

Sulfasalazina en el tratamiento de la espondiloartritis axial: Una revisión narrativa

Sulfasalazine in the treatment of axial spondyloarthritis: A narrative review

Dominga García S.¹, Pamela Díaz A.^{2,4}, Leana Zuniga C.^{2,4}, Sebastián Ibáñez V.^{3,4}

¹Departamento de Medicina Interna, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

²Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo, Unidad de Reumatología. Santiago, Chile.

⁴Grupo de Estudio de Espondiloartritis y Artritis Psoriásica Sociedad Chilena de Reumatología.

RESUMEN

La espondiloartritis axial (EspAax) es una enfermedad inflamatoria crónica con elevada carga funcional y socioeconómica. Antes de la disponibilidad de terapias biológicas e inhibidores de JAK, la sulfasalazina (SSZ) tuvo un rol relevante en su tratamiento. El objetivo de esta revisión narrativa fue sintetizar la evidencia disponible sobre el uso de SSZ en EspAax, incluyendo mecanismos de acción, eficacia clínica axial y periférica, manifestaciones extraesqueléticas y seguridad. Se revisaron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, guías clínicas y literatura mecanística. La evidencia muestra que la SSZ ejerce efectos inmunomoduladores sistémicos y sobre el eje intestino-articulación, pero su impacto sobre la inflamación axial y la progresión estructural es limitado. Los beneficios más consistentes se observan en la artritis periférica y en parámetros inflamatorios, mientras que estudios de imagen no demuestran eficacia clínicamente relevante en enfermedad axial establecida. Existen señales de beneficio modesto en subgrupos de EspAax temprana. La SSZ reduce la recurrencia de uveítis anterior y presenta un perfil de seguridad globalmente aceptable, incluyendo su uso en embarazo y lactancia. En conjunto, la SSZ no reemplaza a las terapias dirigidas para control axial, pero mantiene un rol específico en manifestaciones periféricas y compromiso ocular.

Palabras clave:

espondiloartritis axial,
espondilitis anquilosante,
sulfasalazina.

ABSTRACT

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a chronic inflammatory disease associated with a substantial functional and socioeconomic burden. Before the availability of biologic therapies and Janus kinase inhibitors, sulfasalazine (SSZ) played a relevant role in its treatment. The aim of this narrative review was to synthesize the available evidence on the use of SSZ in axSpA, including mechanisms of action, axial and peripheral clinical efficacy, extra-skeletal manifestations, and safety. Clinical trials, observational studies, systematic reviews, clinical guidelines, and mechanistic literature were reviewed. The evidence shows that SSZ exerts systemic immunomodulatory effects and influences the gut-joint axis; however, its impact on axial inflammation and structural progression is limited. The most consistent benefits are observed in peripheral arthritis and inflammatory parameters, whereas imaging studies do not demonstrate clinically meaningful efficacy in established axial disease. Signals of modest benefit have been reported in early axSpA subgroups. SSZ reduces the recurrence of anterior uveitis and has a generally acceptable safety profile, including use during pregnancy and lactation. Overall, SSZ does not replace targeted therapies for axial disease control but retains a specific role in peripheral manifestations and ocular involvement.

Keywords:

spondyloarthritis,
ankylosing spondylitis,
sulfasalazine.

Fuente de apoyo financiero: No existió.

Correspondencia:

Sebastián Ibáñez

Clínica Alemana de Santiago

Email: sibanez@alemana.cl

Introducción

La espondiloartritis axial (EspAax) constituye un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas que comprometen principalmente el esqueleto axial y que se caracterizan por dolor lumbar inflamatorio, rigidez matinal y daño estructural progresivo en las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral. Estas manifestaciones se traducen en una marcada afectación de la capacidad funcional, la calidad de vida y la productividad laboral de los pacientes. Su prevalencia global se estima entre 0,2% y 1,4% de la población, con un inicio típico en adultos jóvenes y predominio masculino¹.

En Latinoamérica, los estudios epidemiológicos derivados de los registros RESPONDIA y ESPALDA han mostrado una prevalencia intermedia (0,3%-0,9%), así como un retraso diagnóstico mediano de 93 meses (~7,8 años), acompañado de diferencias fenotípicas relevantes -entre ellas, menor frecuencia de HLA-B27 y mayor compromiso periférico-, lo que subraya la necesidad de estrategias diagnósticas más precoces y adaptadas a la región^{2,3}.

En Chile, un estudio reportó un retraso diagnóstico mediano de 4 años, un uso de fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos (FAMEcs) -incluida la sulfasalazina (SSZ)- en casi la mitad de los pacientes (44,8%) y una pérdida de productividad laboral cercana al 50%, confirmando la elevada carga funcional, social y económica de la EspAax a nivel local⁴.

Antes de la introducción de los agentes biológicos, el tratamiento de la EspAax se basaba fundamentalmente en antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y FAMEcs. Entre estos últimos, la SSZ ocupó un rol central debido a su disponibilidad, bajo costo y acción antiinflamatoria sobre linfocitos y citoquinas. Su

utilización se sustentó inicialmente en la experiencia con artritis reumatoide (AR) y colitis ulcerosa, junto con observaciones de mejoría articular en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con este fármaco⁵.

Sin embargo, desde los años ochenta, la eficacia real de la SSZ en la EspA ha sido motivo de debate. El primer reporte de respuesta clínica positiva provino de una pequeña serie de pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y artritis periférica⁶. Los primeros ensayos clínicos aleatorizados^{5,7,8} describieron un beneficio en rigidez y reactantes inflamatorios en EA, mientras que estudios posteriores de mayor calidad metodológica⁹⁻¹¹, así como una revisión Cochrane de 2014¹² no demostraron un beneficio significativo sobre las manifestaciones axiales puras.

