

Revisión · Review Article

Arsenal farmacológico en artropatías de origen enteropático

Pharmacological arsenal in arthropathies with enteropathic origin

Información

Fechas:

Recibido: 2020.02.15

Aceptado: 2020.07.06

Publicado: 2021.08.15

Correspondencia:

Francisco J Ferreira Alfaya
ferre1605@gmail.com

Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

Financiación:

Esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

Autorías

Francisco Javier Ferreira Alfaya¹  0000-0002-6805-0608

Yasmin Alejandra Cura Cuevas²  0000-0001-5038-0708

¹Farmacéutico en Centro Penitenciario de Melilla, Melilla, España.

²Miembro de la Unidad de farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Contribución de autorías

Los autores declaran que han contribuido intelectualmente al trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo.

Cómo citar este trabajo

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA. Arsenal farmacológico en artropatías de origen enteropático. Pharm Care Esp. 2021;23(4):29-39.

RESUMEN

Introducción: Más de la mitad de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) presenta al menos una manifestación extraintestinal, principalmente articular, con interferencias en la calidad de vida. Además, los mecanismos patogénicos que explican el vínculo entre las patologías intestinal y la articular aún no están bien definidos. El objetivo del presente trabajo es revisar el arsenal farmacoterapéutico actual frente a artropatías asociadas a EII.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura, las bases de datos consultadas fueron Medline a través de PubMed y Scopus desde el 14 hasta el 22 de diciembre. Se seleccionaron estudios realizados en los últimos 15 años. Las palabras clave empleadas fueron: Spondyloarthritis, "inflammatory bowel disease" and "pharmacologic therapy". También se consultó la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) y la European Medicines Agency (EMA).

Resultados: Existen diferencias entre el abordaje terapéutico de las espondiloartritis axial y periférica. El manejo farmacológico ha consistido principalmente en aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores, metotrexato y agentes biológicos entre los que destaca el infliximab por su acción dual sobre las afecciones intestinales y articulares. Recientemente han surgido terapias mejor dirigidas, en busca de tratamientos más personalizados como el vedolizumab, ustekinumab e inhibidores selectivos de la tirosina quinasa asociadas a JANUS (JAK).

Conclusión: Los protocolos son muy dispares entre las fuentes consultadas, lo que pone de manifiesto la necesidad de un manejo de las patologías de manera integral multidisciplinar que mejoraría la calidad de vida del paciente. Consensuar el abordaje óptimo para cada caso se presenta como un desafío tanto para el gastroenterólogo como para el reumatólogo.

Palabras clave: Espondiloartritis; enfermedad inflamatoria intestinal; terapia farmacológica.

ABSTRACT

Introduction: More than half of the patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) present, at least, one extraintestinal manifestation, mainly articular, with interference in their quality of life. Furthermore, the pathogenic mechanisms that explain the link between intestinal and joint pathologies are not well defined yet. The aim of this work is to review the current pharmacotherapeutic arsenal against arthropathies associated with IBD.

Method: A bibliographic search of the literature was undertaken, the databases consulted were Medline through PubMed and Scopus from December 14 to 22. Only studies carried out in the last 15 years were selected. The keywords used were: Spondyloarthritis, "inflammatory bowel disease" and "pharmacologic therapy". The European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) and the European Medicines Agency (EMA) were also consulted.

Results: There are differences between the therapeutic approach to axial and peripheral spondyloarthritis. Pharmacological management has included mainly of aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, methotrexate and biological agents, among which infliximab stands out due to its dual action on intestinal and joint conditions. Better targeted therapies such as vedolizumab, ustekinumab, and selective inhibitors of JANUS-associated tyrosine kinases (JAK) have recently emerged in search of more personalized treatments.

Conclusion: The algorithms are very disparate among the consulted sources, which highlights the need for a comprehensive multidisciplinary management that would improve the quality of life of the patient. Reaching consensus on the optimal approach for each case is a challenge for both the gastroenterologist and the rheumatologist.

