

Análisis Farmacoterapéutico y Farmacoeconómico para el Manejo Racional de la Espondilitis Anquilosante: Una Síntesis de la Evidencia Actual

Resumen Ejecutivo

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que impone una carga sustancial tanto a los pacientes como a los sistemas de salud. Este informe presenta un análisis exhaustivo de las estrategias farmacoterapéuticas y farmacoeconómicas para su manejo racional, con un énfasis particular en la comparación de la eficacia, seguridad y costo-efectividad entre los medicamentos convencionales, considerados esenciales por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y las terapias dirigidas más novedosas.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) continúan siendo la piedra angular del tratamiento de primera línea, ofreciendo un control sintomático eficaz a bajo costo. Sin embargo, su uso a largo plazo está limitado por un perfil de seguridad adverso, con riesgos gastrointestinales y cardiovasculares significativos, y la evidencia sobre su capacidad para modificar la progresión de la enfermedad sigue siendo controvertida. La sulfasalazina, otro fármaco esencial, muestra una eficacia limitada, restringida principalmente a la artritis periférica, sin un impacto demostrable en la enfermedad axial central.

La introducción de terapias biológicas, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y los inhibidores de la interleucina-17 (anti-IL-17), junto con los inhibidores de la quinasa Janus (iJAK) de administración oral, ha transformado el paradigma de tratamiento para los pacientes con enfermedad activa y refractaria a los AINEs. Estos agentes demuestran una eficacia superior en el control de la actividad de la enfermedad, la mejora de la función física y la calidad de vida. No obstante, la selección del agente apropiado trasciende la simple eficacia articular y debe ser un proceso de decisión clínica altamente personalizado. La presencia de manifestaciones extraarticulares (EMMs), como la uveítis o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), dicta de manera fundamental la elección del fármaco, con los

anticuerpos monoclonales anti-TNF siendo la opción preferente en estos casos, mientras que los anti-IL-17 son una opción superior para pacientes con psoriasis significativa pero están contraindicados en aquellos con EII. Los iJAK, a pesar de su conveniencia oral, presentan un perfil de seguridad más complejo que requiere una cuidadosa estratificación del riesgo del paciente.

Desde una perspectiva farmacoeconómica, el elevado costo de adquisición de estas terapias novedosas plantea un desafío significativo. Los análisis de costo-utilidad demuestran consistentemente que no son costo-efectivos en comparación con el cuidado convencional bajo los umbrales de disposición a pagar estándar. Sin embargo, cuando se comparan entre sí o se consideran estrategias secuenciales, emergen diferencias de valor que pueden guiar una asignación de recursos más eficiente. De manera crucial, la carga económica de la EA está dominada por los costos indirectos asociados a la pérdida de productividad y la discapacidad. Este hecho proporciona un fuerte argumento societal para la inversión en terapias eficaces que mantengan la capacidad funcional de los pacientes.

El informe concluye que el manejo racional de la EA exige un enfoque escalonado y personalizado, guiado por la monitorización objetiva de la actividad de la enfermedad (ASDAS), el perfil fenotípico del paciente (incluyendo EMMs) y una evaluación rigurosa del balance entre eficacia, seguridad y costo. El horizonte terapéutico es prometedor, con fármacos en desarrollo que apuntan a una mayor especificidad y perfiles de seguridad mejorados, avanzando hacia una era de medicina de precisión para la espondilitis anquilosante.

Sección 1: Fundamentos de la Espondilitis Anquilosante: De la Molécula al Paciente

1.1. Fisiopatología y Bases Inmunogenéticas: El Eje HLA-B27/IL-23/IL-17

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática crónica, de naturaleza autoinmune e inflamatoria, que se clasifica dentro del grupo de las espondiloartropatías (EspA).¹ Su afectación principal se localiza en el esqueleto axial,

comprometiendo de forma característica las articulaciones sacroilíacas (ASI) y las diversas estructuras de la columna vertebral, incluyendo vértebras, discos intervertebrales y los ligamentos adyacentes.¹ El proceso patológico fundamental es la entesitis, que corresponde a la inflamación en los sitios de inserción de tendones y ligamentos en el hueso.³

La inflamación crónica en las entesis y en el anillo fibroso de los discos intervertebrales desencadena una cascada de eventos que define la historia natural de la enfermedad. Inicialmente, esta inflamación conduce a la erosión del hueso y a la destrucción de los tejidos articulares.³ Sin embargo, a diferencia de otras artritis inflamatorias como la artritis reumatoide, la EA se distingue por un proceso de reparación tisular aberrante y exagerado que sigue a la destrucción. Este proceso de reparación patológica implica la proliferación de fibrocartílago, que posteriormente sufre fibrosis y osificación.³ El resultado final de esta neoformación ósea es la creación de sindesmofitos, que son puentes óseos que crecen verticalmente desde los márgenes de los cuerpos vertebrales. Con el tiempo, estos sindesmofitos pueden unirse, llevando a la fusión completa de las vértebras y a la anquilosis de la columna, lo que le confiere una apariencia radiográfica característica de "columna de bambú" y provoca una pérdida severa de la flexibilidad espinal.¹

La base genética de la EA es una de las más fuertes entre las enfermedades autoinmunes complejas. Existe una asociación inequívoca con el antígeno leucocitario humano de clase I, HLA-B27, que se encuentra presente en más del 90% de los pacientes de ascendencia europea.¹ No obstante, es crucial entender que el HLA-B27 es un factor de susceptibilidad, no un gen causal. La mayoría de los individuos portadores del gen HLA-B27 en la población general nunca desarrollan la enfermedad, y solo un pequeño porcentaje (aproximadamente 5%) de los portadores lo hace.¹ Esta penetrancia incompleta sugiere de manera contundente que factores adicionales, tanto genéticos como ambientales, son necesarios para desencadenar la enfermedad. Entre los factores ambientales, se postula un papel importante para la microbiota intestinal; se cree que microbios gastrointestinales, como

Klebsiella pneumoniae, podrían traslocar la barrera mucosa intestinal y, en individuos genéticamente predispuestos, iniciar o exacerbar la respuesta inmune anómala.¹

A nivel molecular, la fisiopatología de la EA está dominada por la vía inmunológica de la interleucina-23 (IL-23) y la interleucina-17 (IL-17).¹ La IL-23, producida por células presentadoras de antígeno como las células dendríticas y los macrófagos, actúa como una citoquina maestra que promueve la diferenciación y expansión de una subpoblación de linfocitos T colaboradores conocida como células Th17. Estas células

Th17, a su vez, son las principales productoras de IL-17A, una citoquina potentemente proinflamatoria que se encuentra en niveles elevados en el suero y las articulaciones de los pacientes con EA.¹ La IL-17A orquesta la respuesta inflamatoria local mediante el reclutamiento de neutrófilos y la inducción de otras citoquinas y quimioquinas, perpetuando el ciclo de inflamación en las entesis y articulaciones.

Este eje IL-23/IL-17 no solo explica la inflamación, sino que también aclara la dualidad patológica característica de la EA: la coexistencia de destrucción y formación ósea. Por un lado, la IL-17A puede estimular la activación de los osteoclastos, las células responsables de la reabsorción ósea, contribuyendo así a las erosiones óseas observadas en las fases iniciales.¹ Por otro lado, la IL-23 también induce la producción de IL-22 por parte de las células inmunitarias. La IL-22 es una citoquina que ha demostrado estimular la osteoproliferación a través de su acción sobre los osteoblastos.¹ Este proceso contradictorio, donde una misma vía inmunológica promueve simultáneamente la erosión y la formación de hueso, es un sello distintivo de la EA y subraya la complejidad de su patogenia. El papel central y demostrado de esta vía ha sido fundamental, ya que ha proporcionado una base racional sólida para el desarrollo de terapias altamente específicas y eficaces, como los inhibidores de la IL-17, que han transformado el manejo de la enfermedad.

1.2. El Espectro Clínico: Manifestaciones Axiales, Periféricas y Extraarticulares (EMMs)

La presentación clínica de la espondilitis anquilosante es heterogénea, abarcando un espectro de manifestaciones que se pueden agrupar en axiales, periféricas y extraarticulares.¹ Comprender este espectro completo es fundamental, ya que no solo define la carga de la enfermedad para el paciente, sino que también guía de manera crítica las decisiones terapéuticas.

La manifestación cardinal y más común es la afectación axial, cuyo síntoma principal es el dolor lumbar de ritmo inflamatorio.⁷ Este tipo de dolor tiene características distintivas que lo diferencian del dolor lumbar mecánico: típicamente comienza de forma insidiosa en personas jóvenes (antes de los 45 años, a menudo entre los 20 y 40 años), se acompaña de una rigidez matutina prolongada (superior a 30 minutos), empeora con el reposo (especialmente durante la noche, pudiendo despertar al paciente) y, de manera crucial, mejora con la actividad física y el ejercicio.³ El dolor suele originarse en las articulaciones sacroilíacas, manifestándose como un dolor en

las nalgas que puede ser alternante, y con el tiempo puede ascender y comprometer toda la columna vertebral.⁶ A medida que la enfermedad progresa, la inflamación crónica conduce a la fusión vertebral, resultando en una pérdida progresiva de la flexibilidad de la columna y el desarrollo de una postura encorvada o cifótica.³ La anquilosis de las articulaciones costovertebrales y costoesternales también puede restringir la expansión torácica, dificultando la respiración profunda.⁵

Las manifestaciones periféricas se observan en hasta el 50% de los pacientes y pueden incluir ³:

- **Artritis periférica:** Generalmente se presenta como una oligoartritis (afectación de cuatro o menos articulaciones) asimétrica, que afecta predominantemente a las grandes articulaciones de los miembros inferiores, como caderas, rodillas y tobillos. La afectación de la cadera es un indicador de mal pronóstico.³
- **Entesitis:** La inflamación en los sitios de inserción tendinosa es una característica distintiva. Los sitios más comunes son la inserción del tendón de Aquiles y la fascia plantar en el calcáneo, lo que provoca dolor en el talón (talalgia).³
- **Dactilitis:** Conocida coloquialmente como "dedo en salchicha", es la inflamación difusa de todo un dedo de la mano o del pie, resultado de la tenosinovitis y la artritis de las articulaciones interfalángicas.⁷

Más allá del sistema musculoesquelético, las manifestaciones extraarticulares (EMMs) son frecuentes y tienen una profunda implicación clínica y terapéutica. Su presencia no debe considerarse como una simple comorbilidad, sino como una parte integral del fenotipo de la enfermedad que puede determinar la elección del tratamiento. Las EMMs más importantes son:

- **Uveítis anterior aguda:** Es la EMM más común, afectando hasta al 40% de los pacientes con EA a lo largo de su vida.¹³ Se presenta típicamente como un episodio de inicio rápido de ojo rojo doloroso, fotofobia y visión borrosa.⁵ Suele ser unilateral y recurrente, y su manejo requiere una evaluación oftalmológica urgente para prevenir complicaciones como la ceguera.⁵
- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII):** Entre el 5% y el 10% de los pacientes con EA desarrollan EII clínicamente manifiesta (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).¹ Además, un porcentaje mucho mayor de pacientes (hasta el 60%) puede tener inflamación intestinal subclínica detectada por endoscopia.³ La presencia de EII es un factor decisivo en la elección de la terapia biológica.
- **Psoriasis:** La psoriasis cutánea es otra EMM relevante, creando un solapamiento con la artritis psoriásica.³
- **Otras complicaciones:** Menos frecuentemente, la EA puede asociarse con complicaciones cardíacas (aortitis, insuficiencia aórtica, trastornos del ritmo),

enfermedad pulmonar restrictiva y fibrosis pulmonar apical, y nefropatía por IgA.³ La osteoporosis es una complicación frecuente que aumenta el riesgo de fracturas vertebrales, las cuales pueden tener consecuencias neurológicas devastadoras.³

El reconocimiento de este espectro clínico completo es esencial. Un paciente puede presentar una combinación variable de estas manifestaciones. La evaluación clínica inicial y el seguimiento deben investigar activamente la presencia de síntomas axiales, periféricos y extraarticulares, ya que el plan de manejo racional dependerá de la totalidad del fenotipo de la enfermedad del paciente. Por ejemplo, como se detallará más adelante, la elección de un agente biológico para un paciente con EA y EI concomitante es radicalmente diferente a la de un paciente con EA y psoriasis, lo que eleva el perfil de las EMMs de una lista de condiciones asociadas a un nodo de decisión crítico en el algoritmo terapéutico.

