mantuvo el uso de un primer anti TNF antes de hacer la primera falla fue de 4.8 años.

Al momento de presentar falla a tratamiento, se observó que el 44% de los pacientes tenían como tratamiento concomitante sulfasalazina y 4% de ellos metotrexate, ambos fármacos modificadores de la enfermedad

convencionales se encuentran mencionados en las recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología, como tratamiento de Espondilitis Anquilosante, el 52% de los pacientes se encontraban en monoterapia con anti TNF.

El biológico de elección al realizar falla primaria o secundaria a un primer anti TNF, en un 80 % fue a un segundo anti TNF y en un 20% a un anti IL-17, esto probablemente influenciado por la relativa reciente incorporación de Secukinumab en el manejo en esta enfermedad y la disponibilidad el mismo en nuestro hospital.

En el estudio realizado por Zurich, en el 2020, en el que se comparó la eficacia entre anti TNF versus anti IL-17 en pacientes con espondilitis axial que habían estado expuestos previamente a un anti TNF, no se encontró una diferencia significativa utilizando la escala de BASDAI (10). En nuestro estudio se observó que en promedio el tiempo de diagnóstico, así como el tiempo en el que habían estado expuesto a un primer anti TNF fue mayor en los pacientes en los que se eligió segunda opción anti IL-17. Se evaluó la respuesta a tratamiento a los 3 y 6 meses de haber realizado cambio de tratamiento por medio de las escalas de BASDAI y ASDAS, considerando mejoría como una reducción de ≥ 2 puntos y ≥ 1.1 puntos, respectivamente, de manera concomitante se registró la disminución en marcadores de fase aguda. Con base en la escala de BASDAI observamos que a los 3 meses de tratamiento en el grupo de anti TNF el 85% tuvo una

respuesta adecuada en comparación con el 60% del grupo de anti IL-17. A los 6 meses se mantuvo el 85% de los pacientes en el grupo de anti TNF con una adecuada respuesta y una disminución al 40% de los pacientes en el grupo de anti IL-17. Con base a la escala de ASDAS que toma en consideración reactantes de fase aguda, en el grupo de anti TNF se alcanzó una respuesta adecuada en el 90% a los 3 y 6 meses en comparación con el grupo de anti IL-17 en el cual solo el 40% presentó una respuesta adecuada en 3 y 6 meses, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Es importante mencionar que el reducido número de pacientes tratados con secukinumab hizo que los intervalos de confianza fueran muy amplios y la mejoría no fuera significativa.

Conclusión

Actualmente el manejo con terapia biológica en los pacientes con Espondilitis Anquilosante representa una piedra angular para detener la actividad de la enfermedad, mejorando con ello la calidad de vida y comorbilidad de estos pacientes; sin embargo, el manejo con estos fármacos muchas veces representa un reto, debido a la falla primaria o secundaria que se presentan a tratamientos de primera elección, así como la menor respuesta cuando se utiliza un biológico como segunda elección de la misma familia, como es el caso de los anti TNF, además de que nuestra población muchas veces tiene contraindicaciones para esta familia de biológicos en particular, resulta de suma importancia contar con otros mecanismos de acción para poder ofrecer a estos pacientes y sobre todo tener evidencia acerca de su eficacia.

Nuestro Centro Médico al ser un tercer nivel recibe a pacientes en los que no se ha logrado una adecuada respuesta clínica con los tratamientos de primera elección, siendo por tanto crucial contar con evidencia que respalde la decisión que tomamos en nuestro ejercer y sobre todo adecuada a nuestra población.

A pesar de que los resultados obtenidos en este trabajo descriptivo parecieran indicar que la eficacia de Secukinumab es menor que los anti TNF, es importante destacar que el tamaño de muestra representa un sesgo, por lo que es recomendable realizar estudios contando con un

número de pacientes mayor que tenga indicado este biológico. Es importante mencionar que los pacientes que recibimos en nuestro centro por lo general han fallado a uno o más tratamientos biológicos, por lo que representan casos de mayor dificultad para controlar.

Bibliografía

- (1) Fiorillo, M. T., Haroon, N., Ciccia, F., & Breban, M. (2019). Editorial: Ankylosing Spondylitis and Related Immune-Mediated Disorders. *Frontiers in immunology*, 10, 1232.
- (2) Reyes-Cordero, G., Enríquez-Sosa, F., Gomez-Ruiz, C., Gonzalez-Diaz, V., Castillo-Ortiz, J. D., Duran-Barragán, S., Duran-Ortiz, J. S., Espinosa-Morales, R., Gamez-Nava, J. I., Gonzalez-Lopez, L., Julian-Martínez, B., Mendoza-Fuentes, A., Ramos-Remus, C., Pacheco-Tena, C., & Burgos-Vargas, R. (2021). Recommendations of the Mexican College of Rheumatology for the Management of Spondyloarthritis. *Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el manejo de las espondiloartritis*. *Reumatologia clinica*, 17(1), 37–45.
- (3) Sieper, J., & Poddubnyy, D. (2017). Axial spondyloarthritis. *Lancet* (London, England), 390(10089), 73–84.
- (4) Dubash, S., Bridgwood, C., McGonagle, D., & Marzo-Ortega, H. (2019). The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: secukinumab, ixekizumab and beyond. *Expert review of clinical immunology*, 15(2), 123–134.
- (5) Bidad, K., Gracey, E., Hemington, K. S., Mapplebeck, J., Davis, K. D., & Inman, R. D. (2017). Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nature reviews. Rheumatology*, 13(7), 410–420.
- (6) Siba P. Raychaudhuri, Atul Deodhar, The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis, *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 2014, 128-133.
- (7) Haywood, K. L., Garratt, A. M., & Dawes, P. T. (2005). Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology* (Oxford, England), 44(5), 577–586.
- (8) Ward, M. M., Deodhar, A., Gensler, L. S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M. A., Haroon, N., Borenstein, D., Wang, R., Biehl, A., Fang, M. A., Louie, G., Majithia, V., Ng, B., Bigham, R., Pianin, M., Shah, A. A., Sullivan, N., Turgunbaev, M., Oristaglio, J., Caplan, L. (2019). 2019 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 care & research*, 71(10), 1285–1299.
- (9) Baeten, D., Baraliakos, X., Braun, J., Sieper, J., Emery, P., van der Heijde, D., McInnes, I., van Laar, J. M., Landewé, R., Wordsworth, P., Wollenhaupt, J., Kellner, H., Paramarta, J., Wei, J., Brachat, A., Bek, S., Laurent, D., Li, Y., Wang, Y. A., Bertolino, A. P., ... Hueber, W. (2013). Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of

- ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England), 382(9906), 1705–1713.
- (10) Ciurea, A., & Micheroli, R. (2020). Response to: 'Correspondence on 'Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort' by Micheroli et al' by Huang et al. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2020-218832. Advance online publication.
- (11) Burgos-Vargas, R., & Peláez-Ballestas, I. (2011). Epidemiology of spondyloarthritis in México. *The American journal of the medical sciences*, 341(4), 298–300.
- (12) Lindström, U., Olofsson, T., Wedrén, S., Qirjazo, I., & Askling, J. (2019). Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis research & therapy*, 21(1), 128.