

Un nuevo esquema terapéutico con Jusvinza induce mejoría clínica y reduce moléculas asociadas con la inflamación en pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Reporte de tres casos

A new therapeutic regimen with Jusvinza induces clinical improvement and reduces molecules associated with inflammation in patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Report of three cases

Dolores Teresa Cantera Ocegüera¹ <https://orcid.org/0000-0003-4203-8763>

Alexander Leal Aguirre³ <https://orcid.org/0009-0001-5417-1433>

Mabel Hernández Cedeño² <https://orcid.org/0000-0003-0351-857X>

María del Carmen Domínguez Horta^{2,3*} <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico Borrás- Marfán. La Habana, Cuba.

²Departamento de Farmacéuticos. Dirección de Investigaciones Biomédicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba.

³Departamento de Fisiología. Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM). La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: mcarmen.dominguez@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante son enfermedades autoinmunes, mediada por la activación de células T CD4+ y caracterizadas por altos niveles de moléculas asociadas con la inflamación.

El uso de ligandos peptídicos modificados (APL, del inglés altered peptide ligand) constituye una terapia atractiva para el tratamiento de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Jusvinza tiene como principio activo un APL, derivado del auto-antígeno denominado proteína de estrés celular de 60kDa. Los estudios preclínicos y los resultados de las investigaciones clínicas en Artritis Reumatoide y COVID-19 han demostrado que Jusvinza tiene actividad anti-

inflamatoria; y es capaz de inducir mecanismos asociados con la restauración de la homeostasis inmunológica.

Objetivo: Describir la seguridad, la evolución clínica, así como las variaciones de moléculas asociadas con la inflamación en pacientes con Artritis Reumatoide y Espondilitis Anquilosante, tratados con Jusvinza en un nuevo esquema terapéutico.

Presentación de los casos: se incluyeron tres pacientes, los cuales fueron tratados con Jusvinza durante tres meses: dos pacientes con Artritis Reumatoide y un paciente con Espondilitis Anquilosante. Se tomaron muestras de sangre antes y durante el tratamiento, así como después de culminado el mismo, para cuantificar los niveles de citocinas, anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide. Los pacientes presentaron una mejoría clínica, asociado con la disminución de las citocinas pro-inflamatorias. Además, los niveles de los anticuerpos disminuyeron durante el tratamiento con Jusvinza.

Conclusiones: El nuevo esquema terapéutico de Jusvinza fue seguro e indujo una mejoría clínica en los pacientes, asociado con la disminución de citocinas proinflamatorias. Estos resultados demuestran las potencialidades de Jusvinza para la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

Palabras clave: Jusvinza; CIGB-814/CIGB-258; artritis reumatoide; espondilitis anquilosante; citocinas pro-inflamatorias; factor reumatoide; anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis are autoimmune diseases, mediated by the activation of CD4+ T cells and characterized by high levels of molecules associated with inflammation.

The altered peptide ligand use constitutes an attractive therapy for the treatment of Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis.

Jusvinza has as active ingredient a modified peptide derived from the autoantigen called 60kDa stress shock protein. Preclinical studies and clinic research results in Rheumatoid Arthritis and COVID-19 have demonstrated that Jusvinza has anti-inflammatory activity; and is able to induce mechanisms associated with the immunologic homeostasis restoration.

Objective: To describe the safety, clinical evolution, as well as the variations of molecules associated with inflammation in patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis, treated with Jusvinza in a new treatment schedule.

Presentation of cases: Three patients were included, who were treated with Jusvinza for three months: two patients with Rheumatoid Arthritis and a patient with Ankylosing Spondylitis. Blood samples were taken before treatment and every 30 days after finished it, for the quantification of cytokines levels, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor. The patients showed evidence of clinic improvement, associated with the decrease of cytokine levels. In addition, the antibody levels decreased during Jusvinza treatment.

Conclusions: Jusvinza's new therapeutic scheme induced clinical improvement in patients, associated with the decrease in proinflammatory cytokines levels. These results demonstrate the potential of Jusvinza for Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis.

Keywords: Jusvinza; CIGB-814/CIGB-258; Rheumatoid Arthritis; Ankylosing Spondylitis; proinflammatory cytokines; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies

Recibido: 04/06/2024

Aprobado: 25/12/2024

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica e irreversible que afecta al 1 % de la población mundial, con un índice mujer/hombre de 3:1.⁽¹⁾ Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones periféricas, mediada por la infiltración de células T activadas en la membrana sinovial.⁽²⁾ Este proceso inflamatorio induce la destrucción progresiva del cartílago y el hueso, lo cual produce dolor y la consiguiente limitación funcional de los pacientes. Las poblaciones celulares que potencian y perpetúan la enfermedad incluyen linfocitos T y B, macrófagos, fibroblastos, neutrófilos, y sus productos como: citocinas, quimiocinas, proteasas y autoanticuerpos.^{(3),(4)}

Por su parte, la espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad autoinmune sistémica y crónica, que afecta al 0,5-1 % de la población mundial en una relación hombre/mujer de 2:1. Generalmente, esta enfermedad se manifiesta antes de los 30 años de edad en el 80 % de los casos.^{(5),(6)} Dentro de las características clínicas más importantes de la EA se encuentran la rigidez y pérdida de la movilidad de la espina dorsal, así como el daño en las uniones sacroilíacas. Posteriormente, los pacientes presentan una excesiva osteoproliferación

(anquilosis), en conjunto con la formación de sindesmofitos que cierran los espacios entre las articulaciones. Esto explica el dolor que refieren los pacientes, así como la morbilidad y mortalidad asociadas a esta enfermedad.^{(5),(7),(8)} Las causas de la EA no están dilucidadas; sin embargo, se conoce que entre el 90 y 95 % de los pacientes presenta el alelo HLA-B27.⁽⁷⁾