1.3. Diagnóstico y Monitorización de la Actividad: Aplicación de los Criterios ASAS y las Escalas BASDAI/ASDAS

El diagnóstico de la espondilitis anquilosante se establece a través de una síntesis de la historia clínica, el examen físico, los análisis de laboratorio y los estudios de imagen.⁶ Históricamente, el diagnóstico se basaba en los Criterios de Nueva York Modificados de 1984, que requerían la presencia de sacroileítis radiográfica definitiva (grado ≥ 2 bilateral o grado 3-4 unilateral).¹² Si bien estos criterios son específicos para la EA establecida, su principal limitación es que los cambios radiográficos pueden tardar varios años en desarrollarse, lo que conduce a un retraso diagnóstico significativo, estimado en hasta 10 años.⁴

Este retraso diagnóstico representaba una barrera importante para el tratamiento temprano. Con la llegada de terapias eficaces capaces de controlar la inflamación y potencialmente modificar el curso de la enfermedad, se hizo imperativo identificar a los pacientes en una etapa más temprana. Este imperativo clínico impulsó un cambio de paradigma en el diagnóstico, que culminó con el desarrollo de los criterios de clasificación del *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) en 2009.⁹ Estos criterios, que se aplican a pacientes con dolor lumbar crónico de más de 3 meses de evolución y una edad de inicio inferior a 45 años, son la herramienta estándar actual y han demostrado una sensibilidad (82.9%) y especificidad (84.4%)

superiores a los criterios anteriores.¹⁶

Los criterios ASAS permiten la clasificación de la espondiloartritis axial (EspAax) a través de dos vías o "ramas" distintas ⁹:

1. **Rama de Imagen:** Requiere la presencia de sacroileítis demostrada por imagen (ya sea por radiografía convencional, cumpliendo los criterios de Nueva York, o por resonancia magnética, que puede detectar inflamación activa como edema de médula ósea mucho antes) más al menos una característica clínica de EspA.
2. **Rama Clínica:** Requiere que el paciente sea positivo para el antígeno HLA-B27 más al menos dos otras características clínicas de EspA.

La inclusión de la RMN y de una vía puramente clínica (en pacientes HLA-B27 positivos) fue un avance fundamental. Permitió la identificación y clasificación de la **espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)**, que se considera una forma temprana de la misma enfermedad, antes de que el daño estructural sea visible en las radiografías simples.¹² Este concepto de un espectro de enfermedad que va desde la EspAax-nr hasta la EA radiográfica (anquilosante) es la base de la estrategia moderna de tratamiento, que busca intervenir tempranamente para prevenir la progresión a la anquilosis irreversible.¹⁸

Una vez establecido el diagnóstico, la monitorización de la actividad de la enfermedad y la evaluación de la respuesta al tratamiento son cruciales para un manejo racional. Para ello se utilizan índices estandarizados y validados ²⁰:

- **BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index):** Es un índice autoadministrado por el paciente que evalúa la actividad de la enfermedad en las últimas semanas, basándose en 6 preguntas sobre fatiga, dolor de columna, dolor/inflamación articular, áreas de entesitis y rigidez matutina.²⁰ Un BASDAI ≥ 4 se considera generalmente como indicativo de enfermedad activa que justifica la escalada terapéutica.
- **BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index):** Mide el grado de limitación funcional del paciente en sus actividades diarias.²⁰
- **ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score):** Es el índice preferido por las guías más recientes, como las de ASAS-EULAR 2022.²¹ A diferencia del BASDAI, el ASDAS es un índice compuesto que integra tanto las evaluaciones del paciente (dolor de espalda, rigidez matutina, valoración global y dolor/inflamación periférica) como un marcador objetivo de inflamación (Proteína C Reactiva o Velocidad de Sedimentación Globular).²⁴ Esto le confiere una mayor objetividad y capacidad de discriminación. Se han definido puntos de corte para diferentes estados de actividad: inactiva (<1.3), actividad moderada (1.3 a <2.1), actividad

alta (2.1 a ≤ 3.5) y actividad muy alta (>3.5).²⁴ Las guías actuales recomiendan utilizar un umbral de

ASDAS ≥ 2.1 para definir la alta actividad de la enfermedad que justifica el inicio de terapias biológicas o dirigidas en pacientes que han fracasado al tratamiento con AINEs.²¹

A continuación, se presenta una tabla que resume los criterios de clasificación ASAS, fundamentales para el diagnóstico moderno de la EspAax.

Rama de Imagen	Rama Clínica
Sacroileítis en imagen (Radiografía o RMN)	HLA-B27 positivo
MÁS	MÁS
≥ 1 Característica de Espondiloartritis	≥ 2 Otras Características de Espondiloartritis
Características de Espondiloartritis (EspA):	
1. Dolor lumbar inflamatorio	
2. Artritis (periférica)	
3. Entesitis (dolor en el talón)	
4. Uveítis anterior	
5. Dactilitis	
6. Psoriasis	
7. Enfermedad de Crohn / Colitis Ulcerosa	
8. Buena respuesta a AINEs	
9. Historia familiar de EspA	
10. HLA-B27 positivo	
11. Proteína C Reactiva (PCR) elevada	

<p>Tabla 1: Criterios de clasificación ASAS para Espondiloartritis Axial (2009). La clasificación requiere que el paciente presente dolor lumbar de más de 3 meses de evolución y edad de inicio inferior a 45 años. Se clasifica como EspA axial si se cumple la rama de imagen o la rama clínica. Fuentes:.⁹</p>		
---	--	--

Sección 2: Terapias Convencionales: El Rol de los Medicamentos Esenciales

El manejo de la espondilitis anquilosante se basa en un enfoque escalonado que comienza con terapias convencionales, muchas de las cuales están incluidas en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).²⁷ Estos fármacos, principalmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la sulfasalazina, constituyen la base del tratamiento inicial debido a su accesibilidad, bajo costo y eficacia demostrada para el control sintomático.

2.1. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs): Pilar del Tratamiento Sintomático

Los AINEs, como el naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco e indometacina, son universalmente reconocidos como el tratamiento farmacológico de primera línea para el dolor y la rigidez asociados a la EA.⁸ Su recomendación está respaldada por todas las guías de práctica clínica internacionales, incluidas las de ASAS-EULAR y ACR.²⁰ La Lista Modelo de la OMS incluye AINEs como el ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico en su sección de medicamentos para el dolor, subrayando su importancia fundamental en la atención sanitaria global.²⁷

La eficacia de los AINEs en la EA es rápida e inequívoca, proporcionando un alivio sintomático significativo en un corto período de tiempo.²⁹ De hecho, la respuesta

clínica a estos fármacos es tan característica que una "buena respuesta a AINEs" (definida como una mejoría franca o desaparición del dolor lumbar en 24-48 horas tras la administración de una dosis plena) se incluye como uno de los criterios de clasificación de ASAS.⁹ Las guías de práctica clínica establecen un algoritmo claro para su uso: antes de considerar que un paciente ha fracasado a la terapia convencional y es candidato a un tratamiento biológico, se debe haber probado al menos dos AINEs diferentes, cada uno administrado a su dosis máxima recomendada o tolerada, por un período de 2 a 4 semanas cada uno (sumando un período total mínimo de 4 semanas).²⁰

2.1.1. El Debate sobre el Uso Continuo vs. a Demanda y su Impacto en la Progresión Radiográfica

Una de las cuestiones más debatidas en el manejo de la EA ha sido la estrategia de administración de los AINEs: de forma continua o solo "a demanda" para controlar los brotes de síntomas. Este debate se fundamenta en la posibilidad de que los AINEs no solo alivien los síntomas, sino que también puedan modificar el curso de la enfermedad al inhibir la progresión del daño estructural. Si se demostrara que el uso continuo de un fármaco oral y de bajo costo puede frenar la anquilosis espinal, las implicaciones clínicas y farmacoeconómicas serían enormes.

La evidencia inicial que alimentó este debate provino de un estudio de Wanders et al. en 2005, que en un ensayo clínico aleatorizado encontró que los pacientes tratados de forma continua con el coxib celecoxib durante dos años presentaban una progresión radiográfica significativamente menor en comparación con aquellos que lo usaban a demanda.⁴ Este hallazgo, junto con datos retrospectivos más antiguos sobre la fenilbutazona, sugirió un posible efecto modificador de la enfermedad.³⁵

Sin embargo, la evidencia posterior ha sido inconsistente y no ha logrado confirmar de manera concluyente este efecto. Revisiones sistemáticas y estudios posteriores han arrojado resultados contradictorios.¹ Algunas investigaciones no han encontrado diferencias significativas en la progresión radiográfica entre el uso continuo y a demanda, mientras que otros análisis post-hoc sugieren que el posible beneficio podría estar restringido a un subgrupo de pacientes con un estado inflamatorio más alto, evidenciado por niveles elevados de PCR al inicio del tratamiento.¹

Dada esta incertidumbre y la falta de evidencia robusta y replicada, las guías de

práctica clínica más recientes, como las de ASAS-EULAR 2022, han adoptado una postura pragmática y centrada en la seguridad. Recomiendan que la decisión de usar AINEs de forma continua o a demanda se base exclusivamente en la necesidad del paciente de controlar sus síntomas. Si un paciente requiere un AINE diario para mantener el dolor y la rigidez bajo control, el uso continuo está justificado. Si los síntomas son intermitentes, el uso a demanda es apropiado. Esta recomendación prioriza el control sintomático y la minimización de la exposición a los riesgos del fármaco sobre un potencial efecto modificador de la enfermedad que sigue siendo no probado.⁴ Este debate subraya una brecha crítica en la evidencia que solo podría ser resuelta por ensayos clínicos a gran escala, estratificados por riesgo de progresión, que podrían redefinir la terapia de primera línea.