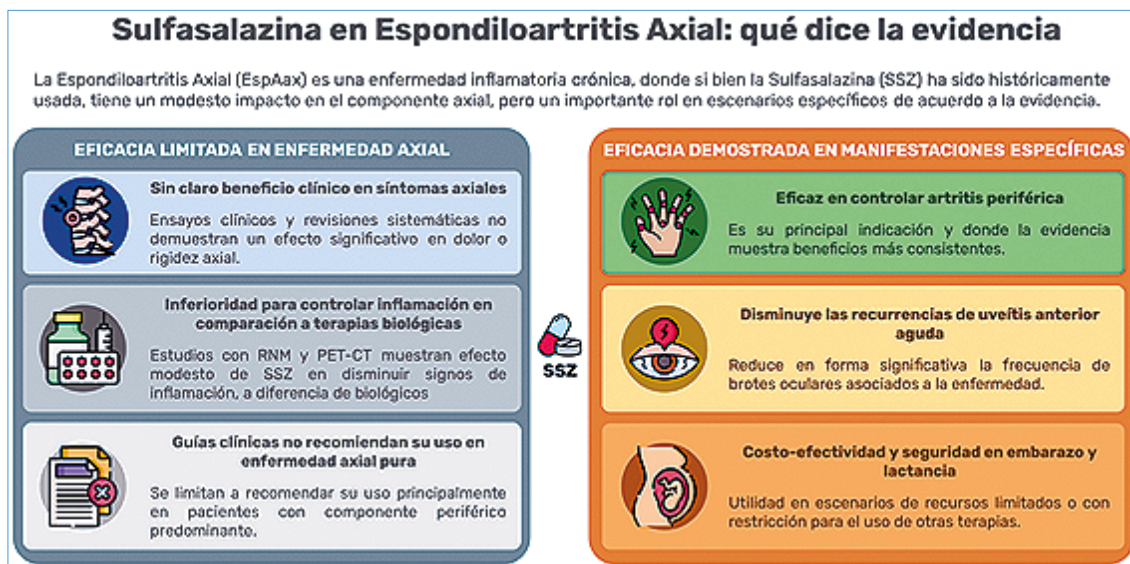
La expansión del uso de terapias biológicas, y más recientemente de inhibidores de JAK, ha desplazado a la SSZ como tratamiento de primera línea en la EspAax. En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión narrativa integral y actualizada (1984-2025) sobre la evidencia del uso de SSZ en EspAax, analizando eficacia clínica, seguridad, mecanismos inmunológicos, y subgrupos de respuesta, con el propósito de redefinir su papel actual dentro del abordaje terapéutico de la enfermedad.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre el uso de SSZ en EspAax, incluyendo EA y EspAax no radiográfica.

La búsqueda bibliográfica principal se efectuó en la base de datos PubMed/MEDLINE, sin restricción inicial de diseño de estudio, utilizando combinaciones de términos libres y MeSH

Resumen gráfico



relacionados con el fármaco y la enfermedad. Los términos empleados incluyeron: “*sulfasalazine*” OR “*sulphasalazine*” AND “*ankylosing spondylitis*” OR “*axial spondyloarthritis*” OR “*spondyloarthritis*”.

Se complementó con términos adicionales como “*uveitis*”, “*cardiovascular*”, “*microbiome*”, “*PET-CT*”, “*HLA-B27*” cuando fue necesario profundizar en aspectos específicos (manifestaciones extraesqueléticas, comorbilidad cardiovascular, microbioma, imagen avanzada, mecanismos inmunológicos). La búsqueda se limitó a estudios en humanos, en adultos, publicados en inglés o español, hasta enero de 2025.

A partir de los resultados de PubMed, se revisaron los títulos y resúmenes para identificar artículos potencialmente relevantes. Se incluyeron para lectura completa aquellos estudios que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: Ensayos clínicos aleatorizados o estudios controlados que evaluaran SSZ en EA o EspAax, ya fuera en monoterapia o en combinación con otros FAMEs o biológicos; Estudios observacionales (cohortes, estudios de práctica real) que aportaran información sobre eficacia clínica axial o periférica, uso combinado, persistencia terapéutica o impacto en la necesidad de biológicos; Revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica relevantes para el posicionamiento terapéutico de la SSZ en EspAax; Estudios mecanísticos o traslacionales que evaluaran los efectos de SSZ sobre vías inmunológicas, HLA-B27, mucosa intestinal o microbioma en el contexto de EspA/EspAax; Trabajos centrados en seguridad y perfil de tolerabilidad de la SSZ en EspA o enfermedades reumatológicas afines, incluyendo series de casos de reacciones de hipersensibilidad graves.

Se excluyeron resúmenes sin texto completo disponible, comunicaciones duplicadas y estudios cuya población no correspondiera a EspA/EspAax o en los que la SSZ fuera mencionada solo de forma tangencial. Los casos clínicos aislados se consideraron únicamente cuando aportaban información relevante sobre seguridad o sobre manifestaciones extraesqueléticas difíciles de documentar en grandes series.

Como parte del proceso de síntesis y redacción, los autores utilizaron de forma explícita una herramienta de inteligencia artificial generativa (modelo de lenguaje de la plataforma ChatGPT, OpenAI) con un rol estrictamente asistencial. Esta herramienta se empleó para: Apoyar la organización y estructuración del manuscrito; Facilitar la redacción inicial de algunos pasajes a partir de ideas, esquemas y referencias aportadas por los autores; Ayudar en la integración narrativa de resultados dispersos, manteniendo coherencia terminológica y estilo homogéneo; creación de gráficos. En ningún caso la IA se utilizó para tomar decisiones de inclusión/exclusión de estudios ni para realizar extracción automática de datos cuantitativos. La selección de los artículos, la interpretación crítica de los resultados, la valoración del nivel de evidencia y todas las conclusiones clínicas fueron realizadas exclusivamente por los autores, quienes revisaron, corrigieron y validaron todo el texto.

Mecanismos de acción

El mecanismo de acción de la SSZ en el contexto de EspA es complejo y combina efectos inmunomoduladores sistémicos con acciones antiinflamatorias en la mucosa intestinal^{13,14}.

Profármaco y componentes activos

La SSZ es un FAME clasificado como profármaco¹⁵. Está compuesta por dos moléculas unidas por un enlace azo: sulfapiridina (SP) y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)¹⁶⁻¹⁸. Su absorción en intestino delgado es limitada⁸; en el colon, azorreductasas bacterianas escinden el enlace azo liberando SP y 5-ASA^{17,19}. Mientras que el 5-ASA es el metabolito terapéutico principal en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la evidencia en EspA y AR indica que la actividad clínica depende mayoritariamente de la SP^{16,20}. SP, pero no 5-ASA, alcanza concentraciones relevantes en el líquido sinovial²⁰. Debido a que la SSZ requiere biotransformación para su activación, su inicio de acción es lento y la respuesta clínica se manifiesta usualmente a partir del tercer mes de tratamiento^{5,21}.

Inhibición de vías inflamatorias y modulación inmunológica

La SSZ ejerce un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador mediado, entre otros mecanismos, por la inhibición del factor nuclear kappa-B (NF-κB). Actúa bloqueando las quinasas IKK, lo que impide la translocación nuclear de NF-κB y la expresión de genes proinflamatorios. Esto se asocia con una disminución de la producción de citoquinas como TNF-α, IL-17A e IL-17F²². En células mononucleares de sangre periférica de pacientes con espondilitis anquilosante, la SSZ reduce la formación de homodímeros de cadena pesada de HLA-B27, fenómeno implicado en el estrés del retículo endoplásmico y el proceso inflamatorio en EspA²². El metabolito 5-ASA contribuye adicionalmente mediante la inhibición de la lipoxigenasa y de la síntesis de leucotrienos^{8,15}. Asimismo, se ha demostrado una reducción de niveles séricos de IgA durante tratamiento con SSZ, hallazgo de interés dado el rol de IgA en la inflamación mucosa-articular^{5,8,23}.