A pesar de que ambas enfermedades son mediadas principalmente por células T, la función humoral presenta un papel importante en la patogénesis de la AR, a través de la producción de anticuerpos auto-reactivos. Dentro de estos se encuentran el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (*anti-CCP*, por sus siglas en inglés), que permiten el diagnóstico de la AR con un 98 % de especificidad. Ambos tipos de autoanticuerpos contribuyen a la iniciación, persistencia y destrucción articular mediante la formación de inmunocomplejos patogénicos.^{(9),(10)}

En el caso de la EA, aún se continúa la búsqueda de biomarcadores para su diagnóstico, aunque en algunos estudios se han cuantificado anticuerpos anti-CCP y ANA (del inglés, *antinuclear antibodies*) en el suero de dichos pacientes.⁽¹¹⁾ Además, la determinación del genotipaje de la HLA, específicamente HLA-B27, constituye una herramienta importante para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.⁽¹²⁾

Actualmente, los tratamientos para la AR y la EA tienen como objetivo principal alargar los períodos de remisión; para ello se utilizan fármacos considerados como modificadores de la enfermedad, que pueden usarse en combinación entre ellos y con los esteroides. Los pacientes que no responden a estos fármacos reciben tratamientos con fármacos comprendidos dentro de las terapias biológicas.^{(13),(14),(15)} Sin embargo, debido a que dichas terapias inhiben moléculas involucradas en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, algunos pacientes presentan una alta susceptibilidad a contraer infecciones oportunistas,⁽¹⁶⁾ desarrollar linfomas⁽¹⁷⁾ y otras enfermedades autoinmunes.⁽¹⁸⁾

A partir de estos antecedentes, se mantiene vigentes en las investigaciones el desarrollo de estrategias antígeno-específicas, entre las cuales está el uso de *APLs*, los cuales desencadenan mecanismos que permiten restablecer la tolerancia inmunológica y suprimir la respuesta autoinmune patológica.⁽¹⁹⁾

Jusvinza es un fármaco cuyo principio activo es un APL derivado de la proteína de estrés celular humana de 60 KDa. Este péptido inhibió la inflamación en varios modelos experimentales de AR.^{(20),(21)} Jusvinza redujo los niveles de TNF- α , IL-17 e interferón- γ (IFN- γ), en estudios preclínicos y en ensayos clínicos fase I y II en pacientes con diagnóstico de AR.

Además, aumentó la frecuencia de las células T reguladoras en varios sistemas experimentales.^{(22),(23),(24)} El esquema de tratamiento seguido para los ensayos clínicos fase I y II tuvo una duración de seis meses. En dichas investigaciones los pacientes recibieron la administración subcutánea de Jusvinza una vez por semana durante el primer mes y, posteriormente, una administración mensual, durante cinco meses.⁽²⁴⁾

Por otra parte, esta molécula se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con COVID-19 con signos de hiperinflamación, bajo un “*autorizo de uso de emergencia*”.⁽²⁵⁾ Se ha demostrado que la terapia con Jusvinza induce la inhibición de la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos en pacientes adultos con COVID-19 en estado grave. Además, disminuye las concentraciones de IL-6, TNF- α e IL-10, así como restablece la relación de neutrófilos/linfocitos.^{(26),(27),(28)} El esquema de tratamiento seguido para COVID-19 consiste en la administración intravenosa de 1 o 2 mg de Jusvinza cada 12h, hasta la resolución de la enfermedad, cuando el paciente se encuentra en estado grave. Cuando el paciente está en estado crítico, se aplican 2 mg de Jusvinza cada 12 h, hasta el día de la extubación del paciente, y se continúa con 1 mg cada 24 h durante otros tres días. Como consecuencia de este esquema de tratamiento, se observó una mejoría clínica y radiológica a las 48 h y una disminución rápida de los niveles de la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de eritrosedimentación (VSG) en los pacientes.^{(27),(28)}

Sobre estos antecedentes,⁽²⁹⁾ se decidió conformar un nuevo esquema terapéutico con Jusvinza por vía subcutánea, que comprende la administración de más dosis de este fármaco en un periodo más corto de tiempo, en comparación con los esquemas usados en los ensayos clínicos de AR fase I y fase II.^{(22),(24)}

El objetivo de este trabajo es describir la seguridad, la evolución clínica, así como las variaciones de moléculas asociadas con la inflamación en pacientes con AR y EA, tratados compasivamente con Jusvinza en un nuevo esquema terapéutico.

Presentación de los casos

Diseño del estudio

Se incluyeron tres pacientes, dos diagnosticados con AR y uno con EA, que en las edades pediátricas fueron diagnosticados como Artritis Idiopática Juvenil y se mantenían bajo consulta de transición de Reumatología en el Hospital Pediátrico Borrás-Marfán.

Antes de ser incluidos en el estudio, los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito acorde a los procedimientos éticos para investigaciones en humanos, descritos en la Declaración de Helsinki. Este estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Hospital Pediátrico Borrás-Marfán.

Los criterios para la inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticados con AR o EA.
- Pacientes con actividad clínica alta o moderada según DAS-28 o BASDAI, en dependencia del caso.
- Pacientes con más de cinco años de diagnosticada la enfermedad y con un curso previo de artritis idiopática juvenil (AIJ), sin respuesta a los tratamientos estándares.

Los pacientes se trataron con 1 mg de Jusvinza, administrado por vía subcutánea, tres veces a la semana durante el primer mes. En el segundo mes, la dosis se disminuyó a 0,5 mg, con dos administraciones semanales; y se continuó con esta dosis durante la primera semana del tercer mes. (Figura.1).