2.1.2. Perfil de Seguridad: Navegando los Riesgos Gastrointestinales (GI) y Cardiovasculares (CV)

El principal factor limitante para el uso a largo plazo de los AINEs es su perfil de seguridad. El uso crónico se asocia con un riesgo bien establecido de efectos adversos graves, principalmente a nivel gastrointestinal (GI) y cardiovascular (CV).³⁷

El riesgo GI incluye dispepsia, erosiones gástricas, úlceras pépticas y sus complicaciones potencialmente mortales, como la hemorragia o la perforación. Los factores que aumentan este riesgo incluyen la edad avanzada (especialmente >60 años), una historia previa de úlcera péptica o hemorragia digestiva, y el uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes.³⁷ Para mitigar este riesgo en pacientes de alto riesgo GI, se pueden emplear dos estrategias principales: el uso de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o la co-prescripción de un AINE no selectivo junto con un agente gastroprotector, como un inhibidor de la bomba de protones (IBP).³⁷

El riesgo CV asociado a los AINEs incluye un aumento de la presión arterial, un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus.³⁷ Este riesgo no es uniforme en toda la clase de fármacos. La evidencia acumulada de metaanálisis y estudios observacionales sugiere que el naproxeno es uno de los AINEs con un perfil de riesgo CV más favorable, mientras que el diclofenaco, la indometacina y los inhibidores de la COX-2 (especialmente a dosis altas) se asocian con un mayor riesgo CV.³⁸

Esta heterogeneidad en los perfiles de riesgo implica que la elección de un AINE no

puede ser arbitraria. El manejo racional requiere una evaluación individualizada del perfil de riesgo basal de cada paciente. Un paciente joven sin factores de riesgo CV pero con antecedentes de dispepsia podría beneficiarse de un inhibidor de la COX-2. Por el contrario, un paciente mayor con hipertensión y cardiopatía isquémica debería, si es posible, recibir naproxeno (a menudo con un IBP para protección GI) en lugar de diclofenaco. El principio fundamental, recomendado por todas las agencias reguladoras, es utilizar siempre la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible necesario para controlar los síntomas.³⁷

2.2. Sulfasalazina: Un Fármaco Modificador de la Enfermedad con un Nicho Terapéutico Definido

La sulfasalazina (SSZ) es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME o DMARD, por sus siglas en inglés) convencional, que combina una molécula de sulfapiridina (un antibiótico sulfa) con ácido 5-aminosalicílico (un antiinflamatorio).⁴⁰ Está incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, lo que refleja su importancia histórica y su disponibilidad global.²⁸ Aunque su mecanismo de acción exacto no se conoce por completo, se sabe que posee efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.⁴⁰

A pesar de su uso histórico en diversas artropatías inflamatorias, la evidencia sobre su eficacia en la espondilitis anquilosante ha sido objeto de un intenso escrutinio a través de múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis, incluyendo una revisión exhaustiva de la Colaboración Cochrane.⁴³ Los hallazgos de estas revisiones son notablemente consistentes y definen claramente el limitado papel de la SSZ en el manejo de la EA.

La evidencia de alta calidad concluye que la sulfasalazina **no demuestra un beneficio clínicamente significativo en las manifestaciones axiales de la EA**. Específicamente, no mejora el dolor de espalda, la función física (medida por el BASFI) ni la movilidad de la columna vertebral en comparación con el placebo.⁴⁰ Aunque algunos estudios muestran una reducción estadísticamente significativa en marcadores inflamatorios como la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y una modesta mejoría en la rigidez matutina, la magnitud de estos efectos es pequeña y su relevancia clínica es cuestionable.⁴³

El verdadero nicho terapéutico de la sulfasalazina en el contexto de la espondiloartritis se encuentra en el tratamiento de la **artritis periférica**. Múltiples

estudios y guías de práctica clínica coinciden en que la SSZ puede ser eficaz para controlar la sinovitis en articulaciones periféricas (como rodillas y tobillos) en pacientes con EA que presentan esta manifestación.³¹ Por lo tanto, su uso debe reservarse para el subgrupo de pacientes en los que la artritis periférica es una característica clínica prominente y persistente, y no debe prescribirse para pacientes con enfermedad puramente axial.

En cuanto a la seguridad, la SSZ es generalmente mejor tolerada que otros FAMES, pero los efectos adversos son frecuentes. Los más comunes son de naturaleza gastrointestinal, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, así como cefaleas y erupciones cutáneas.⁴⁸ Estos efectos a menudo se pueden mitigar iniciando el tratamiento con una dosis baja y aumentándola gradualmente.⁴⁸ Sin embargo, la tasa de abandono del tratamiento debido a efectos adversos es significativamente mayor con la sulfasalazina que con el placebo.⁴³ Efectos adversos más graves, como la toxicidad hematológica (leucopenia) o hepática, son raros pero requieren monitorización analítica periódica.⁴¹

En resumen, la sulfasalazina no debe considerarse un tratamiento para la espondilitis anquilosante en su conjunto, sino más bien un tratamiento para una manifestación específica: la artritis periférica. Su bajo costo la convierte en una opción valiosa en entornos con recursos limitados para este subgrupo de pacientes.⁵⁰ Sin embargo, en sistemas de salud donde se dispone de terapias biológicas, su papel ha disminuido considerablemente, ya que los agentes más nuevos son capaces de tratar eficazmente tanto las manifestaciones axiales como las periféricas de forma simultánea.

Sección 3: La Era de la Terapia Dirigida: Biológicos y Moléculas Pequeñas

El manejo de la espondilitis anquilosante experimentó una transformación radical con la llegada de las terapias dirigidas. Estos agentes, que incluyen los fármacos biológicos y las moléculas pequeñas sintéticas dirigidas, están diseñados para interferir con puntos específicos de la cascada inflamatoria que impulsa la enfermedad. Su desarrollo se ha basado en una comprensión cada vez más profunda de la fisiopatología de la EA, particularmente del papel central de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-17 (IL-17). Estas terapias están

indicadas en pacientes con enfermedad activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento de primera línea con AINEs.

3.1. Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF)

Los inhibidores del TNF fueron la primera clase de terapia biológica aprobada para la EA y representaron un avance sin precedentes en su tratamiento.⁵² Esta clase incluye cinco agentes: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol.⁵³ Su mecanismo de acción consiste en unirse y neutralizar el TNF, una citoquina proinflamatoria clave que desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la EA.⁵⁴

La eficacia de los anti-TNF está sólidamente establecida a través de numerosos ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis. Estos estudios demuestran de manera consistente que los anti-TNF producen mejoras rápidas, clínicamente significativas y sostenidas en todos los dominios de la enfermedad, incluyendo el dolor, la rigidez, la función física (BASFI), la actividad de la enfermedad (BASDAI/ASDAS) y la calidad de vida de los pacientes.²⁰ Un metaanálisis de siete ensayos controlados con placebo que incluyó a más de 1,000 pacientes encontró que la tasa de respuesta ASAS20 (una mejora del 20%) fue del 60.4% en el grupo de tratamiento con anti-TNF, en comparación con solo el 22.1% en el grupo placebo. Esto se traduce en un Número Necesario a Tratar (NNT) de solo 3, lo que indica una alta eficacia.⁵⁴ Aunque la evidencia sobre su capacidad para detener completamente la progresión radiográfica a largo plazo es aún objeto de debate, algunos estudios sugieren que pueden ralentizar la formación de nuevos sindesmofitos, especialmente cuando se inician en etapas tempranas de la enfermedad.²⁰

Si bien la clase en su conjunto es altamente eficaz, es crucial reconocer que los agentes anti-TNF no son homogéneos. Existe una distinción estructural y mecanicista fundamental entre los anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) y la proteína de fusión de receptor soluble (etanercept). Esta diferencia tiene implicaciones directas y críticas para el tratamiento de pacientes con EMMs. La evidencia de las guías de práctica clínica y estudios específicos muestra consistentemente que los anticuerpos monoclonales son eficaces para prevenir las recurrencias de uveítis y para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que etanercept ha demostrado ser ineficaz o tener resultados contradictorios para estas manifestaciones.¹⁵ Por lo tanto, para un paciente con EA y uveítis recurrente o EII

concomitante, la elección de un anticuerpo monoclonal anti-TNF es mandatoria, y el uso de etanercept sería una decisión terapéutica subóptima. Los estudios comparativos directos (head-to-head) entre diferentes anti-TNF son escasos. Un ensayo que comparó adalimumab con etanercept no encontró diferencias estadísticamente significativas en la eficacia sobre los síntomas axiales, aunque se observó una ligera preferencia de los pacientes por adalimumab.⁵⁹ En la práctica clínica, si un paciente no responde o pierde la respuesta a un anti-TNF, el cambio (switching) a otro agente de la misma clase es una estrategia terapéutica común y eficaz.²⁰

El perfil de seguridad de los anti-TNF es bien conocido. El riesgo más significativo es un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, incluidas infecciones graves y oportunistas. Es de vital importancia realizar un cribado de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento y tratarla si es positivo, ya que los anti-TNF pueden causar la reactivación de la enfermedad.²⁰ Otros efectos adversos incluyen reacciones en el sitio de inyección (para los fármacos subcutáneos) o reacciones a la infusión (para infliximab), y, más raramente, el desarrollo de anticuerpos antinucleares, síndromes tipo lupus, enfermedades desmielinizantes o el empeoramiento de una insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.¹³

3.2. Inhibidores de la Interleucina-17 (anti-IL-17)

Los inhibidores de la IL-17 representan una clase más nueva de terapia biológica que se dirige de manera más específica a la vía patogénica central de la EA.⁶¹ Los agentes de esta clase incluyen secukinumab e ixekizumab, que son anticuerpos monoclonales que se unen selectivamente a la citoquina IL-17A, y bimekizumab, un inhibidor dual que neutraliza tanto IL-17A como IL-17F.⁶³

La eficacia de los inhibidores de la IL-17 en la EA ha sido demostrada en un robusto programa de ensayos clínicos de fase III. Estos estudios han demostrado que secukinumab e ixekizumab producen mejoras significativas en los signos y síntomas de la EA, alcanzando los objetivos primarios de respuesta ASAS20 y ASAS40 en comparación con el placebo.⁶² Es importante destacar que esta eficacia se ha observado tanto en pacientes que nunca habían recibido un tratamiento biológico (naïve) como en aquellos con una respuesta inadecuada o intolerancia a los inhibidores del TNF, lo que los posiciona como una opción valiosa de segunda línea biológica.⁶² Los datos de extensión a largo plazo, de hasta 5 años, han confirmado

que la eficacia se mantiene en el tiempo y que el perfil de seguridad es consistente, sin que surjan nuevas señales de alarma.⁶⁵ Además de mejorar los síntomas clínicos, el tratamiento con anti-IL-17 también se asocia con una disminución de las lesiones inflamatorias activas en la RMN de la columna y las articulaciones sacroilíacas.⁶³

El perfil de seguridad de los inhibidores de la IL-17 es, en general, favorable, pero presenta características distintivas que los diferencian de los anti-TNF. El riesgo de infecciones graves es bajo y comparable al de los anti-TNF, pero existe un riesgo específico y aumentado de infecciones por *Candida albicans*, que suelen ser de carácter mucocutáneo (oral o genital) y de naturaleza leve a moderada, respondiendo bien al tratamiento antifúngico estándar.⁶²

La consideración de seguridad más importante y que define su lugar en la terapia es la relación con la enfermedad inflamatoria intestinal. La vía de la IL-17 parece desempeñar un papel protector en el mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa intestinal. En consecuencia, la inhibición de la IL-17 se ha asociado con un pequeño pero definido riesgo de aparición de novo o de exacerbación de una EII preexistente.⁶⁸ Este hecho constituye una contraindicación relativa para el uso de inhibidores de la IL-17 en pacientes con EA y EII concomitante.