Key Words: Spondyloarthritis; inflammatory bowel disease; pharmacologic therapy.

Abreviaturas:

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation.

EMA: European Medicines Agency.

JAK: Quinasa de Janus.

CU: Colitis Ulcerosa.

EC: Enfermedad de Crohn.

EULAR: European League Against Rheumatism.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano.

IL: Interleucina.

ASAS40: Assessment of SpondyloArthritis International Society 40.

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Introducción

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) son un grupo de patologías caracterizadas por una activación inmunitaria crónica o recidivante en el tracto intestinal que incluyen la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). Se estima que afectan a 2,2 millones de personas en Europa⁽¹⁾. Mientras en la CU puede verse afectado el colon y el recto total o parcialmente, la EC puede manifestarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal⁽²⁾. Ambos trastornos son complejos y afectan principalmente al intestino, sin embargo, no se limitan a él^(3,4). Hasta el 50% de los pacientes con EII experimentan al menos una manifestación extraintestinal afectando a la calidad de vida del paciente^(1,5), que pueden acompañarse de implicaciones dermatológicas, renales, pulmonares, oculares, pancreáticas, hepatobiliares y articulares, siendo estas últimas las más frecuentes^(2,4,6). Estas afecciones se estima que ocurren entre el 16 y el 33% de los pacientes con EII⁽⁷⁾, de las cuales aproximadamente el 13% son espondiloartritis axiales pero también puede asociarse la variante periférica⁽⁸⁾.

Las espondiloartropatías son un grupo de trastornos seronegativos (el factor reumatoideo es negativo) que comparten características comunes, se incluyen en este grupo la artritis psoriásica, artritis reactiva o espondilitis anquilosante. Las manifestaciones extraintestinales asociadas pueden manifestarse antes de que se diagnostique la EII, en algunos casos, con consecuencias potencialmente mortales, como la colangitis esclerosante o la tromboembolia venosa^(1,4). Pueden producir una mayor morbilidad que la EII subyacente o los síntomas de presentación inicial de la EII. Por lo tanto, el reconocimiento temprano de estas manifestaciones debería ayudar a guiar la terapia⁽²⁾, que tendrá como principal objetivo reducir la inflamación y prevenir cualquier discapacidad o deformidad^(5,6,9,10).

La espondiloartritis periférica afecta a rodillas y dedos de manos y pies, y a menudo se agrava con recaídas de la EII, lo que requiere un enfoque de tratamiento diferente a la axial, cuya clínica consiste en dolor desde la zona lumbar hasta la cervical y en la que el curso es totalmente independiente del de la EII^(4,7,11).

La estrecha relación de la EII y las diferentes artropatías asociadas es un reto en los campos de la gastroenterología y de la reumatología. Además, hay pocos informes específicos que se centren en esta área terapéutica, con el inconveniente de que algunas opciones terapéuticas utilizadas para tratar una enfermedad pueden influir negativamente en el curso de la otra⁽¹²⁾. Además los mecanismos patogénicos que explican el vínculo entre las patologías inflamatoria intestinal y la espondiloartritis aún no están bien definidos⁽¹³⁾.

El objetivo del presente trabajo es revisar y resumir las diferentes herramientas farmacológicas disponibles para el manejo de artropatías de origen enteropático.

Método

Para responder al objetivo de nuestro trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica desde el 14 hasta el 22 de diciembre de 2020 de la literatura publicada en las bases de datos de Medline a través de PubMed y Scopus. Las palabras claves empleadas fueron: Spondyloarthritis, "inflammatory bowel disease" and "pharmacologic therapy". También se consultó la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) y la European Medicines Agency (EMA). Sólo se seleccionaron artículos publicados en los últimos 15 años. Se excluyó la experimentación animal y no se aplicaron restricciones por idioma.