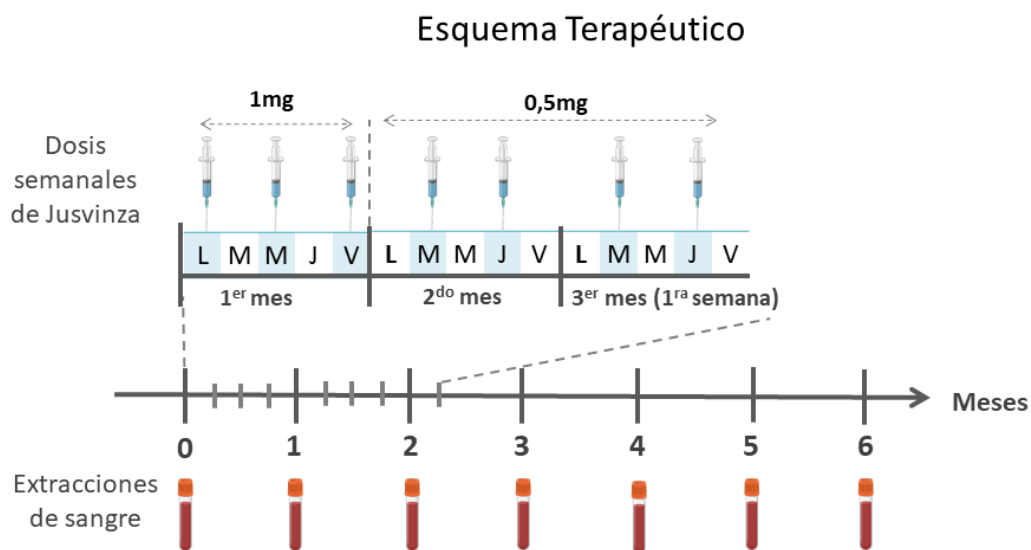


Fig. 1 Esquema terapéutico seguido para las administraciones de las dosis de Jusvinza (representados por jeringas) y para las extracciones de sangre (representado por tubos de ensayo en rojo) simbolizado en meses y días de la semana. 0: Extracción antes de comenzar el tratamiento. 1-6: extracciones correspondientes a seis meses posteriores al inicio del tratamiento. L, M, M, J, V: Días de la semana.

La identificación de posibles eventos adversos fue seguida durante la administración de Jusvinza y en cada consulta. Los eventos adversos fueron clasificados según la Regulación 45/2007 de la Autoridad Reguladora de Cuba: “Requisitos para la notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos actuales, según la OMS”. Esta regulación concuerda con los criterios de los Criterios de Toxicidad Común de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer versión 3.0 (Instituto Nacional del Cáncer, Frederick, MD, EE. UU.).

La evaluación clínica de los pacientes se realizó antes del tratamiento y con frecuencia mensual una vez iniciado el mismo. Se utilizaron el DAS-28 (del inglés, *Disease Activity Score-28*) en el caso de los pacientes con AR. Se utilizaron el índice BASDAI (del inglés, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), así como el BASFI (del inglés, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) y el test de Schober para evaluar actividad de la enfermedad, capacidad funcional y flexibilidad, en el caso del paciente con EA. Además, se le realizó hemograma con diferencial (hematocrito, conteo de leucocitos, granulocitos y linfocitos) y cuantificación de los parámetros bioquímicos (glicemia, transaminasas y creatinina) a cada paciente antes de iniciar el tratamiento (T0) y en cada consulta de seguimiento. Las consultas de seguimiento se realizaron con una frecuencia mensual, durante seis meses (T1-6).

Además, una parte del suero obtenidos de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los tiempos T4 y T6, se usaron para el análisis mediante ELISA de los niveles de citocinas pro-inflamatorias: TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 e IL-2; y anticuerpos FR y anti-CCP. Los resultados se graficaron utilizando el programa estadístico GraphPad Prism.⁽⁹⁾

Caso 1: Paciente adulta femenina de 24 años de edad con diagnóstico de AR. En la edad pediátrica fue diagnosticada con AIJ poliarticular FR positivo, además presentaba anticuerpos anti-CCP positivos. El debut de la AIJ fue a los 17 años de edad. La paciente mantenía tratamiento con 12,5 mg de metotrexato semanal y 10 mg de prednisona diarios. Además, dicha paciente refirió que no había podido ejercer su profesión de médico debido a la inflamación de las manos y hombros.

Antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza, en la evaluación clínica inicial presentó 18 articulaciones dolorosas y 16 inflamadas. Dichas articulaciones comprendían ambos hombros, muñecas, metacarpofalanges, interfalanges proximales, así como el comprometimiento de la rodilla izquierda. La VSG se encontraba elevada (33 mm/h); y el valor del DAS-28 era de 6,32; lo cual indicó una actividad alta de la enfermedad.

Luego de un mes de tratamiento con Jusvinza, la paciente mejoró considerablemente sus parámetros clínicos. Además, según refirió la paciente desapareció la rigidez matutina. Durante el examen físico se identificaron cinco articulaciones dolorosas y siete inflamadas. La VSG se redujo a valores normales: 5 mm/h, y el valor del DAS-28 disminuyó a 3,12; lo que indicó actividad ligera de la enfermedad.

Posterior al segundo mes de tratamiento la paciente tenía cuatro articulaciones dolorosas y cinco inflamadas. La VSG se mantuvo normal (8 mm/h) y el DAS-28 se encontraba en 3,62; lo que demuestra actividad moderada de la enfermedad. A partir del tercer mes la paciente presentó una actividad ligera de la AR y esta condición se mantuvo durante los restantes meses de seguimiento.

El hemograma arrojó parámetros normales durante todo el estudio. En cuanto a los marcadores bioquímicos tuvo un ligero aumento de las transaminasas TGO y TGP al mes cuatro (T4), pero estos valores fueron normales en la última consulta de seguimiento (T6) (Tabla 1).

Tabla 1. Valores del hemograma y de los parámetros bioquímicos para cada paciente antes de iniciar el tratamiento, al culminar este y en la consulta de seguimiento correspondiente a los seis meses.