Esta dualidad en su perfil de efectos sobre las EMMs crea una clara bifurcación en el algoritmo de tratamiento. Mientras que para un paciente con EA y psoriasis significativa, un inhibidor de la IL-17 puede ser la opción preferente debido a su alta eficacia en ambas manifestaciones²¹, para un paciente con EA y enfermedad de Crohn, esta clase de fármacos debe evitarse, prefiriéndose un anticuerpo monoclonal anti-TNF.

3.3. Inhibidores de la Quinasa Janus (iJAK)

Los inhibidores de la quinasa Janus (iJAK) son una clase de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y dirigidos (tsDMARDs) que se administran por vía oral.⁷⁰ A diferencia de los biológicos, que actúan extracelularmente sobre citoquinas o sus receptores, los iJAK son moléculas pequeñas que penetran en la célula y bloquean la actividad de las enzimas quinasas Janus. Estas enzimas son cruciales para la transducción de señales de una amplia gama de citoquinas implicadas en la inflamación y la respuesta inmune, incluyendo varias relevantes para la patogenia de la EA.⁷¹ Los iJAK aprobados para la EA incluyen tofacitinib y

upadacitinib.⁷³

Los ensayos clínicos han demostrado que los iJAK son eficaces para el tratamiento de la EA activa. Producen mejoras significativas en los índices de actividad de la enfermedad (ASAS, BASDAI), la función y el dolor de espalda en comparación con el placebo, a menudo con un inicio de acción muy rápido, en tan solo dos semanas.⁷⁰ Constituyen una opción terapéutica importante para los pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a los AINEs y a uno o más tratamientos biológicos.⁵³ La administración oral es una ventaja considerable en términos de conveniencia para muchos pacientes que prefieren evitar las inyecciones.⁷¹

Sin embargo, el posicionamiento de los iJAK en el algoritmo terapéutico está fuertemente influenciado por su perfil de seguridad. Los estudios post-comercialización, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, han llevado a las agencias reguladoras como la FDA a emitir advertencias de seguridad de "caja negra" (boxed warnings), las más serias posibles.⁷⁶ Estas advertencias se refieren a un aumento del riesgo de eventos adversos graves, que incluyen:

- **Infecciones graves:** Similar a los biológicos, hay un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales y fúngicas, con un riesgo particularmente elevado de reactivación del herpes zóster (culebrilla).⁷⁸
- **Eventos cardiovasculares mayores (MACE):** Se ha observado un aumento del riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.⁷⁸
- **Malignidad:** Se ha reportado un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer, como el linfoma y el cáncer de pulmón.⁷⁸
- **Tromboembolismo venoso (TEV):** Existe un riesgo incrementado de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.⁸⁰

Estos riesgos son particularmente pronunciados en pacientes mayores de 50 años, fumadores o ex-fumadores, y aquellos con factores de riesgo cardiovascular preexistentes.⁷⁷ Debido a este perfil de seguridad más complejo, las guías de práctica clínica generalmente reservan el uso de iJAK para pacientes que han fracasado a los tratamientos biológicos, o en quienes estos están contraindicados.²¹ La decisión de iniciar un iJAK requiere una discusión exhaustiva y transparente con el paciente sobre este balance riesgo-beneficio, encarnando el principio de la toma de decisiones compartida.

Sección 4: Síntesis Comparativa y Guías de Práctica Clínica

La disponibilidad de múltiples clases de fármacos con diferentes mecanismos de acción, perfiles de eficacia y seguridad, y costos, ha hecho que el manejo de la espondilitis anquilosante sea cada vez más complejo y personalizado. Esta sección sintetiza la evidencia comparativa y las recomendaciones de las guías de práctica clínica para proporcionar un marco para la toma de decisiones racional.

4.1. Evidencia Comparativa Global: Hallazgos de Metaanálisis en Red (NMA)

En ausencia de un gran número de ensayos clínicos comparativos directos (head-to-head) entre los diferentes agentes biológicos y dirigidos, los metaanálisis en red (NMA) se han convertido en una herramienta estadística importante para estimar la eficacia relativa de los tratamientos.⁸¹ Los NMA combinan la evidencia directa e indirecta de múltiples ensayos para crear una jerarquía de eficacia entre las diferentes intervenciones.

Varios NMA han sido publicados en el campo de la EA, y sus hallazgos, aunque con algunas variaciones, dibujan un panorama general consistente.⁸¹ De manera unánime, todos los biológicos (anti-TNF, anti-IL-17) y los iJAK demuestran ser significativamente más eficaces que el placebo para lograr respuestas clínicas como la ASAS20 y la ASAS40.⁸¹

Al comparar los agentes activos entre sí, las clasificaciones pueden variar. Algunos NMA han sugerido que los anti-TNF administrados por vía intravenosa, como infliximab y la formulación IV de golimumab, junto con el iJAK tofacitinib (a dosis de 5 mg), tienden a ocupar las primeras posiciones en cuanto a la probabilidad de alcanzar la respuesta ASAS20.⁸² Un NMA que agrupó los fármacos por clase encontró que los anticuerpos monoclonales anti-TNF (como infliximab y adalimumab) eran la clase más eficaz para lograr respuestas ASAS20 y ASAS40.⁸³ Otro análisis concluyó que la clase de los anti-TNF en general era superior tanto en eficacia como en seguridad a las clases de inhibidores de IL y iJAK.⁸⁶

Sin embargo, es fundamental interpretar los resultados de los NMA con cautela por varias razones. Primero, las diferencias de eficacia entre los fármacos más potentes a menudo no alcanzan la significación estadística, lo que significa que, aunque un fármaco se clasifique como "el mejor", puede no ser realmente superior a los que le

siguen en la clasificación.⁸⁴ Segundo, las clasificaciones pueden cambiar dependiendo del resultado que se analice; un fármaco puede ser el mejor para la respuesta ASAS20, pero otro puede serlo para la mejoría de la función física (BASFI) o la reducción de la PCR.⁸⁴ Tercero, y más importante, los NMA se basan en datos de poblaciones de ensayos clínicos que pueden ser heterogéneas en términos de actividad basal de la enfermedad, duración, tratamientos previos, etc., lo que puede introducir sesgos.⁸¹ Finalmente, los NMA se centran principalmente en la eficacia articular y no pueden incorporar adecuadamente los factores cruciales para la decisión clínica individual, como la presencia de EMMs o el perfil de riesgo de seguridad del paciente.

Por lo tanto, aunque los NMA son una herramienta valiosa para comprender el panorama general de la eficacia relativa, no deben ser el único factor para la selección de un tratamiento. Su papel es informativo, pero la decisión final debe basarse en un enfoque clínico integral y personalizado, tal como se describe en las guías de práctica clínica.

4.2. Algoritmos Terapéuticos: Recomendaciones de las Guías ASAS-EULAR y ACR

Las guías de práctica clínica más influyentes a nivel mundial, las de la *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) y la *European League Against Rheumatism* (EULAR), actualizadas en 2022, y las del *American College of Rheumatology* (ACR) de 2019, proporcionan un marco claro y basado en la evidencia para el manejo escalonado y personalizado de la EA.²¹

El algoritmo de tratamiento recomendado se puede resumir en los siguientes pasos:

1. **Tratamiento Inicial:** Para todos los pacientes, el tratamiento debe comenzar con una combinación de intervenciones no farmacológicas y farmacológicas. Las medidas no farmacológicas son fundamentales e incluyen la educación del paciente sobre su enfermedad, un programa regular de ejercicios y fisioterapia para mantener la movilidad y la postura, y el abandono del tabaco.²¹ El tratamiento farmacológico de primera línea son los **AINEs**, que deben utilizarse a la dosis máxima tolerada para controlar los síntomas.²¹
2. **Evaluación de la Respuesta y Escalada Terapéutica:** Si un paciente continúa con alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos dos

AINEs diferentes durante un período combinado de 4 semanas, se considera un fracaso de la terapia convencional. La alta actividad de la enfermedad se define preferentemente por un **ASDAS ≥ 2.1** , junto con la presencia de signos objetivos de inflamación (PCR elevada o inflamación activa en RMN) o sacroileítis radiográfica.²¹ En estos pacientes, se recomienda iniciar una terapia biológica (bDMARD) o una terapia sintética dirigida (tsDMARD).

3. **Elección de la Primera Terapia Dirigida:** La elección entre un inhibidor del TNF, un inhibidor de la IL-17 o un inhibidor de JAK se basa en un enfoque personalizado. Las guías de ASAS-EULAR 2022 indican que la práctica actual es comenzar con un **anti-TNF** o un **anti-IL-17**, ya que existe una mayor experiencia y datos de seguridad a largo plazo con estas clases.²¹ La elección específica se guía en gran medida por la presencia de EMMs (ver sección 4.3).
4. **Manejo del Fracaso Terapéutico:** Si un paciente no responde adecuadamente o pierde la respuesta al primer agente biológico/dirigido, se recomienda **cambiar a otro agente**. Las guías sugieren que se puede cambiar a otro fármaco de la misma clase (ej. de un anti-TNF a otro) o a un fármaco con un mecanismo de acción diferente (ej. de un anti-TNF a un anti-IL-17 o un iJAK).²¹

Es importante destacar que las guías desaconsejan explícitamente el uso de FAMES convencionales como la sulfasalazina o el metotrexato para el tratamiento de la enfermedad **axial pura**, debido a su falta de eficacia demostrada.²¹ Del mismo modo, no se recomienda el uso a largo plazo de corticosteroides sistémicos para la enfermedad axial.²¹

4.3. Abordaje Terapéutico de las Manifestaciones Extraarticulares Clave

La selección de la terapia dirigida más apropiada para un paciente con EA depende críticamente de su fenotipo clínico completo, en particular de la presencia de EMMs.