Modulación del Eje Intestino-Articulación

Dada la fuerte relación entre EspA e inflamación intestinal, la acción de la SSZ en el intestino es un componente clave de su efecto terapéutico¹⁷. El intestino se postula como una de las principales fuentes de estimulación antigénica en la EspA^{20,24}. La SSZ modifica la microbiota colónica y reduce la permeabilidad intestinal, lo que podría atenuar la activación inmune sistémica²⁴. Se ha observado que revierte el aumento de permeabilidad asociado a uveítis anterior en EA, lo que podría contribuir clínicamente a la disminución de brotes oculares¹⁴.

Además, normaliza niveles elevados de IgA e IgM secretoras en perfusiones yeyunales de pacientes con EA²⁵.

Recientemente, se ha propuesto que la respuesta clínica a SSZ en EspA asociada a EII está modulada por características específicas del microbioma intestinal. Los respondedores presentan mayor abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, bacteria productora de butirato. La SP potenciaría la producción de butirato y, adicionalmente, induciría un estrés antifolato funcional que provoca una “trampa del folato” en el metaboloma fecal de los pacientes respondedores¹⁹.

Eficacia clínica de sulfasalazina en espondiloartritis axial

La eficacia de la SSZ en la enfermedad axial es motivo de constante debate, mientras algunos ensayos controlados y metaanálisis sugieren un cierto beneficio sintomático, revisiones sistemáticas y la experiencia clínica acumulada han llevado a las guías de práctica clínica a limitar su recomendación casi exclusivamente a la afectación periférica^{26,27}. A pesar de ello, la SSZ continúa utilizándose en pacientes con EspAax, especialmente en entornos con recursos limitados donde los agentes biológicos no son accesibles o asequibles^{15,28-30}.

Recomendaciones de consenso y marco de referencia

Las recomendaciones internacionales para el manejo de EspAax coinciden en que la SSZ debe considerarse principalmente en pacientes con artritis periférica, y no como fármaco dirigido a la afectación axial central. La literatura revisada que respalda estas guías concluye que no hay evidencia sólida que apoye la eficacia de los FAMEcs, incluida la SSZ, en la mejoría de la inflamación axial, la función espinal o la progresión radiográfica. En los algoritmos de tratamiento propuestos por ASAS, la SSZ se sugiere como opción para pacientes con síntomas predominantemente periféricos²⁶.

En las recomendaciones PANLAR de 2023 se confirma que la SSZ puede ser una opción de tratamiento en pacientes con artritis periférica activa, destacando que es un medicamento ampliamente disponible en la región y relativamente económico, pero enfatizan que la mejoría reportada en los síntomas axiales suele ser leve o nula. Además, señalan que la mayor parte de la evidencia que evaluó a la SSZ en EA se generó antes del desarrollo y estandarización de escalas clinimétricas compuestas como BASDAI, BASFI y BASMI, lo que dificulta la comparación con la evidencia moderna²⁷.

Evidencia clínica en la enfermedad axial

La evidencia clínica sobre la eficacia de la SSZ en EspAax puede agruparse en tres grandes ámbitos: estudios que sugieren

un beneficio sintomático a corto plazo, estudios que muestran ausencia de eficacia en enfermedad axial crónica o establecida, y análisis de subgrupos que intentan delimitar en qué pacientes podría existir una respuesta clínicamente relevante (Tabla 1).

Diversos ensayos controlados aleatorizados realizados en décadas previas sugirieron que la SSZ podría tener beneficios clínicos en la EA. Un metaanálisis clásico de cinco ensayos controlados concluyó que la SSZ es un fármaco seguro y efectivo en el tratamiento a corto plazo de la EA. Este metaanálisis mostró beneficios clínicos agrupados a favor de la SSZ frente a placebo, con reducciones del 28,2% en la duración de la rigidez matutina, del 30,6% en la gravedad de la rigidez matutina, del 26,7% en la gravedad del dolor y del 11,7% en los niveles de IgA³¹. En un estudio doble ciego en pacientes con EA activa sin artritis periférica, se evaluaron 60 pacientes tratados con 2 g diarios de SSZ durante seis meses, encontrando que el 50% de quienes recibieron SSZ calificó la eficacia como buena o muy buena, comparado con solo el 20% en el grupo placebo ($p < 0,02$). Además, SSZ se asoció con una reducción significativa en el consumo de AINE y con una mejoría en un índice funcional⁵. De forma similar, en un ensayo controlado en 85 pacientes con EA activa, con y sin afectación periférica, observaron que el grupo tratado con SSZ, con una dosis media de 2,5 g diarios, presentó una mejoría significativa respecto al valor basal en la mayoría de las variables clínicas, incluyendo la gravedad del dolor espinal. Al comparar SSZ con placebo, la mejoría fue significativamente mayor en la gravedad de la rigidez matutina y en la expansión torácica⁸. En otro ensayo controlado de tres meses, reportaron que la SSZ fue efectiva a corto plazo en EA axial activa, observándose mejoría significativa en la rigidez, el dolor y las alteraciones del sueño. Este estudio también mostró que la SSZ modula la respuesta inmune, con descensos significativos en la IgA y en el complejo IgA-alfa-1-antitripsina²³.

Sin embargo, cuando se analiza la evidencia global de manera sistemática, la conclusión es mucho menos favorable. Una revisión Cochrane publicada en 2014, incluyó 11 ensayos controlados aleatorizados con un total de 895 participantes. Esta revisión concluyó que existe poca o ninguna evidencia que respalde un beneficio clínico relevante de la SSZ en la reducción del dolor de espalda, la actividad global de la enfermedad, la progresión radiográfica o la mejoría de la función física y la movilidad espinal. El análisis agrupado del dolor de espalda medido en escala analógica visual de 0 a 100 mm mostró una diferencia media de solo -2,96 mm a favor de la SSZ, que no fue estadísticamente significativa ni clínicamente relevante. Además, ninguno de los ensayos incluidos en la revisión evaluó de manera sistemática índices modernos como BASDAI, BASFI, BASMI o la progresión radiográfica. En términos de seguridad, la revisión Cochrane encontró una tasa significativamente mayor de abandonos debido a efectos adversos en el grupo SSZ comparado con placebo, con un riesgo relativo de 1,5¹².