		Caso 1			Caso 2			Caso 3		
		Antes del tratamiento	T4	T6	Antes del tratamiento	T4	T6	Antes del tratamiento	T4	T6
Hemograma	Hematocrito	0,37	0,39	0,41	0,45	0,43	0,41	0,43	ND	0,47
	Conteo de leucocitos(*10 ⁹ /L)	9,8	7,6	6,1	10	4,9	4,6	9,0	8,2	7,0
	Linfocitos (valor relativo en %)	0,47	0,32	0,43	0,37	0,49	0,38	0,24	0,30	0,26
	Granulocitos (valor relativo en %)	0,52	0,68	0,41	0,58	0,48	0,62	0,73	0,70	0,72
Parámetros bioquímicos	Glicemia (mmol/L)	5,6	4,7	4,1	5,4	ND	5,3	5,0	5,3	4,4
	TGO (U/L)	16	47	16	ND	ND	14	ND	18	25
	TGP(U/L)	16	34	16	14	ND	9	ND	26	46
	GGT (U/L)	14	22	13	16	47	18	74	41	ND
	Creatinina (Umol/L)	65	71	81	73	ND	83	68	51	69

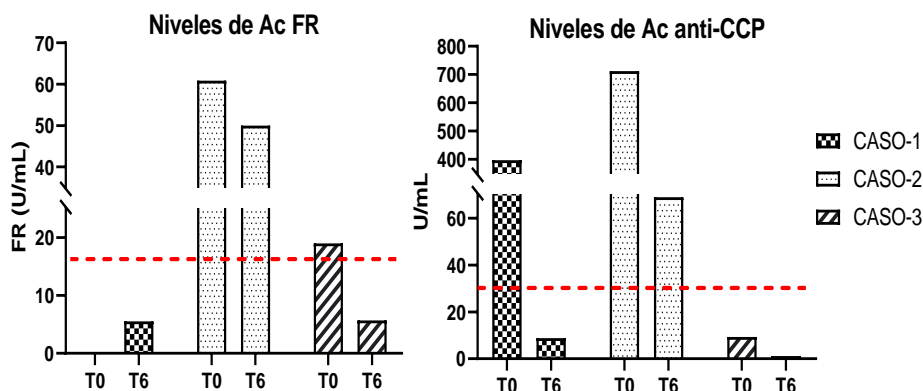
* ND: no determinado

Los resultados de la cuantificación de las citocinas estuvieron en concordancia con los parámetros clínicos determinados en las consultas de seguimiento. Se cuantificaron las citocinas pro-inflamatorias TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 e IL-2 antes de iniciar el tratamiento con

Jusvinza (T0) y a los cuatro (T4) y seis meses (T6) después de iniciar el mismo. La paciente presentó niveles detectables de IL-17 (42,33 pg/mL) e IL-2 (42,77 pg/mL) antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza, pero estas citocinas fueron indetectables en el suero en los tiempos T4 y T6. Sin embargo, se observó un aumento de la IL-6 en los tiempos correspondientes T4 y T6, pero la concentración de IL-6 fue menor en T6 respecto a T4. El resto de las citocinas se mantuvieron indetectables durante el estudio (Tabla2).

Por otra parte, la paciente inicia el estudio positivo a FR y anti-CCP, y a los seis meses de haber culminado el tratamiento se evidencia la negativización para ambos anticuerpos. (Figura 2 A y Figura 2 B).

Figura 2. Niveles de anticuerpos (Ac) FR tipo IgG y anticuerpos anti-CCP cuantificados antes de iniciar el tratamiento (T0) y a los seis meses (T6) de haber iniciado el tratamiento con Jusvinza. Los valores de Ac FR se consideran positivos para valores de FR > 18 U/mL (línea discontinua). Los valores Ac anti-CCP se consideran positivos para valores de anti-CCP > 30 U/mL (línea discontinua).



Caso 2: Paciente adulta femenina de 24 años de edad, hermana gemela de la paciente descrita en el Caso 1; también con diagnóstico de AR y antecedentes de AIJ poliarticular FR positiva, y Ac anti-CCP positivos. Esta paciente debutó con AIJ los 16 años de edad. La paciente mantenía tratamiento con 12,5 mg de metotrexato semanal y 10 mg de prednisona diarios. Su condición clínica consistía en dolor e inflamación principalmente en ambos hombros, muñecas y metacarpo-falanges.

En el momento de la inclusión en el estudio, la paciente presentó 10 articulaciones dolorosas y tres inflamadas; la VSG se encontraba en 10 mm/h, presentaba PCR negativa y un valor de DAS-28 igual a 4,34; lo que indicó una actividad moderada de la enfermedad.

Al mes de tratamiento con Jusvinza su actividad clínica mejoró según el DAS-28, con un valor de 3,65; el cual indicó una actividad moderada. Durante la evaluación clínica presentó seis articulaciones inflamadas y dolorosas. A los dos meses de tratamiento presentó cuatro articulaciones dolorosas e inflamadas, con un DAS-28 de 3,7. Además, la paciente refirió que había enfermado con COVID-19, 21 días antes de presentarse en la segunda consulta de seguimiento. Al mes de culminar el tratamiento con Jusvinza, se mantuvo su actividad moderada, sin embargo, desapareció la rigidez matutina y la VSG disminuyó a 5 mm/h. Dicha actividad de la enfermedad se mantuvo durante los restantes cinco meses de seguimiento.

Tabla2. Valores de citocinas cuantificados en el suero de los tres pacientes, antes del tratamiento (T0) y a los cuatro (T4) y seis meses (T6) después de haber iniciado el mismo.