4.3.1. Uveítis Anterior Aguda

En pacientes con EA y uveítis anterior aguda recurrente o refractaria, los **anticuerpos monoclonales anti-TNF** (infliximab, adalimumab, golimumab) son el tratamiento de elección para reducir la frecuencia de las recurrencias.²¹ La evidencia muestra que

etanercept, la proteína de fusión de receptor soluble, es significativamente menos eficaz para esta indicación y, por lo tanto, no se prefiere.¹⁵ Las guías de ACR y EULAR son consistentes en esta recomendación.²¹ El tratamiento de un brote agudo de uveítis se maneja con corticosteroides tópicos y agentes midriáticos para dilatar la pupila y prevenir sinequias.⁸⁸

4.3.2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Para los pacientes que presentan EA junto con EII (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), la estrategia terapéutica es similar a la de la uveítis. Los **anticuerpos monoclonales anti-TNF** son los agentes de elección, ya que han demostrado ser eficaces tanto para la enfermedad articular como para la intestinal.⁵⁸ Etanercept no es eficaz para la EII. De manera crucial, los

inhibidores de la IL-17 están contraindicados en este subgrupo de pacientes, ya que se ha demostrado que pueden exacerbar o incluso inducir EII.⁶⁹

4.3.3. Psoriasis

En pacientes con EA y psoriasis cutánea significativa, los **inhibidores de la IL-17** (secukinumab, ixekizumab) son una opción terapéutica preferente. Estos agentes han demostrado una alta eficacia en el aclaramiento de las lesiones cutáneas de la psoriasis, a menudo superior a la de los anti-TNF.²¹ Los inhibidores del TNF también son eficaces para la psoriasis y constituyen una alternativa válida, pero las guías de ASAS-EULAR 2022 sugieren que un inhibidor de la IL-17 puede ser preferido en este escenario.²¹

La siguiente tabla resume y compara las principales opciones terapéuticas, integrando la información sobre su mecanismo, eficacia, seguridad y posicionamiento en las guías, para facilitar una visión global que apoye la toma de decisiones clínicas.

Característica	AINEs	Sulfasalazina	Anti-TNF (Monocl	Anti-TNF (Recept	Anti-IL-17	iJAK
----------------	-------	---------------	------------------	------------------	------------	------

			onales)	or Soluble)		
Mecanismo de Acción	Inhibición no selectiva o selectiva de COX-1/COX-2	Inmunomodulador/Antiinflamatorio	Neutralización del TNF- α	Unión al TNF- α soluble	Inhibición de la citoquina IL-17A (o A/F)	Inhibición intracelular de las quinasas Janus
Eficacia Axial	Moderada (sintomática)	Nula/Baja	Alta	Alta	Alta	Alta
Eficacia Periférica	Moderada	Moderada	Alta	Alta	Alta	Alta
Perfil de Seguridad Clave	Riesgo GI y CV	Intolerancia GI, rash cutáneo, toxicidad hematológica (rara)	Infecciones graves, reactivación de TB, reacciones a la infusión/inyección	Infecciones graves, reactivación de TB, reacciones en el sitio de inyección	Infecciones por Candida, riesgo de EII	Infecciones (herpes zóster), MACE, TEV, malignidad
Posicionamiento en Guías (ASAS-EULAR)	1ª línea	Solo para artritis periférica; no para enfermedad axial pura	2ª línea post-AIN Es. Preferido para Uveítis/EII	2ª línea post-AIN Es. No preferido para Uveítis/EII	2ª línea post-AIN Es. Preferido para Psoriasis	2ª/3ª línea post-AIN Es/biológicos
Consideración de Costo	Bajo	Bajo	Muy Alto	Muy Alto	Muy Alto	Muy Alto

Tabla 2: Resumen Comparativo de Opciones Terapéuticas en Espondilitis Anquilosante. Fuentes: 21.							
--	--	--	--	--	--	--	--

Sección 5: Evaluación Farmacoeconómica para una Gestión Racional de Recursos

El manejo de la espondilitis anquilosante no solo presenta desafíos clínicos, sino también económicos significativos. La introducción de terapias dirigidas de alto costo ha hecho que la evaluación farmacoeconómica sea un componente indispensable para la toma de decisiones racional, tanto a nivel de sistemas de salud como en la práctica clínica individual. Esta sección analiza la costo-efectividad, el impacto presupuestario y la carga económica global de la enfermedad.

5.1. Análisis de Costo-Efectividad y Costo-Utilidad (AVAC/QALY)

Los análisis de costo-efectividad y costo-utilidad evalúan el valor de una intervención sanitaria comparando sus costos con sus beneficios para la salud, a menudo medidos en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC o QALYs, por sus siglas en inglés). El resultado principal es el Ratio de Costo-Efectividad Incremental (RCEI o ICER), que representa el costo adicional por cada QALY ganado al elegir una terapia sobre otra.

- Terapias Convencionales:** Los AINEs, como tratamiento de primera línea, son

inherentemente costo-efectivos debido a su bajo costo de adquisición y su eficacia en el control de los síntomas.²⁹ Dentro de la clase de los AINEs, algunos estudios de modelización han sugerido que fármacos como el etoricoxib podrían ser más costo-efectivos que otros como el diclofenaco o el celecoxib, al ofrecer un mejor equilibrio entre eficacia y eventos adversos, lo que se traduce en un menor costo total y más QALYs ganados a largo plazo.⁹³ Para la sulfasalazina, su bajo costo la convierte en una opción de valor en entornos de bajos recursos, pero solo para el subgrupo de pacientes con artritis periférica, ya que su falta de eficacia axial la haría no costo-efectiva para la mayoría de los pacientes con EA.⁵⁰

- **Terapias Dirigidas vs. Cuidado Convencional:** La comparación de las terapias biológicas y los iJAK con el cuidado convencional (AINEs) presenta un desafío económico. Debido a su altísimo costo de adquisición, los estudios realizados en diversos sistemas de salud, incluido el de EE. UU., concluyen de manera consistente que estos agentes **no son costo-efectivos** cuando se comparan con los AINEs utilizando los umbrales de disposición a pagar (WTP, por sus siglas en inglés) comúnmente aceptados (por ejemplo, \$50,000 - \$100,000 por QALY).⁹⁶ Los ICERs resultantes son extremadamente altos, a menudo superando los \$130,000 por QALY.⁹⁸
- **Comparaciones entre Terapias Dirigidas:** El panorama de la costo-efectividad cambia drásticamente cuando la pregunta clínica relevante no es si usar un biológico en lugar de un AINE, sino **cuál de los biológicos/iJAK usar** una vez que se ha determinado la necesidad de una terapia avanzada. En este contexto de comparaciones "head-to-head" o indirectas, emergen diferencias de valor. Por ejemplo, un análisis finlandés encontró que secukinumab era una estrategia dominante (más eficaz y menos costosa) en comparación con otros biológicos disponibles en ese momento.⁹⁹ Un estudio de modelización desde la perspectiva del pagador estadounidense encontró que, aunque ninguna estrategia biológica era costo-efectiva a \$100,000/QALY, una estrategia secuencial de un anti-TNF seguido de un anti-IL-17 sí podría considerarse costo-efectiva a un umbral más elevado de \$150,000/QALY.⁹⁶ Análisis más recientes de costo por respondedor sugieren que upadacitinib (un iJAK) puede ofrecer un beneficio económico favorable en comparación con otras terapias avanzadas.¹⁰¹ Estos análisis son cruciales para los sistemas de salud, ya que ayudan a identificar la opción más eficiente dentro de un grupo de fármacos de alto costo, optimizando así la asignación de recursos limitados.

5.2. Análisis de Impacto Presupuestario (AIP)

A diferencia del análisis de costo-efectividad, que evalúa el "valor por el dinero", el análisis de impacto presupuestario (AIP) evalúa la "asequibilidad" de una nueva terapia para un sistema de salud con un presupuesto fijo.¹⁰² Un fármaco puede ser teóricamente costo-efectivo pero inasequible si su adopción masiva excede la capacidad financiera del sistema.

La introducción de los anti-TNF y otras terapias dirigidas ha aumentado de manera sustancial los costos farmacéuticos directos asociados al tratamiento de la EA.⁹⁶ Sin embargo, un AIP también puede revelar oportunidades de ahorro. Por ejemplo, la introducción de un nuevo agente que es menos costoso que los existentes, o que es más eficaz y reduce la necesidad de cambios de tratamiento o de atención médica adicional, puede resultar en un impacto presupuestario neutral o incluso negativo (ahorro). Un estudio finlandés que modeló el impacto presupuestario de sustituir adalimumab por secukinumab estimó un ahorro potencial de 18.2 millones de euros en un período de 5 años, debido a un menor costo del fármaco y una mayor tasa de respuesta.¹⁰² De manera similar, la entrada progresiva de biosimilares al mercado es un factor clave que está reduciendo los costos de los tratamientos biológicos y aliviando la presión presupuestaria, permitiendo tratar a más pacientes con los mismos recursos.¹⁰⁵

5.3. La Carga Económica Global de la Enfermedad: Costos Directos e Indirectos

Para comprender plenamente la farmacoeconomía de la EA, es esencial adoptar una perspectiva societal que vaya más allá de los costos farmacéuticos directos. La carga económica total de la EA es inmensa y está compuesta por costos directos (atención médica, hospitalizaciones, fármacos) y costos indirectos (pérdida de productividad, discapacidad).¹⁰⁷

Los costos médicos directos son elevados. Estudios en EE. UU. han estimado que los costos totales de atención médica por paciente con EA pueden superar los \$24,000 anuales, una cifra diez veces mayor que la de los controles sin la enfermedad.¹⁰⁸ Sin embargo, el componente más significativo de la carga económica de la EA son los

costos indirectos. La enfermedad afecta típicamente a individuos jóvenes, en la cima de su vida productiva (el inicio suele ser en la tercera década de la vida).¹¹⁰ El dolor

crónico, la rigidez y la discapacidad funcional conducen a un alto grado de ausentismo laboral (presentismo y absentismo) y, en casos avanzados, a la incapacidad laboral permanente.⁹⁵ Diversos estudios han estimado que estos costos indirectos por pérdida de productividad pueden representar entre el 53% y el 74% de los costos totales asociados a la enfermedad, superando con creces a los costos médicos directos.⁹⁹

Este hecho tiene una implicación farmacoeconómica profunda y fundamental: proporciona el argumento más sólido para el uso de terapias eficaces, aunque sean costosas. Desde una perspectiva societal, el retorno de la inversión de un tratamiento biológico no se mide solo en la reducción de visitas al médico, sino en su capacidad para mantener a un individuo funcional, empleado y contribuyendo a la economía. Invertir en un tratamiento que previene la discapacidad puede generar un ahorro neto para la sociedad al evitar los costos de las pensiones por invalidez y la pérdida de ingresos fiscales. Por lo tanto, cualquier evaluación farmacoeconómica que se limite a los costos directos del sistema de salud ofrece una visión incompleta y miope del verdadero valor de las terapias para la EA. Un enfoque racional de la gestión de recursos debe considerar la carga económica total, donde la preservación de la función y la productividad es el beneficio más valioso.