Un aspecto clave en la interpretación de estos resultados es

Tabla 1. Ensayos clínicos sobre eficacia clínica de SSZ como monoterapia

Estudio	n	Comparación	Seguimiento	Outcomes	Axial	Periférico	Comentarios
Feltelius 1986	37	SSZ 1-3 g/día versus placebo	12 semanas	Dolor, rigidez, alteración del sueño, laboratorio	Sí	No estudiado	Bajo % con compromiso periférico
Dougados 1986	60	SSZ 2 g/día versus placebo	6 meses	Dolor, rigidez, alteración del sueño, laboratorio, dosis de AINEs	Sí	No estudiado	-
Nissilä 1988	85	SSZ 2-3 g/día versus placebo	6 meses	Dolor, rigidez, laboratorio	Sí	Sí	Incluye y compara pacientes con y sin compromiso periférico
Davis 1989	28	Pre y post tratamiento con SSZ 2 g/día + grupo placebo	3 meses	Dolor, rigidez, alteración del sueño, laboratorio	Sí	No estudiado	No compara grupos, sólo pre y post SSZ
Corkill 1990	62	SSZ 1- 2 g/día versus placebo	48 semanas	Dolor, rigidez, laboratorio	No	No	Bajo % con compromiso periférico
Taylor 1991	40	SSZ 2 g/día versus placebo	12 meses	Dolor, rigidez, alteración del sueño, laboratorio	Sí	No estudiado	Bajo % con compromiso periférico
Kirwan 1993	89	SSZ 2 g/día versus placebo	3 años	Dolor, rigidez, alteración del sueño, laboratorio, dosis de AINEs, flares	No	Sí	-
Dougados 1995	351 (134 EA)	SSZ 3 g/día versus placebo	6 meses	Dolor, rigidez, valoración global, laboratorio	Sí	Sí	Incluyó también PsA y ReA, y no los analizó por separado
Clegg 1996	264	SSZ 2 g/día versus placebo	36 semanas	Dolor, rigidez, valoración global, laboratorio	No	Sí	Separó compromiso periférico de sólo axial
Braun 2006	230	SSZ 2 g/día versus placebo	6 meses	Rigidez, BASDAI, BASFI, WOMAC, laboratorio	No	No	EspAax indiferenciada y precoz. Más efectivo en EII y sin artritis periférica
Khanna-Sharma 2018	67	SSZ 2-3 g/día versus placebo	6 meses	ASDAS, BASDAI, BASMI, BASFI, laboratorio	Sí	No estudiado	Mejor efecto en curso temprano de la enfermedad

la distinción entre afectación axial y periférica. La mayoría de los beneficios observados en los estudios más antiguos parecen concentrarse en pacientes con artritis periférica o en parámetros inflamatorios sistémicos, más que en la inflamación axial propiamente tal. Un reanálisis de ensayos de un estudio del Departamento de Asuntos de Veteranos de Estados Unidos, clasificó a los pacientes con EspA según sus manifestaciones articulares. En el subgrupo con manifestaciones puramente axiales (n = 187), la tasa de respuesta fue similar entre la SSZ (40,2%) y el placebo (43,3%; p = 0,67), lo que confirmó la falta de efecto de la SSZ sobre la afectación axial pura. En contraste, la respuesta a la SSZ en el conjunto de pacientes con EspA parecía estar relacionada con las manifestaciones periféricas de la enfermedad, siendo efectiva en la artritis periférica^{9,32}.

En pacientes con enfermedad axial crónica o establecida, la evidencia es consistentemente negativa. En un estudio cooperativo con 264 pacientes con EA crónica y de larga evolución (duración media de la enfermedad mayor de 18 años), la SSZ

administrada a 2.000 mg/día no fue más efectiva que el placebo en la evaluación global de la EA⁹. Otro estudio de tres años en EA establecida mostró una menor frecuencia de artritis periférica en el grupo SSZ, pero no demostró un beneficio definitivo en el mantenimiento de la movilidad espinal³³. De forma similar, un ensayo de 48 semanas en EA crónica no encontró diferencias significativas en la movilidad espinal, la prueba de Schober o la expansión torácica entre SSZ y placebo, concluyendo que la SSZ no mejora la EA crónica³⁴. Estos resultados, junto con la revisión Cochrane, refuerzan la idea de que la SSZ no es eficaz para controlar la enfermedad axial en fases avanzadas o con daño estructural establecido.

En EspAax temprana, la discusión es más matizada. Un ensayo multicéntrico aleatorizado en pacientes con dolor lumbar inflamatorio atribuible a EspA indiferenciada o EA temprana (duración de síntomas menor de 5 años) mostró que, en el grupo global, la SSZ no fue superior al placebo en el cambio de BASDAI a 24 semanas. Sin embargo, análisis de subgrupos

Estudio	n	Comparación	Seguimiento	Efectos adversos más frecuentes	Tasa de suspensión	Comentarios
Feltelius 1986	37	SSZ 1-3 g/día versus placebo	12 semanas	Náuseas, rash, fiebre	22%	Mayor que placebo (15% suspensión)
Dougados 1986	60	SSZ 2 g/día versus placebo	26 semanas	Náuseas, molestias gastrointestinales	17%	Mayor que placebo (10% suspensión)
Nissalä 1988	85	SSZ 2-3 g/día versus placebo	26 semanas	Náuseas, rash, fiebre	5%	Igual que placebo (5% suspensión)
Davis 1989	28	Pre y post tratamiento con SSZ 2 g/día + grupo placebo	3 meses	Náuseas	0%	Menor que placebo (15% suspensión)
Corkill 1990	62	SSZ 1- 2 g/día versus placebo	48 semanas	Molestias gastrointestinales, cefalea	37%	Sin diferencia significativa con placebo (30% suspensión)
Taylor 1991	40	SSZ 2 g/día versus placebo	12 meses	Cefalea, mareos, molestias gastrointestinales	10%	Igual que placebo (10% suspensión)
Kirwan 1993	89	SSZ 2 g/día versus placebo	3 años	Molestias gastrointestinales, rash, transaminitis	14%	Mayor que placebo (11% suspensión)
Dougados 1995	351 (134 EA)	SSZ 3 g/día versus placebo	6 meses	Náuseas, rash, transaminitis, leucopenia, anemia	16%	Mayor que placebo (5% suspensión)
Clegg 1996	264	SSZ 2 g/día versus placebo	36 semanas	Náuseas, molestias gastrointestinales, anorexia	8%	Mayor que placebo (5% suspensión)

sugirieron que la SSZ podría ser más efectiva en pacientes con dolor lumbar inflamatorio sin artritis periférica¹⁰. Posteriormente, un ensayo controlado aleatorizado en EA axial encontró que la SSZ fue efectiva especialmente en pacientes jóvenes (menores de 25 años), con duración de la enfermedad menor de 4 años y con alta actividad de la enfermedad (BASDAI > 7). En este estudio, la SSZ demostró un mayor cambio promedio en ASDAS y BASDAI que el placebo²⁹. De este modo, aunque la evidencia global desaconseja la SSZ en enfermedad axial establecida, los datos de enfermedad temprana y alta inflamación sugieren que podría existir un subgrupo de pacientes en el que la SSZ aporta una mejoría clínica sintomática razonable, aunque todavía modesta.