Caso 1			
	T0	T4	T6
INFγ	< LIC	< LIC	< LIC
IL-6	< LIC	62,07	42,61
IL-17	42,33	< LIC	< LIC
IL-2	42,77	< LIC	< LIC
TNF-α	< LIC	< LIC	< LIC
Caso 2			
	T0	T4	T6
INFγ	< LIC	< LIC	< LIC
IL-6	14,54	< LIC	31,46
IL-17	37,33	< LIC	< LIC
IL-2	65,18	< LIC	< LIC
TNF-α	< LIC	< LIC	< LIC
Caso 3			
	T0	T4	T6
INFγ	< LIC	28,06	< LIC
IL-6	51,03	125,56	31,57
IL-17	37,33	< LIC	< LIC
IL-2	< LIC	< LIC	32,75
TNF-α	< LIC	< LIC	< LIC

LIC: límite de detección inferior confiable del ELISA (U/MI), TNF α LIC=15,5 ; IL-6 LIC=3, 13; IL-7=31,2 ; IL-2 LIC=31,3 ; INF γ LIC=15,6.

El hemograma diferencial tuvo valores normales durante todo el estudio. En cuanto a los marcadores bioquímicos hubo un aumento de la transaminasa GGT al terminar el tratamiento (T4), pero estos valores fueron normales en la última consulta de seguimiento (T6) (Tabla 1). La cuantificación de citocinas indicó valores de IL-17 (37,33 pg/mL), IL-2 (65,18 pg/mL), e IL-6 (14,54 pg/mL) detectables en el inmunoensayo realizado, antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza. En T4 dichas citocinas se encontraron indetectables en el suero de la paciente. Sin embargo, los niveles de IL-6 aumentaron hasta 92,33 pg/mL en T6 (Tabla 2).

Con respecto a los niveles de anticuerpos, la paciente se mantuvo positiva para el FR y los anti-CCP durante los tiempos evaluados, pero con una tendencia a la disminución de estos. (Figura 2 A y Figura 2 B).

Caso 3: Paciente masculino de 21 años de edad que debutó con AIJ con el subtipo de entesitis a los 13 años. Su diagnóstico actual correspondió con una EA. Dicho diagnóstico es congruente con los antecedentes patológicos familiares de EA que presenta el paciente, ya que el padre y el hermano menor tienen EA, los tres son HLA-B27 positivo. En consiguiente, mantenía tratamiento por vía oral con 50 mg de Indometacina y 1 g de azulfidina cada 8 h. Este paciente presentaba una marcada disminución del espacio articular coxofemoral izquierdo, con casi pérdida total del cartílago e irregularidad en la cabeza femoral y el acetábulo; por lo que se encontraba encamado, pendiente de cirugía para recibir una prótesis de cadera y sin poder terminar sus estudios universitarios.

Antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza, presentaba cuatro articulaciones dolorosas e inflamadas. La VSG se encontraba elevada (60 mm/h); con PCR positiva, el valor de BASDAI y BASFI fue de 5,7 y 12,83, respectivamente; y el test Schober fue igual 3 cm, lo cual indicó actividad alta de la enfermedad y capacidad física limitada. En la tabla 3 se observan los valores obtenidos durante la evaluación clínica de este paciente en cada consulta realizada. Además, los exámenes de laboratorio mostraron valores de la transaminasa GGT por encima de los valores normales, pero este biomarcador se redujo a lo largo del tratamiento (Tabla 1). Luego de un mes de tratamiento con Jusvinza, el examen físico del paciente indicó tres articulaciones dolorosas e inflamadas y el valor de la VSG disminuyó a 10 mm/h (valor normal). El BASDAI presentaba un valor de 3,4; lo que indicó actividad moderada de la enfermedad. Al segundo mes de evaluación, el BASDAI disminuyó hasta indicar actividad ligera. Se observó ausencia de la rigidez matutina, y a partir del primer mes de culminado el tratamiento, el valor

del BASDAI era menor que dos y el BASFI fue de 3,50; lo que indicó buena respuesta al tratamiento. Al quinto mes de terminado el tratamiento, el BASDAI era de cero y el test de Schober se encontraba en 5 cm, lo que indicó inactividad de la enfermedad y mejoría de la capacidad física del paciente (tabla 3). Además, al segundo mes de culminado el tratamiento con Jusvinza, el paciente refirió sentirse bien, sin cansancio, sin rigidez y había abandonado el bastón que utilizaba para caminar. Su marcha se evidenciaba sin claudicación y sin dolor. Esta condición la mantuvo durante los restantes seis meses de evaluación, según las consultas de seguimiento. En particular, este paciente continúa en seguimiento, la tabla 3 muestra los resultados de la evaluación clínica de la evaluación hasta el mes nueve de haber iniciado el tratamiento con Jusvinza.

Por otra parte, antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza, este paciente presentó valores iguales a 51,03 pg/mL para la IL-6 y de 37,33 pg/mL para la IL-17. Los valores de IL-17 resultaron indetectables al T4 y T6. Sin embargo los valores de IL-6 aumentaron en T4 y luego disminuyeron en T6. La IL-2 se detectó en T6, pero con un valor muy cercano al límite de detección del ELISA (Tabla 2). El FR y los anticuerpos anti-CCP se mantuvieron negativos durante el curso de esta investigación. (Figura. 2A y Figura.2B)

Tabla 3. Herramientas clínicas utilizadas para la evaluación del paciente con EA (Caso 3). En gris se marcan las consultas realizadas durante el tratamiento con Jusvinza.