Estudio (Autor, Año)	País/Perspectiva	Comparación	Horizonte Temporal	Resultado Principal (ICER/QALY)	Conclusión Clave
Le et al. (2020) ⁹⁶	EE. UU. / Pagador	Biológicos (varias estrategias) vs. Cuidado Convencional	10 años	>\$130,000/QALY	Las estrategias con biológicos no son costo-efectivas a un WTP de \$100k/QALY. La secuencia anti-TNF → anti-IL-17 puede serlo a un WTP de \$150k/QALY.
Purmonen et al. (2019) ⁹⁹	Finlandia / Sociedad	Secukinumb vs. Otros	Vitalicio	Secukinumb dominante	Secukinumb es más

		Biológicos (Anti-TNF)			eficaz y menos costoso que los comparador es anti-TNF en pacientes naïve a biológicos.
Taylor et al. (2010) ⁹⁴	Reino Unido / NHS	Etoricoxib vs. Celecoxib, Diclofenaco, Naproxeno	30 años	Etoricoxib dominante	Etoricoxib es la opción de AINE inicial más costo-efecti va, siendo menos costosa y generando más QALYs.
Kobelt et al. (2004) ¹⁰³	Reino Unido / Sociedad	Infliximab vs. Cuidado Convenciona l	2 años	£34,000/QA LY (aprox.)	El tratamiento con infliximab es costo-efecti vo, considerand o las ganancias en calidad de vida y la reducción de costos por pérdida de productivida d.
Callhoff et al. (2016) ¹¹³	EE. UU. / Pagador	Biológicos (Anti-TNF, Anti-IL-17) entre sí (Costo por Respondedo r)	12 semanas	Adalimumab: \$26,898/ASA S40	Adalimumab tuvo el costo más bajo por respondedor ASAS40, seguido de infliximab y etanercept.

<p><i>Tabla 3:</i> <i>Síntesis de</i> <i>Estudios</i> <i>Farmacoeconómicos</i> <i>Clave en</i> <i>Espondilitis</i> <i>Anquilosante</i> <i>Abreviaturas:</i> <i>QALY (Año</i> <i>de Vida</i> <i>Ajustado por</i> <i>Calidad),</i> <i>WTP</i> <i>(Disposición</i> <i>a Pagar),</i> <i>NHS</i> <i>(Servicio</i> <i>Nacional de</i> <i>Salud).</i></p>					
---	--	--	--	--	--

Sección 6: Conclusiones y Perspectivas Futuras

6.1. Síntesis de la Evidencia para la Toma de Decisiones Clínicas

El manejo de la espondilitis anquilosante ha evolucionado desde un enfoque puramente sintomático hacia una estrategia proactiva que busca controlar la inflamación, preservar la función y mejorar la calidad de vida a largo plazo. La evidencia analizada en este informe respalda un enfoque de tratamiento racional, escalonado y, sobre todo, personalizado.

Los AINEs, junto con el ejercicio y la fisioterapia, siguen siendo la base indiscutible del tratamiento inicial. Son eficaces para el control de los síntomas en una proporción significativa de pacientes y su bajo costo los mantiene como una piedra angular. Sin embargo, su uso debe ser juicioso, sopesando constantemente el beneficio

sintomático frente a los riesgos GI y CV a largo plazo. La evidencia actual no respalda su uso continuo con el único fin de modificar la enfermedad.

Para los pacientes con enfermedad persistentemente activa a pesar del tratamiento con AINEs, la decisión de escalar a una terapia dirigida es clara. Las guías modernas, basadas en el uso del ASDAS como métrica objetiva, proporcionan un umbral definido ($\text{ASDAS} \geq 2.1$) para esta decisión. En este punto, el paradigma de tratamiento cambia de uno basado en clases de fármacos a uno basado en el fenotipo del paciente. La elección del primer agente biológico o dirigido no es arbitraria; está críticamente determinada por la presencia de manifestaciones extraarticulares. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF son la opción preferente para pacientes con uveítis o EII, mientras que los inhibidores de la IL-17 son una excelente opción para aquellos con psoriasis significativa. Los iJAK, a pesar de su eficacia y conveniencia oral, se reservan generalmente para líneas de tratamiento posteriores debido a su perfil de seguridad más complejo.

6.2. Hacia un Tratamiento Personalizado: Recomendaciones para un Abordaje Racional

Con base en la síntesis de la evidencia, se puede proponer un marco de decisión clínica para el manejo racional de un paciente con espondilitis anquilosante. Este marco se basa en una serie de preguntas clave que el clínico debe abordar en colaboración con el paciente:

1. **¿Cuál es la actividad de la enfermedad?** Utilizar el ASDAS-PCR para una evaluación objetiva. Un $\text{ASDAS} \geq 2.1$ indica alta actividad de la enfermedad y es un disparador para considerar la escalada terapéutica.
2. **¿Ha habido un fracaso a los AINEs?** Confirmar el uso adecuado de al menos dos AINEs diferentes a dosis máximas toleradas durante un período suficiente (mínimo 4 semanas en total).
3. **¿Cuál es el fenotipo del paciente?** Determinar si la enfermedad es predominantemente axial, si tiene un componente de artritis periférica significativo, o si hay entesitis prominente. La sulfasalazina solo debe considerarse si la artritis periférica es un problema principal y los biológicos no son una opción.
4. **¿Existen manifestaciones extraarticulares (EMMs)?** Investigar activamente la presencia de uveítis, EII y psoriasis. Este es el factor más importante para la

selección del primer agente biológico:

- **Uveítis o EII:** Elegir un anticuerpo monoclonal anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab). Evitar etanercept y los inhibidores de IL-17.
 - **Psoriasis significativa:** Considerar un inhibidor de IL-17 como primera opción, o un anti-TNF.
 - **Sin EMMs significativas:** La elección entre un anti-TNF y un anti-IL-17 puede basarse en otros factores (preferencia del paciente, perfil de seguridad, costo local).
5. **¿Cuál es el perfil de riesgo de seguridad del paciente?** Evaluar el riesgo cardiovascular, gastrointestinal, de infecciones (especialmente TB latente) y de malignidad. Esto guiará la elección del AINE (ej. naproxeno para alto riesgo CV) y la consideración de los iJAK, que deben evitarse en pacientes de alto riesgo CV o de trombosis.
 6. **¿Cuáles son las preferencias del paciente?** Discutir las vías de administración (oral, subcutánea, intravenosa), la frecuencia de dosificación y los perfiles de riesgo en un proceso de toma de decisiones compartida.
 7. **¿Cuáles son las consideraciones de costo y acceso?** Tener en cuenta las políticas de reembolso del sistema de salud local, la disponibilidad de biosimilares y los programas de asistencia al paciente, ya que estos factores prácticos a menudo influyen en la elección final.

6.3. El Horizonte Terapéutico: Fármacos en Desarrollo y el Futuro del Manejo de la EA (hasta 2025 y más allá)

El pipeline de investigación y desarrollo para la espondilitis anquilosante es dinámico y prometedor, con un claro enfoque en mejorar la especificidad, la eficacia y la seguridad de los tratamientos.¹¹⁴ Las tendencias y los agentes clave que darán forma al futuro del manejo de la EA en los próximos años incluyen:

- **Inhibición dual de citoquinas:** Bimekizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe simultáneamente tanto IL-17A como IL-17F, ya ha sido aprobado y representa un avance conceptual. La hipótesis es que el bloqueo de ambas isoformas podría proporcionar una supresión más completa de la vía de la IL-17, lo que podría traducirse en una mayor eficacia clínica, especialmente en pacientes que no responden adecuadamente a los inhibidores selectivos de IL-17A.⁶⁴
- **Nuevos inhibidores de la vía IL-17/IL-23:** La investigación continúa con nuevos anticuerpos monoclonales como AK111 (Gumokimab), un inhibidor de IL-17A que

se encuentra en ensayos de fase III.¹¹⁴ Además, aunque los inhibidores de IL-23 han tenido resultados mixtos en la enfermedad axial, la investigación sobre esta diana "upstream" continúa, buscando optimizar su efecto.¹¹⁵

- **Inhibidores de JAK de nueva generación:** El campo de los iJAK está evolucionando rápidamente hacia una mayor selectividad para mejorar el perfil de seguridad. Fármacos en desarrollo como VC005 y LNK01001 son inhibidores selectivos de JAK1, diseñados para minimizar la inhibición de otras isoformas de JAK (como JAK2 y JAK3) que se asocian con algunos de los efectos adversos hematológicos y de otro tipo.¹¹⁴ Esta mayor selectividad podría ofrecer un mejor balance riesgo-beneficio.
- **Nuevas dianas intracelulares:** La investigación se está expandiendo más allá de las vías de citoquinas conocidas para explorar otras moléculas de señalización intracelular. Los inhibidores de la tirosina quinasa 2 (Tyk2), por ejemplo, son una nueva clase de moléculas pequeñas que modulan la señalización de citoquinas como IL-23 e interferones, y están siendo investigados en espondiloartritis.¹¹⁵
- **Expansión de Biosimilares:** La expiración de las patentes de los primeros fármacos biológicos continuará impulsando el mercado de los biosimilares. La creciente disponibilidad de biosimilares de adalimumab, etanercept, infliximab y, eventualmente, de otros biológicos, será un factor clave para reducir los costos del tratamiento, mejorar el acceso de los pacientes y aliviar la carga presupuestaria de los sistemas de salud.¹⁰⁶

En conjunto, estas tendencias apuntan a un futuro en el que el tratamiento de la espondilitis anquilosante será cada vez más preciso y personalizado. La capacidad de elegir entre múltiples mecanismos de acción, con perfiles de eficacia y seguridad cada vez más definidos, permitirá a los clínicos adaptar la terapia a las características moleculares y clínicas de cada paciente, cumpliendo la promesa de la medicina de precisión.