Evidencia por imagen: resonancia magnética y PET-CT

Los estudios de imagen han sido cruciales para entender la verdadera capacidad de la SSZ para modificar la inflamación axial. La resonancia magnética (RNM) es el estándar para detectar edema de médula ósea y lesiones inflamatorias activas en columna y articulaciones sacroilíacas. El ensayo ESTHER comparó etanercept (ETA), un inhibidor de TNF, con SSZ en EspAax temprana (duración de síntomas menor de 5 años). En este estudio, ETA logró una reducción significativamente mayor de las lesiones inflamatorias activas, evidenciada como

edema de médula ósea en las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral por RNM de cuerpo entero, en comparación con la SSZ, durante 48 semanas^{35,36}. Otro estudio observó que el tratamiento con SSZ parecía ser numéricamente más efectivo que la monoterapia con MTX o la combinación MTX+SSZ en la mejora de la actividad de la sacroileítis medida por RNM dinámica, aunque sin diferencias estadísticamente robustas³⁷.

Más recientemente, la tomografía por emisión de positrones acoplada a tomografía computarizada (PET-CT), específicamente utilizando el trazador 18F-fluorodeoxyglucose, ha surgido como una herramienta altamente sensible para detectar focos inflamatorios en la práctica clínica. En este contexto, el estudio piloto abierto PETSPEA exploró por primera vez el efecto de la SSZ y de adalimumab (ADA) sobre la inflamación detectada por PET-CT en pacientes con EspAax activa con BASDAI ≥ 4. En el grupo tratado con SSZ durante 12 semanas, compuesto por pacientes con EspAax FAME-naive, se observó una reducción marcada y estadísticamente significativa de la inflamación de las articulaciones sacroilíacas, medida mediante el valor de captación estandarizada máxima (SUVmax). El valor promedio de SUVmax en las articulaciones sacroilíacas disminuyó en un 35,8% bajo tratamiento con SSZ (p = 0,029)³⁸. En términos clínicos, la SSZ mostró una tendencia a reducir el BASDAI, pero esta disminución no fue estadísticamente significativa (p

= 0,101), y los cambios en las señales PET de las articulaciones sacroilíacas no se correlacionaron de forma consistente con la respuesta clínica³⁸.

Considerando en conjunto los hallazgos de RNM en el ensayo ESTHER y los resultados del PET-CT en PETSPA, la evidencia sugiere que, aunque la SSZ es capaz de reducir señales de inflamación objetiva en articulaciones sacroilíacas, la magnitud de este efecto y su traducción en mejoría clínica sostenida son limitadas y claramente inferiores a las de los agentes biológicos.

Tratamiento combinado con otros FAMEs convencionales

Dado que la eficacia de los FAMEs en EspAax es limitada, se han explorado combinaciones de SSZ con otros FAMEs, en particular MTX e hidroxicloroquina (HCQ). Un ensayo que comparó monoterapia con SSZ frente a la combinación SSZ+MTX y a la triple terapia SSZ+MTX+HCQ en pacientes con EspA y artritis periférica mostró que las terapias combinadas fueron más efectivas que la monoterapia con SSZ en la mejoría de parámetros clínicos y de laboratorio como la VHS, la PCR, la rigidez matutina, el recuento de articulaciones afectadas y la prueba de Schober. Sin embargo, en el mismo estudio, la combinación de SSZ y MTX no resultó en una diferencia estadísticamente significativa en el grado de sacroileítis en comparación con la monoterapia con SSZ, reforzando la idea de que la afectación axial central no se ve sustancialmente modificada por estos esquemas³⁹.

En 2022, un estudio observó que la duración media de persistencia con SSZ fue mayor cuando se utilizaba en combinación con HCQ (30,15 meses) o en triple terapia con MTX e HCQ (30,08 meses), en comparación con la monoterapia con SSZ (23,97 meses), en una cohorte de pacientes con AR y EspA¹⁸.

Otros estudios han evaluado el impacto de la combinación SSZ+MTX en la inflamación aguda. Un estudio observó que los niveles de PCR disminuyeron de forma significativa en el grupo con terapia combinada SSZ+MTX, a diferencia de los pacientes en monoterapia con SSZ después de seis meses de seguimiento⁴⁰. Este y otro estudio describieron que la combinación de MTX y SSZ podría ser una opción eficaz y rentable en EspAax, reduciendo potencialmente la necesidad de terapia biológica en pacientes que no responden a AINE y enfrentan limitaciones económicas para acceder a biológicos^{40,41}. En conjunto, la evidencia disponible sugiere que la combinación de SSZ con otros FAMEs es útil para controlar manifestaciones periféricas e inflamación sistémica y para retardar el inicio de biológicos en contextos de recursos limitados, pero no modifica de manera relevante la afectación axial ni la sacroileítis estructural.

Uso combinado con agentes biológicos y estrategias de ahorro

El consenso es que no se recomienda tratar a pacientes con enfermedad puramente axial con FAMEs como SSZ ni combi-

narlos sistemáticamente con biológicos para mejorar la respuesta axial. Las excepciones consideradas se relacionan con pacientes que presentan afectación periférica relevante o manifestaciones extraaxiales como uveítis o EII, en quienes la combinación puede ser valorada de forma individual^{26,27}.

A pesar de la falta de respaldo de las guías, algunos estudios observacionales han sugerido posibles beneficios de la co-medicación con FAMEs, principalmente en términos de supervivencia del fármaco biológico. Un estudio prospectivo sueco encontró que la co-medicación con FAMEs (principalmente MTX, pero también incluyendo SSZ) se asociaba con una mejor retención del tratamiento con TNF inhibidores en pacientes con EA y EspA indiferenciada⁴². Además, se ha comunicado una estrategia en la que un curso corto de infliximab (INF), seguido de la combinación MTX+SSZ, prolongó el tiempo hasta la recaída en comparación con los tiempos de recaída usualmente descritos tras la interrupción de biológicos. Este régimen, que utilizó INF a demanda en el contexto de tratamiento continuo con MTX+SSZ, se asoció con una reducción del costo del 57,1% por paciente-mes de seguimiento, conservando una mejora significativa en marcadores de inflamación y puntuaciones de desenlaces reportados por los pacientes⁴³. También, se ha descrito un estudio que exploró la combinación de ETA, SSZ y talidomida en EA, donde la triple combinación produjo una tasa de respuesta ASAS20 superior a la observada con ETA solo o con la combinación SSZ+talidomida a los 12 meses⁴⁴. No obstante, estos estudios tienen un carácter exploratorio y no han modificado las recomendaciones formales, que continúan desaconsejando el uso sistemático de combinaciones de biológicos con FAMEs para el control de la enfermedad axial.