Resultados

La diferencia clínica entre la espondiloartritis axial y periférica implica un abordaje terapéutico diferente con posibles interacciones entre los distintos tratamientos.

La espondiloartritis axial no depende de la afección intestinal, debe manejarse de manera independiente siendo más difícil de tratar⁽¹¹⁾. Según un documento de consenso de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), los pacientes con espondiloartritis axial deben ser tratados conjuntamente por el reumatólogo y el gastroenterólogo⁽¹⁾, la terapia farmacológica debe complementarse con fisioterapia intensiva^(1,14). Si la espondiloartritis axial se presenta simultáneamente con la EII, parece oportuno priorizar a la enfermedad activa^(10,15). Sin embargo, otros autores señalan que cuando coexisten EII y espondiloartritis axial, la estrategia terapéutica debe ser modulada para tener en cuenta las manifestaciones extraintestinales que pueden incluir entesitis periférica, dactilitis y uveítis anterior⁽¹⁶⁾.

En cambio, la espondiloartritis periférica, requiere tratar en primer lugar la EII subyacente, lo cual debe ser suficiente para manejar la patología periférica^(1,6).

En el abordaje terapéutico de estas patologías se emplean diferentes grupos de fármacos:

AINE (Antiinflamatorios No Esteroideos)

Respecto al empleo de AINE, tanto para la variante axial como periférica, la ECCO y la European League Against Rheumatism (EULAR) los recomiendan para el manejo a corto plazo como primera elección^(1,9,13). Sin embargo, otros autores consideran que esta recomendación es controvertida⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Los AINE

en este escenario han sido relacionados con brotes de la EII, mayor tasa de hospitalización y complicaciones dada la superposición de ambas patologías⁽¹²⁾. El celecoxib puede ser una alternativa factible dada su mayor seguridad. El paracetamol podría ser alternativa al AINE para tratar episodios leves de dolor residual⁽¹⁰⁾.

Aminosalicilatos

A pesar de su presencia en algoritmos para el manejo de espondiloartritis axial o periférica y su utilidad en la remisión de la EII, se dispone de escasa evidencia sobre la eficacia de la sulfasalazina en EC activa⁽¹⁵⁾. En un ensayo clínico de 24 semanas sulfasalazina no mostró ser más efectiva que el placebo para el tratamiento de espondiloartritis axial, sin embargo, si resultó efectivo en artritis periférica⁽⁵⁾.

Corticoesteroides

En espondiloartritis axial se puede valorar la aplicación de glucocorticoides en el lugar de la inflamación⁽¹⁴⁾. Según Juillerat P. et al.⁽¹⁴⁾ los pacientes con espondiloartritis axial no deben recibir tratamiento sistémico glucocorticoide, en contraste con las recomendaciones de la EULAR⁽⁹⁾. La budesonida oral ha mostrado ser útil en la remisión de los síntomas de EC activo, de intensidad leve a moderada con afección de íleon o colon ascendente⁽⁵⁾.

En espondiloartritis periférica, las inyecciones locales de esteroides son eficaces en el alivio de los síntomas articulares a corto plazo como tratamiento de rescate, pero deben suspenderse tan pronto como sea posible^(1,5,10,16), pues la baja masa ósea y la osteoporosis son frecuentes en pacientes con EII (20-50%) y entre las recomendaciones tanto para pacientes con espondiloartritis periférica como para la población general el consumo acumulativo de corticoides superior a 3 meses es un factor de riesgo de fragilidad ósea⁽¹⁾.