Works cited

1. Espondilitis anquilosante- etiología, patogenia y tratamientos - SMIBA, accessed June 25, 2025, https://smiba.org.ar/curso_medico_especialista/lecturas_2022/Espondilitis%20anquilosante-%20etiolog%C3%ADa%20patogenia%20y%20tratamientos.pdf
2. medlineplus.gov, accessed June 25, 2025, [https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000420.htm#:~:text=La%20espondilitis%20anquilosante%20\(AS%2C%20por.v%C3%A9rtebras%20afectadas%20se%20pueden%20unir](https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000420.htm#:~:text=La%20espondilitis%20anquilosante%20(AS%2C%20por.v%C3%A9rtebras%20afectadas%20se%20pueden%20unir)
3. Espondilitis Anquilosante | Concise Medical Knowledge - Lecturio, accessed June 25, 2025, <https://www.lecturio.com/es/concepts/espondilitis-anquilosante/>

4. ¿Cómo hay que administrar los AINE en la espondilitis anquilosante? | Seminarios de la Fundación Española de Reumatología - Elsevier, accessed June 25, 2025, <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-como-hay-que-administrar-aine-13124911>
5. Espondiloartritis anquilosante - Síntomas y causas - Mayo Clinic, accessed June 25, 2025, <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/ankylosing-spondylitis/symptoms-causes/syc-20354808>
6. Espondilitis anquilosante: MedlinePlus enciclopedia médica, accessed June 25, 2025, <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000420.htm>
7. Espondilitis anquilosante - Trastornos de los huesos, articulaciones y músculos - Manuales Merck versión para el público general, accessed June 25, 2025, <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-los-huesos-articulaciones-y-m%C3%BAsculos/enfermedades-articulares/espondilitis-anquilosante>
8. Espondilitis anquilopoyética: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. CUN, accessed June 25, 2025, <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/espondilitis-anquilopoyetica>
9. GUÍA RÁPIDA ESPOGUÍA CAPÍTULO DIAGNÓSTICO - Sociedad ..., accessed June 25, 2025, https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/Guia_rapida_Espoguia.pdf
10. Criterios de clasificación de espondiloartritis según el ASAS 2010 - Empendium, accessed June 25, 2025, https://empendium.com/manualmibe/compendio/table/034_2612
11. Espondilitis anquilosante | OSF HealthCare, accessed June 25, 2025, <https://healthlibrary.osfhealthcare.org/Spanish/DiseasesConditions/Adult/85,P03170>
12. Nomenclatura, diagnóstico y clasificación de la espondiloartritis axial CHAPTER 2 - Revista Argentina de Reumatología, accessed June 25, 2025, <https://ojs.reumatologia.org.ar/index.php/revistaSAR/article/download/823/531/>
13. Aprendiendo a convivir con la Espondilitis Anquilosante | Inforeuma, accessed June 25, 2025, https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2016/03/aprendiendo_a_convivir_con_la_espondilitis_anquilosante.pdf
14. Espondilitis Anquilosante - YouTube, accessed June 25, 2025, <https://www.youtube.com/watch?v=Zb5Qzbu3IH8>
15. Treatment of uveitis and ankylosing spondylitis refractory to three tumor necrosis factor alpha inhibitors drugs with golimumab, accessed June 25, 2025, <https://reumatologiaclinica.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S2173574319300528>
16. Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética | Radiología - Elsevier, accessed June 25, 2025, <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-nuevos-criterios-asas-el-diagnostico-S003383381300115X?newsletter=true>

17. Espondiloartritis axiales: ¿se pueden clasificar todas? - Reumatología Clínica, accessed June 25, 2025, <https://www.reumatologiaclinica.org/es-espondiloartritis-axiales-se-pueden-clasificar-articulo-S1699258X16000450>
18. Espondilitis Anquilosante - Pfizer, accessed June 25, 2025, <https://www.pfizer.com/disease-and-conditions/espondilitis-anquilosante>
19. Espondiloartritis anquilosante - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic, accessed June 25, 2025, <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/ankylosing-spondylitis/diagnosis-treatment/drc-20354813>
20. Guía de Práctica Clínica GPC Uso de Terapia Biológica en ... - IMSS, accessed June 25, 2025, <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/356GRR.pdf>
21. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases, accessed June 25, 2025, <https://ard.bmj.com/content/82/1/19>
22. ASAS-EULAR Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis: 2022 Update - ACR Meeting Abstracts, accessed June 25, 2025, <https://acrabstracts.org/abstract/asas-eular-recommendations-for-the-management-of-axial-spondyloarthritis-2022-update/>
23. BASDAI and ASDAS disease states in relationship to ASAS40 response: post hoc analysis of ixekizumab in radiographic axial spondyloarthritis | Rheumatology Advances in Practice | Oxford Academic, accessed June 25, 2025, <https://academic.oup.com/rheumap/article/9/2/rkaf012/7989308>
24. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, accessed June 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4676905/>
25. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update, accessed June 25, 2025, https://www.researchgate.net/publication/364611424_ASAS-EULAR_recommendations_for_the_management_of_axial_spondyloarthritis_2022_update
26. Criterios de clasificación de las espondiloartritis del ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) y del grupo ASAS, accessed June 25, 2025, https://reumaped.es/images/site/pdf/criterios/docs/EspondiloartritisESSG_ASAS.pdf
27. WHO-Essential-Medicines-List-02.10.2023.pdf - Drug Regulatory Authority of Pakistan, accessed June 25, 2025, <https://www.dra.gov.pk/wp-content/uploads/2023/10/WHO-Essential-Medicines-List-02.10.2023.pdf>
28. sulfasalazine | Ligand page - IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, accessed June 25, 2025, <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?ligandId=4840>
29. Terapéutica: Actualización del tratamiento con AINE en espondiloartritis, accessed June 25, 2025,

- <https://www.reumatologiaclinica.org/es-terapeutica-actualizacion-del-tratamiento-con-articulo-13108154>
30. Los primeros medicamentos para la espondiloartritis axial - Arthritis Foundation, accessed June 25, 2025,
<https://espanol.arthritis.org/health-wellness/treatment/treatment-plan/disease-management/the-first-medications-for-axial-spondyloarthritis>
 31. Nuevas guías de - tratamiento en Espondiloartritis Axial - Sociedad Asturiana de Reumatología, accessed June 25, 2025,
<https://sare.org.es/wp-content/uploads/2018/05/Nuevas-gu%C3%ADas-de-tratamiento-en-Espondiloartritis-Axial.pdf>
 32. 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 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis - PMC, accessed June 25, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6764857/>
 33. Electronic Essential Medicines List: eEML, accessed June 25, 2025,
<https://list.essentialmeds.org/>
 34. Los mejores medicamentos para la espondilitis anquilosante: tratamientos y efectos secundarios - Medicover Hospitals, accessed June 25, 2025,
<https://www.medicoverhospitals.in/es/articles/ankylosing-spondylitis-medications>
 35. ¿cómo hay que administrar los AINE en la espondilitis anquilosante? - Elsevier, accessed June 25, 2025,
<https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=13124911&r=274>
 36. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Are Unlikely to Inhibit Radiographic Progression of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review - Frontiers, accessed June 25, 2025,
<https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2019.00214/full>
 37. Consideraciones de seguridad de los AINE - navarra.es, accessed June 25, 2025,
https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf
 38. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG) | Reumatología Clínica, accessed June 25, 2025,
<https://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-una-prescripcion-segura-antiinflamatorios-articulo-S1699258X13002131>
 39. consenso uso de AINES 2014 | SBORL, accessed June 25, 2025,
<https://sborl.es/wp-content/uploads/2016/02/consenso-uso-de-AINES-2014.pdf>
 40. SULFASALAZINA - www.ser.es www.inforeuma.com tratamientos, accessed June 25, 2025,
https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/31_Sulfasalazina_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
 41. sulfasalazina | Inforeuma, accessed June 25, 2025,

- <https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2025/02/Sulfasalazina.pdf>
42. Sulfasalazine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online, accessed June 25, 2025, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00795>
 43. Sulfasalazina para la espondilitis anquilosante - Chen, J - 2005 | Cochrane Library, accessed June 25, 2025, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004800.pub2//es>
 44. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials - PubMed, accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16583475/>
 45. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis - PubMed, accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427435/>
 46. Is Sulfasalazine Effective in Ankylosing Spondylitis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials - The Journal of Rheumatology, accessed June 25, 2025, <https://www.jrheum.org/content/jrheum/33/4/722.full.pdf>
 47. Terapéutica: Terapias biológicas en espondiloartritis: ¿cuándo y cómo? | Reumatología Clínica, accessed June 25, 2025, <https://www.reumatologiaclinica.org/es-terapeutica-terapias-biologicas-espondiloartritis-cuando-articulo-13108157>
 48. Sulfasalazina (Azulfidine) - American College of Rheumatology, accessed June 25, 2025, <https://rheumatology.org/patients/sulfasalazina-azulfidine>
 49. La Sulfasalacina, accessed June 25, 2025, <http://www.srreumatologia.com/images/31.pdf>
 50. Sulfasalazine's Impact on Ankylosing Spondylitis: A Retrospective Analysis, accessed June 25, 2025, <https://www.ijpsonline.com/articles/sulfasalazineaposs-impact-on-ankylosing-spondylitis-a-retrospective-analysis-5615.html>
 51. What is the role of sulphasalazine in axial Spondyloarthritis? - ResearchGate, accessed June 25, 2025, https://www.researchgate.net/post/What_is_the_role_of_sulphasalazine_in_axial_Spondyloarthritis
 52. Terapia anti-TNFα en espondilitis anquilosante: control sintomático y modificación del daño estructural, accessed June 25, 2025, <https://reumatologiaclinica.org/es-terapia-anti-tnf-espondilitis-anquilosante-control-articulo-S1699258X10000410>
 53. Espondilitis anquilosante - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo, accessed June 25, 2025, <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-articulares/espondilitis-anquilosante>
 54. Metaanálisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante | Reumatología Clínica - Elsevier, accessed June 25, 2025, <http://www.elsevier.es/es-revista-reumatologia-clinica-273-articulo-metaanalisis-eficacia-del-tratamiento-con-S1699258X07736884?code=2r0fwhnCvDUV5P9lbJjZ4mGiHyAuTp&newsletter=true>

55. Terapias biológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante: eficacia y seguridad comparada entre los - AETSA, accessed June 25, 2025, https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_5_2013_Biologicos_Espondilitis.pdf
56. Metaanálisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante | Reumatología Clínica, accessed June 25, 2025, <https://www.reumatologiaclinica.org/es-metaanalisis-eficacia-del-tratamiento-con-articulo-resumen-S1699258X07736884>
57. Treatment of uveitis and ankylosing spondylitis refractory to three tumor necrosis factor alpha inhibitors drugs with golimumab | Reumatología Clínica, accessed June 25, 2025, <https://www.reumatologiaclinica.org/en-treatment-uveitis-ankylosing-spondylitis-refractory-articulo-S2173574319300528>
58. GI Joint - Spondylitis Association of America - Ankylosing Spondylitis, accessed June 25, 2025, <https://spondylitis.org/spondylitis-plus/gi-joint/>
59. Head-to-Head Comparison of Etanercept vs. Adalimumab in the ..., accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33195311/>
60. Inhibidores del TNF (Factor de Necrosis Tumoral) - American College of Rheumatology, accessed June 25, 2025, <https://rheumatology.org/patients/inhibidores-del-tnf-factor-de-necrosis-tumoral>
61. Eficacia y seguridad de los fármacos inhibidores de la interleucina-17 en la espondilitis anquilosante | Reumatología Clínica, accessed June 25, 2025, <https://www.reumatologiaclinica.org/es-eficacia-seguridad-farmacos-inhibidores-interleucina-17-articulo-X1699258X18624001>
62. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis - PMC, accessed June 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7216398/>
63. IBECs-Eficacia y seguridad de los fármacos inhibidores de la interleucina-17 en la espondilitis anquilosante; Efficacy and safety of drugs that inhibit interleukin-17 in ankylosing spondylitis, accessed June 25, 2025, <https://ibecs.isciii.es/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=IBECs&lang=e&nextAction=lnk&exprSearch=174116&indexSearch=ID>
64. Espondiloartritis axial: Respuesta frecuente a bimekizumab - Vademecum.es, accessed June 25, 2025, https://www.vademecum.es/noticia-231110-espondiloartritis+axial%3A+respuesta+frecuente+a+bimekizumab_19137
65. Long-term Safety and Comparative Efficacy of IL-17 Inhibitors in Treating Ankylosing Spondylitis - ScholarWorks @ UTRGV, accessed June 25, 2025, <https://scholarworks.utrgv.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1785&context=somrs>
66. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial - Clinical and Experimental Rheumatology, accessed June 25, 2025, <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=11645>
67. A Review of the Safety of Interleukin-17A Inhibitor Secukinumab - MDPI, accessed