Manifestaciones extraesqueléticas y otros efectos clínicos

Además de su acción sobre síntomas articulares, la SSZ se ha estudiado en manifestaciones extraesqueléticas de la EspA, en particular la uveítis anterior aguda (UAA), demostrando reducir el número de brotes de UAA asociada a EspA^{14,21,45}. Recientemente, un estudio que evaluó la SSZ en uveítis anterior recurrente no infecciosa mostró que la SSZ disminuyó de manera significativa la frecuencia de brotes durante el primer año tanto en monoterapia como en combinación con otra terapia inmunomoduladora (MTX, secukinumab, o adalimumab), con un valor de p de 0,033¹³.

Por otra parte, el estudio PETSPA, ya comentado, sugiere una posible reducción de la inflamación vascular aórtica medida por PET-CT en pacientes tratados con SSZ, con una disminución del TBRmax aórtico de un 33,2% aunque sin significación estadística. Dado el aumentado riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en EspAax, este hallazgo, aunque preliminar, abre interrogantes sobre un potencial efecto modulador de la SSZ sobre la inflamación vascular, que requiere estudios más potentes para ser confirmado³⁸.

Seguridad y perfil de tolerabilidad de la sulfasalazina

En el contexto de EspA el perfil de seguridad de SSZ se considera globalmente bueno¹². Entre los eventos adversos más comúnmente reportados se encuentran las náuseas, los vómitos, la cefalea y la diarrea¹⁶, así como las erupciones cutáneas tipo rash⁴⁶. A pesar de ser frecuentes, estos eventos no suelen comprometer la vida y, en muchos casos, pueden ser mitigados mediante ajustes de dosis, administración gradual o uso concomitante de fármacos de apoyo sintomático.

No obstante, la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos es un elemento clave en la valoración de la tolerabilidad de la SSZ. Los ensayos clínicos han mostrado de manera consistente una tasa significativamente mayor de retiros por efectos secundarios en el grupo SSZ en comparación con el grupo placebo. La revisión Cochrane de 2014 en EA estimó que aproximadamente 13 de cada 100 personas tratadas con SSZ abandonan el fármaco debido a eventos adversos¹².

La sulfapiridina se considera el componente más estrechamente vinculado a la aparición de eventos como náuseas, vómitos y cefalea¹⁶. Además, la variabilidad interindividual en la tolerancia se ha relacionado con factores farmacogenéticos. En pacientes chinos con EA, la aparición de reacciones adversas dependientes de la dosis -como náuseas, diarrea, elevación de transaminasas y mareos-, así como de reacciones no claramente relacionadas con la dosis -como leucopenia, erupción cutánea y úlceras orales-, se ha asociado con polimorfismos del gen N-acetiltransferasa 2 (NAT2)¹⁶. Estos hallazgos sugieren que el genotipo NAT2 podría influir en la acetilación de la sulfapiridina y modular el riesgo de toxicidad, abriendo la puerta a una eventual estratificación del riesgo basada en farmacogenética en poblaciones seleccionadas.

Aunque los eventos adversos serios (EAS) son poco frecuentes, la SSZ es un fármaco conocido por su potencial para desencadenar reacciones de hipersensibilidad graves. Entre ellas, destaca el síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), también denominado DIHS (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome)⁴⁶. Este cuadro se caracteriza clínicamente por la presencia de erupción cutánea amplia, fiebre, eosinofilia y compromiso multiorgánico, con posible afectación hepática, renal, pulmonar u otros órganos. En una revisión de casos de DRESS/DIHS inducido por SSZ el tiempo medio de aparición de DRESS/DIHS asociado a SSZ fue de 28 días, con un rango que fluctuó entre 10 y 60 días desde el inicio del tratamiento⁴⁶. Estos datos enfatizan la necesidad de una vigilancia estrecha durante las primeras semanas de exposición al fármaco, período en el que el clínico debe estar particularmente atento a la aparición de rash, fiebre, síntomas sistémicos y alteraciones de laboratorio compatibles con hipersensibilidad.

A pesar de este potencial para desencadenar reacciones graves, en los ensayos clínicos aleatorizados de EA los EAS fueron reportados como extremadamente raros o incluso ausentes. La revisión de 2014, describió una incidencia de eventos adversos

serios de 0 por 1.000 pacientes en el grupo tratado con SSZ frente a 1 por 1.000 en el grupo placebo, en un seguimiento promedio de 36 semanas¹². Este contraste entre la experiencia de los ensayos y los reportes de farmacovigilancia o series de casos se explica, probablemente, por la selección cuidadosa de pacientes, el tamaño muestral y la duración relativamente limitada del seguimiento en los estudios controlados, pero refuerza la idea de que, a nivel poblacional, los eventos potencialmente mortales son inusuales.

Durante la pandemia de COVID-19, un estudio multicéntrico turco reportó una mayor frecuencia de neumonía (23%) en pacientes con EspAax en monoterapia con SSZ respecto de quienes recibían biológicos (7%), sin diferencias en mortalidad. Aunque el mecanismo no está claro, este hallazgo sugiere prudencia en pacientes inmunocomprometidos o con riesgo infeccioso alto⁴⁷.

Su buen perfil de seguridad permite su utilización durante el embarazo y la lactancia, lo que constituye una ventaja importante frente a otros FAME¹³.

En conjunto, la SSZ presenta un perfil de seguridad caracterizado por una alta frecuencia de eventos adversos leves, una tasa de abandono no despreciable por intolerancia y un riesgo bajo pero real de reacciones de hipersensibilidad graves. Sin embargo, cuando se utiliza con monitoreo apropiado y se sopesan cuidadosamente sus riesgos frente a los beneficios esperados -especialmente en el control de manifestaciones periféricas y extraarticulares y en contextos de recursos limitados o de embarazo-, SSZ continúa siendo un fármaco con un lugar bien definido en el arsenal terapéutico de las EspA.

Síntesis y conclusiones

La SSZ ha pasado, en el curso de cuatro décadas, de ser uno de los pocos fármacos disponibles para la EspAax a ocupar un lugar más acotado y selectivo dentro del arsenal terapéutico. La evidencia acumulada es coherente en señalar que su impacto sobre la inflamación axial central y la progresión estructural es, en el mejor de los casos, modesto. Los beneficios descritos en ensayos antiguos y metaanálisis se concentran en la mejoría de síntomas subjetivos (dolor, rigidez) y parámetros inflamatorios sistémicos, mientras que los grandes estudios controlados, las revisiones y los trabajos con imagen avanzada (RM y PET-CT) no han demostrado un efecto consistente ni clínicamente relevante sobre la enfermedad axial establecida.