CONSULTA	BASFI	BASDAI	SCHOBBER (cm)
T1	12,83	5,7	3
T2	11,00	3,4	3
T3	5,57	3,8	3
T4	3,50	1,0	4
T5	3,17	1,4	4
T6	1,33	0,8	4
T7	1,33	0,2	4
T8	1,67	0,0	5
T9	0,67	0,0	5

Discusión

Jusvinza constituye un fármaco inmunomodulador con propiedades anti-inflamatorias, utilizado para el tratamiento de pacientes con AR con resultados positivos. Esto fue evidenciado en el

curso de un ensayo clínico fase I, en el cual Jusvinza se aplicó por vía subcutánea a los pacientes, por un período de seis meses. Durante este ensayo se demostró que Jusvinza es capaz de disminuir los niveles de IFN- γ , la IL-17 y los anticuerpos anti-CCP asociados al proceso inflamatorio, así como los índices de actividad clínica de la enfermedad.^{(22),(24)}

Por otra parte, Jusvinza se ha utilizado para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19, bajo un Autorizo de Uso de Emergencia. Como ha sido descrito ampliamente en la literatura científica, la infección por el SARS-CoV-2 genera una inflamación aguda en determinados pacientes, que pueden conducirlos a estadios graves o críticos, por el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo y complicaciones trombóticas, en muchos casos con comprometimiento de la vida.⁽²⁹⁾ La inflamación que se desarrolla en el curso de la COVID-19 es caracterizada por una neutrofilia y una linfopenia.⁽²⁷⁾ A partir de estos antecedentes, decidimos usar la vía intravenosa para aplicar Jusvinza en los pacientes con COVID-19, con el objetivo de inhibir la activación y migración de los neutrófilos. Al mismo tiempo decidimos aumentar la frecuencia de aplicación de Jusvinza, ya que según los estudios de farmacocinética de Jusvinza, a partir de las 8 horas de aplicado, este no se detecta en sangre.⁽²⁹⁾

Los estudios en COVID-19 demostraron que el tratamiento con Jusvinza induce la inhibición de la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos en los pacientes.^{(26),(27),(28),(30)} El esquema utilizado para los pacientes con COVID-19 demostró un buen perfil de seguridad y redujo las citocinas asociadas a esta condición patológica.^{(27),(31)} Los resultados demostraron que a las 48 h de iniciado el tratamiento, ocurre una mejoría de los signos vitales de dichos pacientes.⁽²⁷⁾ Además, los niveles de VSG disminuyeron significativamente a partir de las 48h en los pacientes con COVID-19, mientras que la disminución de este biomarcador fue más lenta en los pacientes incluidos en el ensayo clínico fase I de AR.^{(24),(28)}

A partir de estos resultados, se decidió modificar el esquema terapéutico de Jusvinza, en comparación con el esquema ejecutado en las investigaciones clínicas con pacientes con AR.^{(22),(24)} En este nuevo esquema aumentamos la frecuencia de administración de Jusvinza en comparación con el esquema usado en los ensayos clínicos fase I y II,⁽²⁴⁾ pero mantuvimos la vía subcutánea, pues la AR se caracteriza por una inflamación crónica mediada por la activación de clones de células T CD4 + .^{(2),(3)} El nuevo esquema evaluado tenía como objetivo inducir la capacidad inmunomoduladora de Jusvinza, asociada con la inducción de Treg, pero al mismo tiempo inhibir la activación de los neutrófilos, con la consiguiente disminución de sus

mediadores solubles de inflamación como son las citocinas, lo cual se tradujera en una mejoría clínica más rápida de los pacientes que la ocurrida en el fase I,^{(22),(24)} evidenciado por una disminución de los niveles de VSG.

Los tres pacientes incluidos en este estudio presentaban una actividad alta o moderada de la enfermedad en cuestión y nunca habían alcanzado la remisión. Además, los tres pacientes tenían afectada su calidad de vida, con impedimento para ejecutar sus carreras universitarias o sus estudios.

Durante el tratamiento con Jusvinza no se identificaron efectos adversos graves ni moderados asociados al tratamiento. Los pacientes solo refirieron ardor y dolor en el sitio de administración. Estos efectos desaparecieron al cabo de minutos. En las mediciones de los biomarcadores bioquímicos realizados en la consulta correspondiente al mes 4, después de iniciar el tratamiento, en el Caso 1 se evidenció un aumento puntual de dos transaminasas (Tabla 1), esto pudo estar asociado a una infección con COVID-19 y no al tratamiento con Jusvinza; ya que, aunque no hubo evidencias de síntomas en dicha paciente, durante este período su hermana gemela y conviviente (caso 2) tuvo COVID-19. En esta última paciente se evidenció también un aumento puntual en la cuantificación de la transaminasa GGT. Los valores de las transaminasas fueron normales en las posteriores consultas de seguimiento. Diversos autores han descrito como las infecciones virales elevan las transaminasas hepáticas.^{(32),(33)}

Los tres pacientes mejoraron su estado clínico, y en el caso del paciente con EA, el cual presentaba una actividad clínica alta, alcanzó la remisión clínica, aunque este paciente mantuvo la terapia con los fármacos estándares para EA.

Interesantemente, en el caso 1 los niveles de anticuerpos anti-CCP se negativizaron. Mientras que el caso 2 tuvo una tendencia a negativizar estos anticuerpos. Estos resultados apuntan que el tratamiento con Jusvinza indujo un control de la respuesta inmunitaria e incidió sobre la rama humoral.

El Caso 3 el paciente resultó negativo a anti-CCP, lo que era de esperar, ya que varios autores han informado que solo un 5 % aproximadamente de los pacientes con EA son positivos a anti-CCP. La presencia de dichos anticuerpos correlaciona con artritis periférica en los pacientes con EA.^{(11),(34),(35)}

En este estudio, el Caso 1 presentó niveles detectables de IL-17 e IL-2 en el suero, antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza. Ambas citocinas están involucradas en la patogénesis de

la AR.^{(2),(3)} Además, en esta paciente se observó un aumento de la IL-6 en los meses cuatro (T4) y seis (T6) después de iniciar el tratamiento, aunque la concentración de IL-6 fue menor en T6 respecto a T4. Este aumento de IL-6 puede ser debido a la infección por el SARS-CoV-2 y no a un aumento de la actividad clínica de la AR, ya que no se detectaron aumentadas otras citocinas y la paciente tuvo una disminución de los valores del DAS-28.