- June 25, 2025, <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/11/1365>
68. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers | Annals of the Rheumatic Diseases, accessed June 25, 2025, <https://ard.bmj.com/content/79/9/1132>
 69. Managing Inflammatory Bowel Disease in Spondyloarthritis - touchIMMUNOLOGY, accessed June 25, 2025, <https://touchimmunology.com/axial-spondyloarthritis/journal-articles/managing-inflammatory-bowel-disease-in-spondyloarthritis/>
 70. Inhibidores de la cinasa de Janus para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, accessed June 25, 2025, <https://es.sciatica.clinic/inhibidores-de-la-quinasa-janus/>
 71. Consumer's Guide to JAK Inhibitors for Ankylosing Spondylitis - Everyday Health, accessed June 25, 2025, <https://www.everydayhealth.com/ankylosing-spondylitis/consumers-guide-to-jak-inhibitors-for-ankylosing-spondylitis/>
 72. JAK Inhibitors: A New Treatment Option on the Horizon for Spondyloarthritis - Spondylitis Association of America, accessed June 25, 2025, <https://spondylitis.org/spondylitis-plus/jak-inhibitors-a-new-treatment-option-on-the-horizon-for-spondyloarthritis/>
 73. La Comisión Europea aprueba el uso de Xeljanz® (tofacitinib) para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa | Pfizer España, accessed June 25, 2025, <https://www.pfizer.es/noticias/noticias-2021/la-comisi%C3%B3n-europea-aprueba-el-uso-de-xeljanz-tofacitinib-para-el-tratamiento-de-la-espondilitis-anquilosante-activa>
 74. JAK Inhibitors for Ankylosing Spondylitis - WebMD, accessed June 25, 2025, <https://www.webmd.com/ankylosing-spondylitis/jak-inhibitors-ankylosing-spondylitis>
 75. Ankylosing Spondylitis: New Treatments - Healthline, accessed June 25, 2025, <https://www.healthline.com/health/ankylosing-spondylitis/new-treatments-ankylosing-spondylitis>
 76. JAK Inhibitors for Ankylosing Spondylitis - HealthCentral, accessed June 25, 2025, <https://www.healthcentral.com/condition/ankylosing-spondylitis/jak-inhibitors-ankylosing-spondylitis>
 77. Studies Raise Questions About JAK Inhibitor Risks - Arthritis Foundation, accessed June 25, 2025, <https://www.arthritis.org/drug-guide/medication-topics/jak-inhibitor-safety>
 78. LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) - Rinvoq, accessed June 25, 2025, <https://www.rinvoq.com/content/dam/rinvoq/documents/pdf/rinvoq-as-spanish-patient-brochure.pdf>
 79. Experts weigh in on JAK inhibitors for ankylosing spondylitis - Medical News Today, accessed June 25, 2025, <https://www.medicalnewstoday.com/articles/expert-perspectives-jak-inhibitors-treatment>
 80. Important safety information for Janus kinase (JAK) inhibitors, accessed June 25, 2025,

<https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/important-safety-information-janus-kinase-jak-inhibitors>

81. A systematic review and network meta-analysis of current and ..., accessed June 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7338808/>
82. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis - PubMed, accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107666/>
83. Comparison of biologics and small-molecule drugs in axial spondyloarthritis: a systematic review and network meta-analysis - Frontiers, accessed June 25, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1226528/full>
84. (PDF) A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis - ResearchGate, accessed June 25, 2025, https://www.researchgate.net/publication/339548710_A_systematic_review_and_network_meta-analysis_of_current_and_investigational_treatments_for_active_an_kylosing_spondylitis
85. Comparative Efficacy of Janus Kinase Inhibitors and TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis: A Network Meta-Analysis - ACR Meeting Abstracts, accessed June 25, 2025, <https://acrabstracts.org/abstract/comparative-efficacy-of-janus-kinase-inhibitors-and-tnf-inhibitors-in-ankylosing-spondylitis-a-network-meta-analysis/>
86. Efficacy and safety of IL inhibitors, TNF- α inhibitors, and JAK inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis, accessed June 25, 2025, <https://atm.amegroups.org/article/view/110686/html>
87. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update, accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270658/>
88. Management of Uveitis in Spondyloarthropathy: Current Trends - PMC, accessed June 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5741284/>
89. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview - The Journal of Rheumatology, accessed June 25, 2025, <https://www.jrheum.org/content/93/27>
90. Inflammatory Bowel Disease-related Spondyloarthritis: The Last Unexplored Territory of Rheumatology - PMC, accessed June 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9450189/>
91. Biologic Treatment Modification Efficacy in Concurrent Inflammatory Bowel Disease and Ankylosing Spondylitis: A Retrospective Cohort Study at a Single Tertiary Center - MDPI, accessed June 25, 2025, <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/22/7151>
92. MedSkin Psoriasis - Medicina y Salud Pública, accessed June 25, 2025, <https://medicinaysaludpublica.com/especiales/medskin/psoriasis>
93. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis - University of York, accessed June 25, 2025,

<https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/showrecord.asp?id=22010000892&id=22010000892>

94. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis - PubMed, accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20222755/>
95. Fundamentos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y su efecto en la reumatología mexicana, accessed June 25, 2025, https://www.anmm.org.mx/GMM/2009/n1/41_vol_145_n1.pdf
96. Cost-Effectiveness of Treatment Strategies with Biologics in Accordance with Treatment Guidelines for Ankylosing Spondylitis: A Patient-Level Model, accessed June 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10391255/>
97. Cost-Effectiveness of Treatment Strategies with Biologics in Accordance with Treatment Guidelines for Ankylosing Spondylitis: A Patient-Level Model - PubMed, accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996395/>
98. Cost-Effectiveness of Treatment Strategies with Biologics in ..., accessed June 25, 2025, <https://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2020.26.10.1219>
99. Cost-effectiveness of secukinumab compared to other biologics in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland - Dove Medical Press, accessed June 25, 2025, <https://www.dovepress.com/cost-effectiveness-of-secukinumab-compared-to-other-biologics-in-the-t-peer-reviewed-fulltext-article-CEOR>
100. Cost-effectiveness of secukinumab compared to other biologics in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland - ResearchGate, accessed June 25, 2025, https://www.researchgate.net/publication/331126476_Cost-effectiveness_of_secukinumab_compared_to_other_biologics_in_the_treatment_of_ankylosing_spondylitis_in_Finland
101. Clinical and Economic Benefit of Advanced Therapies for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis - PMC, accessed June 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10468449/>
102. Full article: Budget impact analysis of secukinumab versus adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis - Taylor & Francis Online: Peer-reviewed Journals, accessed June 25, 2025, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1551227>
103. burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade®) | Rheumatology | Oxford Academic, accessed June 25, 2025, <https://academic.oup.com/rheumatology/article/43/9/1158/2891306>
104. Budget impact analysis of secukinumab versus adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis - PubMed, accessed June 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474450/>
105. Budget impact analysis of secukinumab versus adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis - Taylor & Francis Online: Peer-reviewed Journals, accessed June 25, 2025, <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2018.1551227>
106. Ankylosing Spondylitis Treatment Unlocking Growth Potential: Analysis and Forecasts 2025-2033, accessed June 25, 2025,

- <https://www.archivemarketresearch.com/reports/ankylosing-spondylitis-treatment-140555>
107. What is the economic burden of delayed axial spondyloarthritis diagnosis in the UK? | Rheumatology | Oxford Academic, accessed June 25, 2025, <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaf226/8120097>
 108. Counting the costs of ankylosing spondylitis - Research Outreach, accessed June 25, 2025, <https://researchoutreach.org/articles/counting-the-costs-of-ankylosing-spondylitis/>
 109. The Costs of Ankylosing Spondylitis - WebMD, accessed June 25, 2025, <https://www.webmd.com/ankylosing-spondylitis/ankylosing-spondylitis-costs>
 110. Capítulo 25: Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axiales - Enfermedades Reumáticas, accessed June 25, 2025, <https://svreumatologia.es/wp-content/uploads/2023/02/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2013-capitulo-25.pdf>
 111. Uso de Terapia Biológica en ESPONDILITIS ANQUILOSANTE del Adulto Evidencias y Recomendaciones - cenetec-difusion.com, accessed June 25, 2025, <http://cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-356-09/ER.pdf>
 112. Guía de Práctica Clínica GPC Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto Evidencias y Recomendaciones - IMSS, accessed June 25, 2025, <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/356GER.pdf>
 113. (PDF) Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis - ResearchGate, accessed June 25, 2025, https://www.researchgate.net/publication/305643988_Network_Meta-Analysis_and_Cost_Per_Responder_of_Tumor_Necrosis_Factor-a_and_Interleukin_Inhibitors_in_the_Treatment_of_Active_Ankylosing_Spondylitis
 114. Ankylosing Spondylitis - Pipeline Insight, 2025 - Research and Markets, accessed June 25, 2025, <https://www.researchandmarkets.com/reports/4330862/ankylosing-spondylitis-pipeline-insight-2025>
 115. What drugs are in development for Ankylosing Spondylitis? - Patsnap Synapse, accessed June 25, 2025, <https://synapse.patsnap.com/article/what-drugs-are-in-development-for-ankylosing-spondylitis>
 116. Ankylosing Spondylitis Market Size to Reach USD 10.03 Billion by 2035, Impelled by Advancements in Treatment Strategies - BioSpace, accessed June 25, 2025, <https://www.biospace.com/press-releases/ankylosing-spondylitis-market-size-to-reach-usd-10-03-billion-by-2035-impelled-by-advancements-in-treatment-strategies>
 117. What drugs are in development for Axial Spondyloarthritis? - Patsnap Synapse, accessed June 25, 2025, <https://synapse.patsnap.com/article/what-drugs-are-in-development-for-axial-s>

pondyloarthritis