Pese a ello, la SSZ no es un fármaco “descartable”. Los datos sugieren la posible existencia de subgrupos de respuesta en EspAax temprana: pacientes jóvenes, con corta duración de enfermedad y alta actividad inflamatoria, en los que puede lograrse una mejoría sintomática razonable, aunque limitada, especialmente cuando las alternativas biológicas no están disponibles o resultan inaccesibles. A nivel de práctica clínica y recomendaciones, sin embargo, el consenso es claro: la SSZ

no debe considerarse tratamiento dirigido a la afectación axial pura y su indicación principal sigue siendo la artritis periférica, donde su eficacia es más consistente y su relación costo-beneficio más favorable.

El rol actual de la SSZ se define, por tanto, en tres ejes: control de manifestaciones periféricas en EspA y como parte de esquemas combinados con otros FAMEcs para reducir inflamación sistémica y, en contextos específicos, retrasar o disminuir la necesidad de biológicos; prevención de manifestaciones extraesqueléticas, en particular la UAA recurrente, donde ha demostrado reducir la frecuencia de brotes y constituye una alternativa relevante en pacientes con alta carga ocular; y opción terapéutica coste-efectiva en escenarios de recursos limitados o en pacientes con restricciones para el uso de terapias biológicas o moléculas dirigidas.

Desde la perspectiva de seguridad, la SSZ ofrece un perfil globalmente aceptable, con eventos adversos frecuentes pero generalmente leves, una tasa de abandono que debe ser considerada en la toma de decisiones compartida y un riesgo bajo pero real de reacciones graves de hipersensibilidad que exige monitorización adecuada. Su experiencia acumulada, junto con la posibilidad de uso en embarazo y lactancia, refuerza su utilidad en determinados grupos de pacientes, siempre que se mantenga una vigilancia estructurada y se evalúe críticamente el balance entre beneficio esperado y toxicidad potencial.

En conjunto, la SSZ no compite con las terapias biológicas ni con los inhibidores de JAK como estrategia de control axial en EspAax, pero conserva un lugar definido como fármaco complementario y contextual. El desafío futuro será afinar su uso mediante la identificación de biomarcadores clínicos, genéticos y microbiológicos que permitan seleccionar mejor a los pacientes que realmente pueden beneficiarse, y entender, con apoyo de técnicas de imagen como RM y PET-CT, en qué medida estos efectos se traducen en cambios significativos para la trayectoria a largo plazo de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 20 de noviembre de 2025];390(10089):73–84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616315914>
2. Bautista-Molano W, Sommerfleck F, García-Salinas R. Advancing Knowledge and Care for Axial Spondyloarthritis in Latin America Through a Unified Database: The ESPALDA Registry. *J Rheumatol* [Internet]. 15 de junio de 2025 [citado 20 de noviembre de 2025];52(9):953–6. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/early/2025/06/11/jrheum.2025-0131>
3. Cítera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, Azevedo VF, Perich RA, Méndez-Rodríguez JA, et al. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Advances in Rheumatology* 2021 61:1 [Internet]. 8 de enero de 2021 [citado 20 de noviembre de 2025];61(1):2-. Disponible en: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-020-00161-5>
4. Ibáñez Vodnizza S, Díaz Álvarez P, Zúniga Cruz L. Características clínicas, tratamientos y su impacto en la calidad de vida y productividad laboral en pacientes chilenos con espondiloartritis: Un estudio basado en encuestas web. *Revista Chilena de Reumatología* [Internet]. 14 de julio de 2025 [citado 20 de noviembre de 2025];41(2):43–9. Disponible en: <https://revistareumatologia.cl/index.php/rcr/article/view/142>
5. Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *BMJ* [Internet]. 11 de octubre de 1986;293(6552):911–4. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.293.6552.911>
6. AMOR B, KAHAN A, DOUGADOS M, DELRIEU F. Sulfasalazine and Ankylosing Spondylitis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1 de diciembre de 1984;101(6):878–878. Disponible en: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-101-6-878_1
7. Feltelius N, Hällgren R. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. mayo de 1986;45(5):396–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724127422>
8. Nissilä M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 29 de septiembre de 1988;31(9):1111–6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780310905>
9. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 12 de diciembre de 1996;39(12):2004–12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780391209>
10. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. septiembre de 2006 [citado 20 de noviembre de 2025];65(9):1147–53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724200443>
11. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology* [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 13 de enero de 2026];51(10):1894–905. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kes142>
12. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 27 de noviembre de 2014 [citado 20 de noviembre de 2025];2014(11). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004800.pub3>