La respuesta EULAR,⁽³⁹⁾ fue buena al tratamiento con Jusvinza en el caso 1, ya que hubo una reducción del DAS28 superior a 1,2 al mes de iniciar el tratamiento con dicho fármaco. Igualmente, los valores de VSG se normalizaron en este mismo tiempo.

El Caso 2 mostró una actividad clínica moderada durante todo el estudio, pero con tendencia a disminuir. Aunque no se pudo reducir la actividad en esta paciente, sí se obtuvo una respuesta EULAR moderada al tratamiento. Además, la paciente refirió sentirse mejor y retomó las actividades diarias que no había podido continuar por la actividad de su enfermedad. La cuantificación de las citocinas en esta paciente, mostró un patrón muy similar al caso 1. Los valores de IL-17 e IL-2 fueron detectables en el suero de la paciente antes de iniciar el tratamiento, pero en las posteriores consultas no se detectaron estas citocinas. Particularmente los niveles del IL-6 aumentaron en la sexta consulta, pero pudo deberse al curso de la COVID-19 que tuvo dicha paciente, ya que la actividad clínica de la AR no aumentó según el DAS-28.

La disminución de IL-17 en los casos 1 y 2 es muy interesante, pues la IL-17 se asocia marcadamente con el daño radiológico en los pacientes con AR. Los resultados presentados en este trabajo refuerzan las potencialidades terapéuticas de Jusvinza para la AR, ya que IL-17 inicia la respuesta inflamatoria y promueve los daños en el cartílago y el hueso en pacientes con AR. Así mismo la IL-17 induce la producción de otras citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-23 por fibroblastos sinoviales, monocitos y macrófagos, lo que aumenta la inflamación y la expansión de las TH17. Además, la IL-17 aumenta la producción de metaloproteinasa de la matriz y óxido nítrico en condrocitos y osteoblastos, lo que conduce a la degradación del cartílago y el hueso.^{(37),(38)}

El Caso 3 estaba pendiente de una cirugía para prótesis de cadera. Desde los 13 años evidenciaba una actividad degenerativa de sus articulaciones, con un cuadro clínico severo de EA y nunca había obtenido remisión. Esta situación se revirtió completamente al segundo mes de culminado el tratamiento con Jusvinza, pues el paciente logró una mejoría clínica significativa y alcanzó la remisión, aunque con medicamentos. El paciente ha mantenido este

estado durante las consultas de seguimiento, en su caso particular estas consultas se han extendió por nueve meses.

Los pacientes con EA tienen niveles altos de IL-6,^{(42),(43),(44),(45)} TNF- α ,^{(42),(43),(46)} IL-17⁽⁴⁷⁾ e IL-23,^{(48),(49)} en el plasma. Antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza, el caso 3 presentó valores detectables en suero para la IL-6 y la IL-17. Posteriormente, los valores de IL-17 disminuyeron. Sin embargo los valores de IL-6 aumentaron en la consulta correspondiente a los cuatro meses, pero disminuyeron en la consulta del mes seis.

Por otra parte, la presencia de anticuerpos patogénicos FR se ha correlacionado con la erosión de las articulaciones en pacientes con EA y AR; y es considerado como un predictor de un pronóstico desfavorable.^{(50),(51),(52)} En nuestro estudio el FR negativizó en el caso 3 y disminuyó en el caso 2.

Conclusiones

El conjunto de resultados obtenidos en este trabajo permite concluir que Jusvinza en su nuevo esquema de administración es seguro para los pacientes. Además, durante este esquema se indujo la capacidad inmunomoduladora de Jusvinza, ya que los tres pacientes disminuyeron la actividad clínica de la enfermedad en cuestión. Al mismo tiempo, hubo una disminución de la IL-17 y la IL-2, así como de los valores de VSG, de forma más rápida que la alcanzada en los pacientes incluidos en el ensayo clínico fase I. Estos resultados repercutieron positivamente en la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: When a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2010;10(8):594–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2815>
2. Mellado M, Martínez-Muñoz L, Cascio G, Lucas P, Pablos JL, Rodríguez-Frade JM. T cell migration in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2015;6(JUL).
3. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016;455:161–71.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.010>

4. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10086):2328–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
5. Braun J, Sieper J. [Ankylosing spondylitis. Target treatment criteria]. *Z Rheumatol* [Internet]. 2009;68(1):30–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498207>
6. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* [Internet]. 2014;57(1):44–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2013.07.013>
7. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010;6(7):399–405. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.79>
8. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis - Insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016;12(2):81–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.133>
9. Duskin A, Eisenberg RA. The role of antibodies in inflammatory arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):112–25.
10. Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-citrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis: Biological effects and mechanisms of immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):1–23.
11. Kim J-O, Lee J-S, Choi J-Y, Lee KH, Kim Y-B, Yoo D-H, et al. The relationship between peripheral arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine.* 2013;80(4):399–401.
12. Wilbrink R, Spoorenberg A, Verstappen GMPJ, Kroese FGM. B cell involvement in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).
13. Garner R, Ding T, Deighton C. Management of rheumatoid arthritis. *Med (United Kingdom).* 2014;42(5):237–42.
14. Wanders A, Van Der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756–65.
15. Van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use