Inmunomoduladores

La azatioprina y la 6-mercaptopurina tienen actividad inmunosupresora, en sus inicios estaban destinadas a la prevención de rechazo en órganos transplantados pero actualmente también tratan enfermedades de origen autoinmune como la EC o la CU. Su capacidad para inducir la remisión clínica en EC activo se ha discutido, pero han mostrado ser útiles en la reducción de dosis corticoide-efectiva^(5,17). Los efectos adversos asociados a la terapia con tiopurinas, entre los que destacan trastornos linfoproliferativos, interfieren en su empleo, siendo retirados en el 25% de las ocasiones. Las peculiaridades derivadas de su complejo metabolismo y la variabilidad farmacogenética son una dificultad para optimizar este grupo terapéutico, siendo necesaria una estrategia preventiva personalizada⁽¹⁷⁾.

Metotrexato

Actualmente el metotrexato está indicado tanto para la afección gastrointestinal como la articular⁽¹⁵⁾. Ha mostrado mayor eficacia que el placebo en la mejoría clínica y reducción de dosis corticoide en EC, sin embargo, este beneficio no se ha obtenido en pacientes con CU. Respecto a la espondiloartritis asociada, no mostró ningún beneficio en la variante axial refractaria a AINE, en cambio, ha sido efectivo en la periférica persistente^(1,10).

Por otro lado, el metotrexato no mostró ningún beneficio en las manifestaciones axiales en pacientes con espondilitis anquilosante respecto al placebo en un ensayo clínico abierto de 16 semanas de tratamiento y su combinación con agentes anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral) en espondiloartritis axial tampoco es recomendado⁽⁵⁾.

Anti-TNF

Los agentes biológicos han mostrado ser el grupo más eficaz para controlar todas las manifestaciones reumatológicas derivadas de la EII en ensayos clínicos, son especialmente útiles cuando fracasa la terapia inmunosupresora o corticoide^(1,5).

El empleo temprano de anti-TNF es el tratamiento de elección en pacientes intolerantes o refractarios a los AINES en espondiloartritis axial⁽¹⁾. Modificadores de la respuesta inmunológica como los anti-TNF han mostrado eficacia clínica en las afecciones intestinales y articulares y aún siguen siendo la piedra angular en el manejo de artropatías asociadas a EII^(5,10,15,18). Con los anti-TNF se demostró que el bloqueo de una sola citoquina podría ser suficiente para obtener una remisión clínica significativa en pacientes con EII, si fracasaban los corticoides e inmunomoduladores⁽¹⁹⁾.

Los agentes anti-TNF más empleados son el infliximab y el adalimumab en pacientes con EII y sus manifestaciones articulares paradójicas no justifican la necesidad de suspender el tratamiento. Otros anti-TNF como el golimumab o el certolizumab son alternativas útiles tras pérdida de respuesta a infliximab por autoinmunidad⁽¹⁴⁾.

El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF es capaz de inducir y mantener la remisión de la EII en manifestaciones extraintestinales que responden paralelamente como la espondiloartritis periférica⁽¹¹⁾.

La actividad del infliximab sobre las manifestaciones extraintestinales fue evaluada mediante un estudio prospectivo en pacientes con EC activo refractario al tratamiento convencional inmunosupresor. Participaron 23 pacientes con EII con al menos una manifestación extraintestinal reconocida de la EII que incluyeron pioderma gangrenoso, lesiones oculares, artralgia, manifestaciones hematológicas o sacroileítis. Cada paciente recibió una infusión intravenosa de infliximab. Los síntomas musculoesqueléticos fueron evaluados

utilizando los parámetros intensidad del dolor en el día de la infusión y 2 semanas después. Como resultado, 7 de 11 pacientes con artralgia y 7 de 11 con sacroileítis experimentaron beneficio después del tratamiento con infliximab e informaron al menos de una mejoría clínica parcial en recuento de articulaciones sensibles y escala visual analógica para el dolor. Sólo 1 de 3 pacientes con artritis mostró una clara mejoría y otros dos no respondieron al tratamiento con infliximab⁽²⁰⁾.