13. Avello-Gorostidi A, Hernanz I, Robles-Barrena I, Olivas-Vergara O, Borges PE, Arconada-López C, et al. Efficacy of sulfasalazine on recurrent acute anterior uveitis: a three-year follow-up. *Int Ophthalmol* [Internet]. 24 de enero de 2025 [citado 20 de noviembre de 2025];45(1):36. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10792-024-03405-1>
14. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* [Internet]. mayo de 2000;14(3):340–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/eye200084>
15. Deshpande G, Sonawale A, Mulkalwar A, Jain H, Goyal A. Short-Term Efficacy and Adverse Effects of Sulfasalazine in the Management of Axial Spondyloarthritis. *Cureus* [Internet]. 5 de diciembre de 2023 [citado 20 de noviembre de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/203743-short-term-efficacy-and-adverse-effects-of-sulfasalazine-in-the-management-of-axial-spondyloarthritis>
16. Hou Z duo, Xiao Z yu, Gong Y, Zhang Y ping, Zeng QY. Arylamine N-acetyltransferase polymorphisms in Han Chinese patients with ankylosing spondylitis and their correlation to the adverse drug reactions to sulfasalazine. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 21 de diciembre de 2014 [citado 20 de noviembre de 2025];15(1):64. Disponible en: <https://bmcpharmacolotoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-15-64>
17. Dekker-Saeyns BJ, Dijkmans BA, Tytgat GN. Treatment of spondyloarthritis with 5-aminosalicylic acid (mesalazine): an open trial. *J Rheumatol* [Internet]. marzo de 2000;27(3):723–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10743816>
18. Jayachandran M, Koshy V, David R, Santhakumari V, Padmanabhan DS, Surendran S, et al. Adverse reaction profile of sulfasalazine and its persistence in chronic therapy of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: A multicentric observational study^[P]. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 20 de noviembre de 2025];60(08):327–35. Disponible en: https://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=189482&doi=10.5414/CP204120&L=0
19. Lima SF, Pires S, Rupert A, Oguntunmbi S, Jin WB, Marderstein A, et al. The gut microbiome regulates the clinical efficacy of sulfasalazine therapy for IBD-associated spondyloarthritis. *Cell Rep Med* [Internet]. 19 de marzo de 2024 [citado 20 de noviembre de 2025];5(3):101431. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666379124000545>
20. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, Hopkins R, Bird H. Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 12 de agosto de 1996;39(8):1400–5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780390819>
21. Dougados M, Linden S VAN DER, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 9 de mayo de 1995;38(5):618–27. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780380507>
22. Yu HC, Lu MC, Huang KY, Huang H lu, Liu SQ, Huang HB, et al. Sulfasalazine Treatment Suppresses the Formation of HLA-B27 Heavy Chain Homodimer in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 de diciembre de 2015 [citado 20 de noviembre de 2025];17(1):46. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/46>
23. Davis MJ, Dawes PT, Beswick E, Lewin IV, Stanworth DR. Sulphasalazine therapy in ankylosing spondylitis: its effect on disease activity, immunoglobulin a and the complex immunoglobulin a-alpha-1-antitrypsin. *Rheumatology* [Internet]. 1989;28(5):410–3. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/28.5.410>
24. Zhou J, Huang W, Zhang Z, Luo L, Ren F, Huang D, et al. Cause analysis of conversion to biologics in spondyloarthritis patients with poor response to conventional treatment. *Clin Rheumatol* [Internet]. 23 de diciembre de 2023 [citado 20 de noviembre de 2025];42(12):3251–5. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10067-023-06724-3>
25. Feltelius N, Hvatum M, Brandtzaeg P, Knutson L, Hällgren R. Increased jejunal secretory IgA and IgM in ankylosing spondylitis: normalization after treatment with sulfasalazine. *J Rheumatol* [Internet]. noviembre de 1994;21(11):2076–81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869313>
26. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 21 de enero de 2023 [citado 21 de noviembre de 2025];82(1):19–34. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724086205>
27. Bautista-Molano W, Fernández-Ávila DG, Brance ML, Ávila Pedretti MG, Burgos-Vargas R, Corbacho I, et al. Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 6 de noviembre de 2023 [citado 21 de noviembre de 2025];19(11):724–37. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41584-023-01034-z>
28. Damjanov N, Shehhi W Al, Huang F, Kotak S, Burgos-Vargas R, Shirazy K, et al. Assessment of clinical efficacy and safety in a randomized double-blind study of etanercept and sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis from Eastern/Central Europe, Latin America, and Asia. *Rheumatol Int* [Internet]. 11 de mayo de 2016 [citado 20 de noviembre de 2025];36(5):643–51. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-016-3452-0>
29. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 24 de enero de 2018 [citado 20 de noviembre de 2025];21(1):308–14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.13124>
30. Lee TH, Koo BS, Nam B, Oh JS, Park SY, Lee S, et al. Conventional disease-modifying antirheumatic drugs therapy may not slow spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis: results from an 18-year longitudinal dataset. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 28 de enero de 2020 [citado 20 de noviembre de 2025];12. Disponible

- en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X20975912>
31. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. noviembre de 1990;17(11):1482–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1980310>
 32. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: A Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* [Internet]. noviembre de 1999;42(11):2325–9. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C)
 33. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Rheumatology* [Internet]. 1993;32(8):729–33. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/32.8.729>
 34. Corkill MM, Jobanputra P, Gibson T, Macfarlane DG. A controlled trial of sulphasalazine treatment of chronic ankylosing spondylitis: failure to demonstrate a clinical effect. *Rheumatology* [Internet]. 1990;29(1):41–5. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/29.1.41>
 35. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* [Internet]. julio de 2011 [citado 20 de noviembre de 2025];70(7):1257–63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724100507>
 36. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff C, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. abril de 2011 [citado 20 de noviembre de 2025];70(4):590–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724146079>
 37. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Yargucu F, Taylan A, Argn M, Gumusdis G. Efficacy of SLZ and MTX (alone or combination) on the treatment of active sacroiliitis in early AS. *Rheumatol Int* [Internet]. 11 de octubre de 2009 [citado 20 de noviembre de 2025];29(12):1523–7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-009-1057-6>
 38. Kaijasilta J, Kerola AM, Tuompo R, Relas H, Loimaala A, Koivu H, et al. Adalimumab and sulfasalazine in alleviating sacroiliac and aortic inflammation detected in PET/CT in patients with axial spondyloarthritis: PETSPA. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. 9 de febrero de 2022 [citado 20 de noviembre de 2025];10(2):155–62. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iid3.552>
 39. Calgüneri M, Cobankara V, Oztürk MA, Ertenli I, Kiraz S, Apraş S. Combination therapies in spondyloarthropathies. *Kobe J Med Sci* [Internet]. enero de 2004;50(1–2):31–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659875>
 40. Can M, Aydın SZ, Niğdelioğlu A, Atagündüz P, Direskeneli H. Conventional DMARD therapy (methotrexate-sulfasalazine) may decrease the requirement of biologics in routine practice of ankylosing spondylitis patients: A real-life experience. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 31 de diciembre de 2012;15(6):526–30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1756-185X.2012.01817.x>
 41. Ganapati A, Gowri M, Antonisamy B, Danda D. Combination of methotrexate and sulfasalazine is an efficacious option for axial spondyloarthritis in a resource-limited, real-world clinical setting: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 14 de mayo de 2021 [citado 20 de noviembre de 2025];40(5):1871–9. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05433-5>
 42. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d’Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson LT, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de junio de 2015 [citado 20 de noviembre de 2025];74(6):970–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724026682>
 43. Nair AM, Sandhya P, Yadav B, Danda D. TNF α blockers followed by continuation of sulfasalazine and methotrexate combination: a retrospective study on cost saving options of treatment in Spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 23 de octubre de 2017 [citado 20 de noviembre de 2025];36(10):2243–51. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-017-3726-2>
 44. Xiao P, Pang C, Zhu X, Wu X. Clinical research for curing ankylosing spondylitis through combining etanercept, thalidomide and sulfasalazine. *Pak J Pharm Sci* [Internet]. enero de 2015;28(1 Suppl):359–62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25631513>
 45. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. junio de 2011 [citado 20 de noviembre de 2025];63(6):1543–51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30223>
 46. Liu Y, Wang D, Wu S, Liu X, Xiao C. Literature review of the clinical features of sulfasalazine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/DIHS). *Front Pharmacol* [Internet]. 2 de diciembre de 2024 [citado 20 de noviembre de 2025];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1488483/full>
 47. Armağan B, Atalar E, Güven SC, Özdemir B, Konak HE, Akyüz Dağlı P, et al. Effects of sulfasalazine in axial spondyloarthritis on COVID-19 outcomes: real-life data from a single center. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 4 de julio de 2023 [citado 20 de noviembre de 2025];45(4):395–401. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08923973.2022.2160729>