- of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):905–8.
16. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: Safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011;10(9):563–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.010>
 17. Dekker L., Armbrust W., Rademaker C. M., Prakken B. KW. Safety of anti-TNF alpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *ClinExpRheumatol.* 2004;22(2):252–8.
 18. Tack CJ, Kleijwegt FS, Van Riel PLCM, Roep BO. Development of type 1 diabetes in a patient treated with anti-TNF- α therapy for active rheumatoid arthritis. *Diabetologia.* 2009;52(7):1442–4.
 19. Ichim TE, Ichim TE, Zheng X, Zheng X, Suzuki M, Suzuki M, et al. Antigen-specific therapy of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2008;8(2):191–9. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14712598.8.2.191%0Apapers3://publication/doi/10.1517/14712598.8.2.191>
 20. Lorenzo N, Altruda F, Silengo L, del Carmen Dominguez M. APL-1, an altered peptide ligand derived from heat-shock protein, alone or combined with methotrexate attenuates murine collagen-induced arthritis. *Clin Exp Med.* 2017;17(2):209–16.
 21. Dominguez MDC, Lorenzo N, Barbera A, Darrasse-Jeze G, Hernández MV, Torres A, et al. An altered peptide ligand corresponding to a novel epitope from heat-shock protein 60 induces regulatory T cells and suppresses pathogenic response in an animal model of adjuvant-induced arthritis. *Autoimmunity.* 2011;44(6):471–82.
 22. Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM, et al. CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):955–60.
 23. Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon J, de Jager W, Prada D, et al. APL1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, increases the frequency of Tregs and its suppressive capacity against antigen responding effector CD4 + T cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Stress Chaperones.* 2016;21(4):735–44.
 24. Prada D, Gomez J, Lorenzo N, Corrales O, Lopez A, Gonzalez E, et al. Phase I Clinical

- Trial with a Novel Altered Peptide Ligand Derived from Human Heat-Shock Protein 60 for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Therapeutic Effects. *J Clin Trials*. 2018;08(01):1–11.
25. Jusvinza, Emergency Use Authorization for the treatment of patients with COVID-19 (Autorizo de Uso de Emergencia a Jusvinza, para el tratamiento de pacientes con COVID-19)_ [Internet]. Available from: <https://www.cecmecd.cu/covid%0219/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1.%0D>
 26. Venegas-Rodriguez R, Santana-Sanchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernandez-Cedeño M, Santiesteban-Licea B, et al. CIGB-258 Immunomodulatory Peptide: Compassionate Use for Critical and Severe COVID-19 Patients. *Austin J Pharmacol Ther*. 2020;8(1):1–6.
 27. Hernandez-Cedeño M, Venegas-Rodriguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sanchez R, Penton-Arias E, et al. CIGB-258 , a peptide derived from human heat-shock protein 60 , decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress Chaperones*. 2021;26(3):515–25.
 28. Venegas-Rodríguez R, Serrano-Díaz A, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Hernández-Cedeño M, Rittoles Navarro A, et al. Jusvinza, an anti-inflammatory drug derived from the human heat-shock protein 60, for critically ill COVID-19 patients. An observational study. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281111.
 29. Domínguez M del C, Serrano A, Hernández-Cedeño M, Martínez G, Guillén G. A peptide derived from HSP60 reduces proinflammatory cytokines and soluble mediators: a therapeutic approach to inflammation. *Front Immunol*. 2023;(April):1–10.
 30. Rubio Ortega R, Rodríguez Moya VS, Leiva Machado M, Domínguez Dorta M del C. Uso del péptido CIGB-258 en un paciente pediátrico con neumonía grave por SARS-CoV-2. *Rev Cuba pediatr* [Internet]. 2021;93(3):e1572–e1572. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000300017%0Ahttp://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1572
 31. Rodríguez RV, Díaz AS, Ruiz RP, Sánchez RS, Navarro AR. El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. *Rev Cuba Med Mil*. 2021;50(4):e02101675.
 32. Dissanayake H, Seneviratne S. Liver involvement in dengue viral infections. ;28. *Rev Med*

- Viol. 2018;28.
33. Yang R, Feng J, Wan H, Zeng X, Ji P, Zhang J. Liver injury associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Front Public Heal.* 2023;11.
 34. Yamazaki H, Kuroiwa T, Shinmura K, Yukioka M, Murata N. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with spondyloarthritis: A retrospective study. *Mod Rheumatol [Internet].* 2021;31(2):458–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2020.1761070>
 35. Gemcioglu E, Erten S. Clinical and laboratory features of patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Med Chil.* 2021;149(10):1423–9.
 36. Madhok. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(3):232–4.
 37. McInnes I, Buckley C, Isaacs J. Rheumatoid arthritis. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Rheumatol Nat Rev.* 2015;11:349–5.
 38. Chizzolini C, Dayer J, Miossec P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:246.
 39. Van Gestel A, Prevoo M, Van't Hof M. Development and validation of the European league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34–40. Jerram S, Butt S, Gadsby K,
 40. Deighton C. Discrepancies between the EULAR response criteria and the NICE guidelines for continuation of anti-TNF therapy in RA: A cause for concern? *Rheumatology.* 2008;47(2):180–2.
 41. Van Gestel A, Haagsma C, Van Riel P. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1845–50.
 42. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, Tnf- α , IL-1 β and Ifn- γ) in ankylosing spondylitis: A close correlation between serum il-6 and disease activity and severity. *Rheumatology.* 1994;33(10):927–31.
 43. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(2):211–5.
 44. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garner P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated

- with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1375–81.
45. Falkenbach A, Herold M. In ankylosing spondylitis serum interleukin-6 correlates with the degree of mobility restriction, but not with short term changes in the variables for mobility. *Rheumatol Int*. 1998;18(3):103–6.
 46. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(2):101–6.
 47. Su Q-Y, Zheng J-W, Yang J-Y, Zhang T-Y, Song S, Zhao R, et al. Levels of Peripheral Th17 Cells and Th17-Related Cytokines in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(10):4423–39.
 48. Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):269–73.
 49. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2009;29(11):1343–7.
 50. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):201–4.
 51. Ateş A, Kinikli G, Turgay M, Akay G, Tokgöz G. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: A comparative study. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):538–45.
 52. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):453–8.

Conflicto de interés

Los autores de la presente investigación, no tienen conflicto de interés.

Contribuciones de los autores

Dolores Teresa Cantera Ocegüera: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, tabulación y procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

Alexander Leal Aguirre: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, tabulación y procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

Mabel Hernández Cedeño: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, tabulación y procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

María del Carmen Domínguez Horta: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, tabulación y procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.