Nuevas terapias dirigidas

Vedolizumab

Recientemente se han introducido terapias mejor dirigidas, constituyendo una oportunidad de acceso a tratamientos más personalizados. El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad selectiva anti- $\alpha 4\beta 7$ de la integrina intestinal sobre las moléculas de adhesión, que actúa bloqueando la invasión de la mucosa intestinal por leucocitos en células endoteliales, presentando pocos efectos adversos sistémicos al no alterar la respuesta inmunitaria^(19,21,22), diferenciándolo de otras opciones terapéuticas como el natalizumab⁽²³⁾. Su actividad sobre la mucosa digestiva parece evidente, sin embargo, sus efectos sobre las manifestaciones articulares no son concluyentes⁽¹⁰⁾. De hecho un análisis *post hoc* de un ensayo clínico aleatorizado reciente sugirió una resolución de manifestaciones extraintestinales de EI en los datos preliminares, sin embargo, se ha informado recientemente de una serie de casos de artritis y sacroileítis de nueva aparición o exacerbada en pacientes tratados con vedolizumab⁽²⁴⁾.

Por otro lado, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA decidió autorizar el vedolizumab, pues sus beneficios potenciales son mayores que sus riesgos, especialmente en pacientes sin respuesta adecuada al tratamiento con anti-TNF^(22,23,25).

Ustekinumab

El ustekinumab, es un anticuerpo monoclonal que interrumpe las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la inmunopatogénesis de la EI mediante su unión a la subunidad p40 que es compartida por la IL-12 y la IL-23^(15,26). Ha mostrado elevada respuesta en la remisión de síntomas en EC⁽⁵⁾. Respecto a la afección articular, un ensayo clínico prospectivo abierto evaluó los efectos del ustekinumab tras 24 semanas de tratamiento en 20 pacientes con espondilitis anquilosante activa, como resultado, el 65% de los pacientes experimentaron remisiones clínicas parciales estimadas mediante la respuesta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society 40), que expresa el 40% de mejoría en relación al estado basal, este avance también se reflejó mediante el cuestionario subjetivo BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), donde el 55% de los pacien-

tes obtuvieron una mejoría sintomática importante. La respuesta clínica se correlacionó con una reducción significativa del consumo de AINE, disminución de niveles de proteína C reactiva y respuesta antiinflamatoria observada mediante resonancia magnética. Además el ustekinumab fue bien tolerado tras las 24 semanas de estudio⁽²⁷⁾.

Inhibidores selectivos de las tirosina quinasas asociadas a JANUS (JAK)

Entre las novedades que se están estudiando para el tratamiento de la EII y otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas, los inhibidores selectivos de las tirosina quinasas asociadas a Janus (JAK) parecen tener el liderazgo para el tratamiento de la artritis reumatoide y colitis ulcerosa, tanto en pacientes no tratados previamente con anti-TNF como con experiencia en anti-TNF (28). No obstante aún está bajo investigación y se necesitan estudios de cohorte más amplios^(5,10).

Dentro de este grupo, la actividad de tofacitinib ha sido evaluada positivamente en estudios clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo, donde mostró ser más eficaz que el placebo en pacientes con actividad moderada-severa de CU. En otro estudio también se mostró más eficaz que el placebo en la reducción de síntomas articulares en pacientes con espondiloartritis axial tras 12 semanas de tratamiento. La eficacia del tofacitinib todavía no ha sido probada en EC⁽¹⁰⁾.

Conclusión

- El manejo de la afectación intestinal y articular parecen estar bien definidos por separado, en cambio, los protocolos identificados en la búsqueda fueron contradictorios entre sí. La coexistencia de afecciones intestinales y articulares requiere un abordaje multidisciplinar para optimizar el tratamiento farmacoterapéutico. Deficiencias en la experiencia multidisciplinar representan una debilidad para poder estandarizar algoritmos de tratamiento y aportar evidencia sobre el protocolo de diagnóstico precoz y manejo farmacológico más adecuado.
- Las nuevas herramientas farmacológicas, mejor dirigidas sobre la mucosa intestinal alterada y con repercusiones sobre la afección articular merecen una mayor exploración.
- La dificultad para identificar manifestaciones extraintestinales derivadas de EII podría dificultar la puesta en marcha de ensayos clínicos más amplios, el conocimiento actual está sustentado en casos clínicos reducidos y opiniones de expertos, lo que reduce su nivel de evidencia.

Bibliografía

1. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(3):239–54. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjv213
2. Colà R, Corrado A, Cantatore FP. Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Ann Med*. 2016;48(8):577–85. doi: 10.1080 / 07853890.2016.1195011
3. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(4):307–17. doi: 10.1080 / 17474124.2019.1574569
4. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci*. 2019;7(2):66–73. doi: 10.4103 / sjmms.sjmms_81_18
5. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, Moulin D, Netter P, Danese S, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(12):1363–74. doi: 10.1080 / 17512433.2017.1377609
6. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Di Minno MND. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(2):65–77. doi: 10.1177/2040622314563929.
7. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(3):257–68. doi: 10.1016 / j.crohns.2009.11.005
8. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(5):631–42. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjw199
9. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–91. doi: 10.1136 / annrheum-dis-2016-210770
10. Ben Nessib D, Ferjani H, Maatallah K, Rahmouni S, Kaffel D, Hamdi W. Update on therapeutic management of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*. 2020; 18 doi: 10.1007 / s10067-020-05136-x
11. Siemanowski B, Regueiro M. Efficacy of infliximab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10(3):178–84. doi: 10.1007 / s11938-007-0011-5
12. Varkas G, Van Praet L, Cypers H, Elewaut D. Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Comorbidity and treatment implications. *Z Rheumatol*. 2013; 72(6):524–9. doi: 10.1007 / s00393-012-1114-5
13. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to

treatment. *World J Gastroenterol.* 2019; 14;25(18):2162–76. doi: 10.3748 / wjg.v25.i18.2162

14. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR, Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:83–97. doi: 10.1159 / 000502816

15. Felice C, Pugliese D, Papparella LG, Pizzolante F, Onori E, Gasbarrini A, et al. Clinical management of rheumatologic conditions co-occurring with inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):751–9. doi: 10.1080 / 1744666X.2018.1513329

16. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, Felice C, Gionchetti P, Orlando A, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(8):822–30. doi: 10.1016 / j.autrev.2014.04.003

17. Chang JY, Cheon JH. Thiopurine Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Focus on Metabolism and Pharmacogenetics. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(9):2395–403. doi: 10.1007 / s10620-019-05720-5

18. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(11):1424–9. doi: 10.1002 / ibd.20196

19. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018; 7;24(17):1868–80. doi: 10.3748 / wjg.v24.i17.1868

20. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int.* 2005; 25(6):406–10. doi: 10.1007 / s00296-004-0467-8

21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®) [Internet]. Madrid; 2020 [citado 18 diciembre 2020] pp. 1–6. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>

22. Gisbert JP, Domènech E. Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38(5):338–48. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.12.003

23. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Entyvio [Internet]. London; 2014. Report No.: EMA/CHMP/676643/2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entyvio-epar-public-assessment-report_en.pdf

24. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(2):175–87. doi: 10.1136 / annrheumdis-2017-211555

- 25.** Banse C, Armengol-Debeir L, Vittecoq O. Effectiveness of vedolizumab for Crohn's disease with spondyloarthritis in fail with two TNF blocking agents. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(4):495–6. doi: 10.1016 / j.jbspin.2017.06.006
- 26.** European Medicines Agency. Ficha técnica Stelara (ustekinumab) [Internet]. EMA; 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf
- 27.** Poddubnyy D, Hermann K-GA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(5):817–23. doi: 10.1136 / annrheumdis-2013-204248
- 28.** Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(7):693–703. doi: 10.1080 / 1744666X.2017.1291342